



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313190

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 207/34, 231/14, 233/90, 401/12,
C 07 D 403/12, 409/12, 413/12,
A 61 K 31/40, 31/41

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19992633	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.12.15, PCT/US97/22895
(22) Inng. dag	1999.06.01	(85) Videreføringsdag	1999.06.01
(24) Løpedag	1997.12.15	(30) Prioritet	1996.12.23, US, 769859
(41) Alm. tilgj.	1999.08.20		1997.06.20, US, 879944
(45) Meddelt dato	2002.08.26		

(71) Patenthaver Du Pont Pharmaceuticals Co, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, US
(72) Oppfinner Donald Joseph-Phillip Pinto, Newark, DE 19702, US
James Russell Pruitt, Landenberg, PA 19350, US
Joseph Cacciola, Newark, DE 19702, US
John Matthew Fevig, Lincoln University, PA 19352, US
Qi Han, Wilmington, DE 19810, US
Michael James Orwat, Hockessin, DE 19707, US
Mimi Lifan Quan, Newark, DE 19711, US
Karen Anita Rossi, Newark, DE 19711, US
(74) Fullmektig Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Nitrogenholdige heteroaromatiske forbindelser som faktor Xa-inhibitorer, farmasøytisk sammensetning omfattende en slik forbindelse samt anvendelse av forbindelsen**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

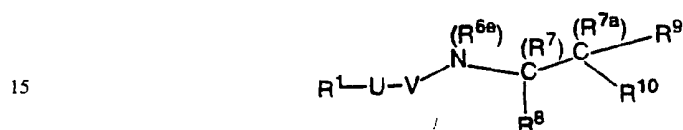
Foreliggende oppfinnelse vedrører nitrogenholdige heteroaromatiske forbindelser og derivater av disse av formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt eller prodrug-former av disse, hvor J er N eller NH og D kan være C(=NH)NH₂, som er nyttige som inhibitorer for faktor Xa.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører generelt nitrogenholdige heteroaromatiske forbindelser som er inhibitorer for trypsinlignende serinprotease enzymer, særlig faktor Xa, farmasøytiske sammensetninger som inneholder de samme- og anvendelse derav for fremstilling av et terapeutisk middel.

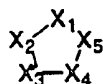
BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

WO 95/18111 vedrører fibrinogene reseptorantagonister, som inneholder basiske og sure endestående grupper, av formelen:



hvor R¹ representerer den basiske endestående gruppen, U er et alkylen- eller heteroatom sammenbindende ledd, ved å være en heterocyklisk gruppe og høyredelen av molekylet betyr den sure endegruppen. De foreliggende forbindelsene inneholder ikke den sure gruppen i WO 95/18111.

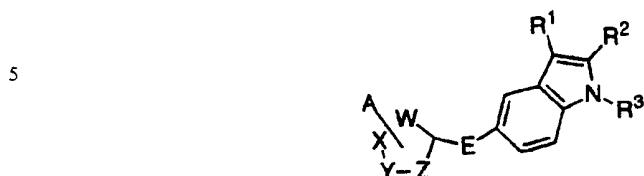
I U.S. patentnr. 5,463,071, Himmelsbach *et al.* omtales celleaggregasjons-inhibitorer som er 5-leddede heterocykliske forbindelser av formelen:



30 hvor den heterocykliske gruppen kan være aromatisk og gruppene A-B-C og F-E-D er bundet til ringsystemet. A-B-C- kan være en rekke forskjellige substituenten omfattende en basisk gruppe bundet til en aromatisk ring. F-E-D-gruppen synes imidlertid å være en sur funksjonalitet som adskiller seg fra foreliggende oppfinnelse. Dessuten er det ikke angitt anvendelsen av disse forbindelser som inhibitorer for faktor Xa.

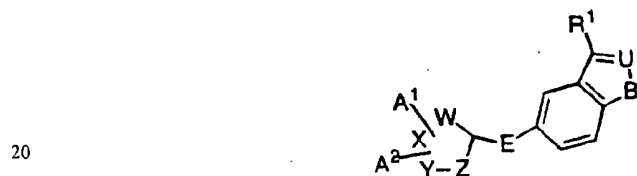
35

Baker *et al.* i U.S. patentnr. 5,317,103, redegjør for 5-HT₁-agonister som er indol-substituerte fem-leddede heteroaromatiske forbindelser av formelen:



10 hvor R¹ kan være pyrrolidin eller piperidin og A kan være en basisk gruppe som omfatter amino- eller amidino. Baker *et al.* angir imidlertid ikke at A kan være et substituert ringsystem som er lik det som omfattes av de heteroaromatiske forbindelser ifølge oppfinnelsen.

15 Baker *et al.*, i WO 94/02477, redegjør for 5-HT₁-agonister som er imidazoler, triazoler eller tetrazoler av formelen:



hvor R¹ betyr et ringsystem som inneholder et nitrogen eller et nitrogensubstituert cyklobutan, og A kan være en basisk gruppe som omfatter amino og amidino.

25 Baker *et al.*, angir imidlertid ikke at A kan være et substituert ringsystem som tilsvarer det som omfattes av de heteroaromatiske forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

30 Tidwell *et al.*, i *J. Med. Chem.* **1978**, 21(7), 613-623, omtaler en serie av diarylamidin-derivater som inkluderer 3,5-bis(4-aminofenyl)pyrrol. Denne serien av forbindelser ble testet mot trombin, trypsin og pankreatisk kallikrein. Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer ikke disse typer av forbindelse.

35 Aktivert faktor Xa, hvis viktigste praktiske funksjon er produksjon av trombin ved hjelp av den begrensede proteolysen av pro-trombin, har en sentral stilling som knytter sammen de intrinsiske og ekstrinsiske aktiveringsmekanismene i det resulterende vanlige forløpet av blodkoaguleringen. Produksjonen av trombin, den resulterende serin-proteasen i forløpet for å fremstille en fibrinklump, fra sin precursor forsterkes ved

dannelsen av pro-trombinasekompleks (faktor Xa, faktor V, Ca^{2+} og fosfolipid). Siden det er beregnet at ett molekyl av faktor Xa kan produsere 138 molekyler trombin (Elodi, S., Varadi, K.: *Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation.*

5 *THromb. Res.* 1979, 15, 617-629), kan hemningen av faktor Xa være mer effektiv enn inaktivering av trombin når det gjelder å avbryte blodkoaguleringsystemet.

Derfor er det behov for virkningsfulle og spesifikke inhibitorer for faktor Xa som potensielt verdifulle terapeutiske midler for behandlingen av tromboemboliske
10 sykdommer. Det er således ønskelig å finne frem til nye faktor Xa-inhibitorer.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

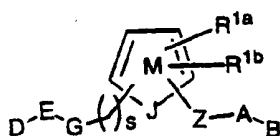
Det er således et mål ved den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye aromatiske
15 heterocykliske forbindelser som inneholder nitrogen som er nyttige som faktor Xa-inhibitorer eller farmasøytisk aksepterbare salter eller prodrugs av disse.

Det er et annet mål ved den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk
20 virksom mengde av minst en av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller prodrug av disse.

Det er et annet mål ved den foreliggende oppfinnelse å anvende forbindelsene for å fremstille et terapeutisk middel for å behandle eller forebygge tromboembolisk
25 sykdom.

Disse og andre mål vil fremgå av den følgende detaljerte beskrivelse som er oppnådd ved at oppfinnerne har funnet at forbindelsene av formel (I)

30



I

35

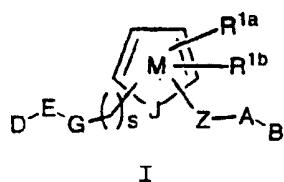
eller farmasøytisk akseptable salter eller prodrugsformer av disse, hvor A, B, D, E, G, J, M, R^{1a}, R^{1b}, s og m/z er som angitt nedenfor, er virksomme faktor Xa-inhibitorer.

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORETRUKNE UTFØRELSIFORMER:

5

[1] Med den første utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formel I:

10

15

eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, hvor:

ring M inneholder, i tillegg til J, 0-3 N-atomer, forutsatt at dersom M inneholder 2 N-atomer, er R^{1b} ikke tilstede og dersom M inneholder 3 N-atomer, er R^{1a} og R^{1b} ikke tilstede;

20

J er N eller NH;

D er valgt fra CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸ og (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, forutsatt at D er substituert meta eller para til G på E:

25

E er valgt fra fenyl eller pyridyl substituert med 1 R;

alternativt betyr D-E-G sammen pyridyl substituert med 1 R;

30

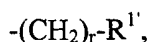
R er valgt fra H, halogen, (CH₂)_tOR³, C₁₋₄ alkyl.

G er ikke tilstede,

35

Z er valgt fra et C₁₋₄ alkylen, (CH₂)_rO, C(O)(CH₂)_r, C(O)NR₃, NHC(O), S(O)_p(CH₂)_r og NHSO₂;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra:



5 $R^{1'}$ er valgt fra H, C_{1-3} alkyl, halogen, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, CO_2R^2 ,
 $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^{2b}$, eller fenyl- C_1 - C_4 alkyl,

R^2 , når den forekommer, er valgt fra H, eller C_{1-6} alkyl,

10 R^{2a} , når den forekommer er valgt fra H, eller C_{1-6} alkyl,

R^{2b} , når den forekommer er valgt fra C_{1-6} alkyl,

R^3 , når den forekommer, er valgt fra H, eller C_{1-4} alkyl;

15

A er valgt fra:

fenyl eller naftyl substituert med 0-2 R^4 og

En heterocyklisk gruppe valgt fra piperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, dihydro-
 pyrimidinyl og tiazolyl substituert med 0-2 R^4 ;

20

B er valgt fra:

Y, X-Y,

25 X er valgt fra C_{1-4} alkylen, $-C(O)-$, $-S(O)_p-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $CR^2R^{2a}NR^2-$, O, -
 $CR^2R^{2a}O-$, og $-OCR^2R^{2a}$; $CR^2R^{2a}S(O)_p$ og $S(O)_pCR^2R^{2a}$;

Y er valgt fra:

$(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, forutsatt at X-Y ikke danner en N-N, O-N eller S-N-binding,

fenyl eller C_5 - C_6 -cykloalkyl substituert med 0-2 R^{4a} og

30

en heterocyklisk gruppe valgt fra piperidinyl, piperazinyl, pyridyl, pyrrolidinyl,
 morfolinyl, tiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, benzimidazolyl og tetrazolyl
 substituert med 0-2 R^{4a} .

35 R^4 , når den forekommer er valgt fra halogen, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$,
 eller $NR^2C(O)-NR^2R^{2a}$,

alternativt er en av R^4 evt. med CF_3 substituert tetrazolyl,

R^{4a}, når den forekommer, er valgt fra =O, halogen, C₁₋₄ alkyl, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ og (CF₂)_rCF₃,

5

alternativt er en R^{4a} en evt. med CF₃ substituert tetrazolyl.

R⁵, når den forekommer er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl og benzyl.

10 R⁷, når den forekommer er valgt fra H, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkylkarbonyloksy, C₁₋₄ alkoksykarbonyl,

R⁸, når den forekommer er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl,

15 alternativt danner R⁷ og R⁸ sammen med nitrogenatomet en morfolinring;

R⁹, når den forekommer, er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl;

n, når den forekommer, er valgt fra 0, 1, 2 og 3;

20

p, når den forekommer, er valgt fra 0, 1 og 2;

r, når den forekommer, er valgt fra 0, 1, 2 og 3;

25 s, når den forekommer, er valgt fra 0, 1 og 2; og

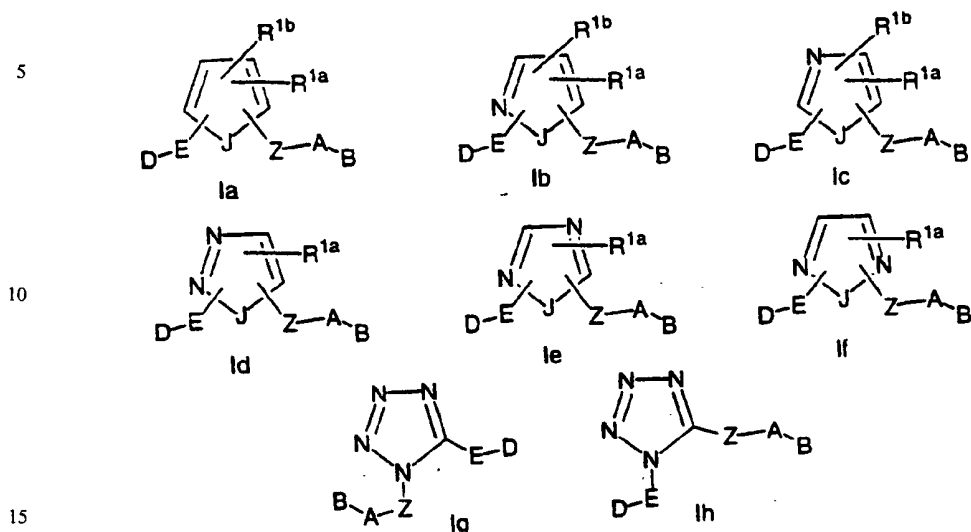
t, når den forekommer, er valgt fra 0 og 1;

forutsatt at D-E-G(CH₂)_s- og -Z-A-B ikke begge er benzamidiner.

30

[2] Ved en foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene Ia-lh:

35



20 hvor gruppene D-E og -Z-A-B er bundet til tilstøtende atomer i ringen;

Z er valgt fra C_1 - C_4 -alkylen, $(CH_2)_rO$, $C(O)(CH_2)_r$, $C(O)NR^3$, $NHC(O)$, $S(O)_p(CH_2)_r$ og $NHSO_2$;

25 A er valgt fra en av de følgende karbocykliske og heterocykliske systemer som er substituert med 0-2 R^4 : fenyl, piperidinyll, pyridyll, tiazolyll,

B er valgt fra Y, X-Y,

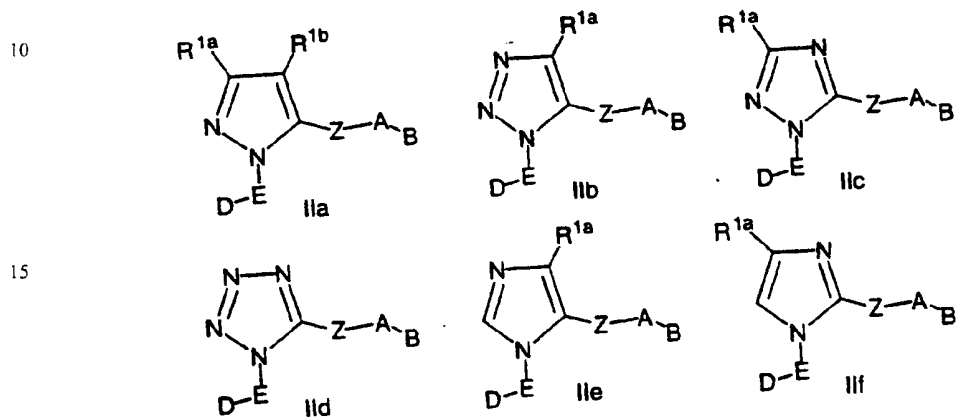
30 X er valgt fra C_{1-4} alkylen, $-NR^2CR^2R^{2a}$ -, $-CR^2R^{2a}NR^2$ -, O, $-CR^2R^{2a}O$ og $-OCR^2R^{2a}$;

Y er NR^2R^{2a} , forutsatt at X-Y ikke danner en N-N eller O-N-binding;

35 alternativt er Y valgt fra ett av de følgende heterocykliske systemer som er substituert med 0-2 R^{4a} ;

piperidinyl, piperazinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, benzimidazolyl.

[3] Ved en mer foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf:



25 hvor;

Z er valgt fra $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)$, og NHSO_2 , forutsatt at Z ikke danner en N-N eller NCH_2N -binding med ring M eller gruppe A.

30

[4] Ved en enda mer foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf, hvor;

35 E er fenylyl substituert med R eller 2-pyridyl substituert med R;

D er valgt fra NH_2 , C(O)NH_2 , C(=NH)NH_2 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH(CH}_3\text{)NH}_2$ og $\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{NH}_2$, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E; og

R er valgt fra H, Cl og F.

5

[5] Ved en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf, hvor;

D-E er valgt fra 3-aminofenyl, 3-amidinofenyl, 3-aminometylfenyl, 3-aminokarbonylfenyl, 3-(metylaminometyl)fenyl, 3-(1-aminoetyl)fenyl, 3-(2-amino-2-propyl)fenyl, 4-klor-3-aminofenyl, 4-klor-3-amidinofenyl, 4-klor-3-aminometylfenyl, 4-klor-3-(metylaminometyl)fenyl, 4-fluor-3-aminofenyl, 4-fluor-3-amidinofenyl, 4-fluor-3-aminometylfenyl, 4-fluor-3-(metylaminometyl)fenyl, 6-aminopyrid-2-yl, 6-amidinopyrid-2-yl, 6-aminometylpyrid-2-yl, 6-(1-aminoetyl)pyrid-2-yl og 6-(2-amino-2-propyl)pyrid-2-yl.

15

[6] Ved en annen enda mer foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf, hvor;

20 Z er C(O)CH_2 og CONH , forutsatt at Z ikke danner en *N-N*-binding med gruppe A;

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

B er valgt fra X-Y;

25

R^4 , når den forekommer er valgt fra halogen, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ og $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

R^{4a} er valgt fra C_{1-4} alkyl, CF_3 , $\text{S(O)}_p\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ og 1- CF_3 -tetrazol-2-yl;

30 R^5 , når den forekommer, er valgt fra CF_3 , C_{1-6} alkyl, fenyl og benzyl;

X er CH_2 eller C(O) og,

Y er valgt fra pyrrolidino og morfolino.

35

[7] Ved en annen ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf hvor;

A er valgt fra gruppen: fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-Cl-fenyl, 3-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 3-F-fenyl, 2-metylfenyl, 2-aminofenyl og 2-metoksyfenyl og,

5 B er valgt fra gruppen: 2-CF₃-fenyl, 2-(aminosulfonyl)fenyl, 2-(metylaminosulfonyl)-fenyl, 2-(dimetylaminosulfonyl)fenyl, 1-pyrrolidinokarbonyl, 2-(metylsulfonyl)-fenyl, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-yl)fenyl, 4-morfolinokarbonyl, 2-metyl-1-imidazolyl, 5-metyl-1-imidazolyl, 2-metylsulfonyl-1-imidazolyl og 5-metyl-1,2,3-triazolyl.

10

[8] Ved en annen enda mer foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf hvor;

E er fenyl substituert med R eller 2-pyridyl substituert med R;

15

D er valgt fra NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂ og C(CH₃)₂NH₂, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E; og,

R er valgt fra H, Cl og F;

20

Z er C(O)CH₂ og CONH, forutsatt at Z ikke danner en *N,N*-binding med gruppe A;

A er valgt fra fenyl, pyridyl og pyrimidyl og er substituert med 0-2 R⁴ og,

25 B er valgt fra X-Y;

R⁴, når den forekommer er valgt fra halogen, (CH₂)_rNR²R^{2a} og (CF₂)_rCF₃;

R^{4a} er valgt fra C₁₋₄ alkyl, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR²R^{2a} og 1-CF₃-tetrazol-2-yl.

30

R⁵, når den forekommer er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl, fenyl og benzyl;

X er CH₂ eller C(O); og,

35 Y er valgt fra pyrrolidino og morfolino.

[9] Ved en annen ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf, hvor;

D-E er valgt fra 3-aminofenyl, 3-amidinofenyl, 3-aminometylphenyl, 3-aminokarbonyl-
5 fenyl, 3-(metylaminometyl)fenyl, 3-(1-aminoetyl)fenyl, 3-(2-amino-2-propyl)-
fenyl, 4-klor-3-aminofenyl, 4-klor-3-amidinofenyl, 4-klor-3-aminometylphenyl, 4-
klor-3-(metylaminometyl)fenyl, 4-fluor-3-aminofenyl, 4-fluor-3-amidinofenyl, 4-
fluor-3-aminometylphenyl, 4-fluor-3-(metylaminometyl)fenyl, 6-aminopyrid-2-yl,
6-amidinopyrid-2-yl, 6-aminometylpyrid-2-yl, 6-aminokarbonylpyrid-2-yl, 6-
10 (metylaminometyl)pyrid-2-yl, 6-(1-aminoetyl)pyrid-2-yl, 6-(2-amino-2-propyl)-
pyrid-2-yl;

A er valgt fra gruppen: fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-Cl-fenyl, 3-Cl-
15 fenyl, 2-F-fenyl, 3-F-fenyl, 2-metylphenyl, 2-aminofenyl og 2-metoksyfenyl; og,

B er valgt fra gruppen: 2-CF₃-fenyl, 2-(aminosulfonyl)fenyl, 2-(metylaminosulfonyl)-
fenyl, 2-(dimetylaminosulfonyl)fenyl, 1-pyrrolidinokarbonyl, 2-(metylsulfonyl)-
fenyl, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-yl)fenyl, 4-morfolinokarbonyl, 2-metyl-
1-imidazolyl, 5-metyl-1-imidazolyl, 2-metylsulfonyl-1-imidazolyl og 5-metyl-
20 1,2,3-triazolyl.

[10] Ved enda en foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en ny forbindelse av formel IIa.

25 [11] Ved enda en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en ny forbindelse av formel IIb.

[12] Ved enda en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en ny forbindelse av formel IIc.

30 [13] Ved enda en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en ny forbindelse av formel IId.

[14] Ved enda en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende
35 oppfinnelse en ny forbindelse av formel IIe.

[15] Ved enda en ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en ny forbindelse av formel IIIf.

[16] Ved en annen enda mer foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf hvor;

D er valgt fra $C(=NR^8)NR^7R^9$, $C(O)NR^7R^8$ og $CH_2NR^7R^8$, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E;

E er fenyl substituert med R eller pyridyl substituert med R;

R er valgt fra H, Cl, F, OR^3 , CH_3 , CH_2CH_3 ;

Z er valgt fra $C(O)$, $C(O)CH_2$, $NHC(O)$ og $C(O)NH$, forutsatt at Z ikke danner en N-binding med ring M eller gruppe A;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra $-(CH_2)_r-R^1$,

R^1 , når den forekommer, er valgt fra H, C_{1-3} alkyl, halogen, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$ og $NR^2SO_2R^{2b}$;

A er valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^4 ; fenyl, piperidinyll, pyridyl, pyrimidinyl,

B er valgt fra Y, X-Y,

X er valgt fra CH_2 , $-C(O)-$,

Y er NR^2R^{2a} forutsatt at X-Y ikke danner en N-N eller O-N-binding;

alternativt er Y valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^{4a} :

fenyl, piperidinyll, piperazinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl,

R^4 , når den forekommer, er valgt fra Cl, F, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $(CF_2)_rCF_3$;

- R^{4a} , når den forekommer, er valgt fra =O, Cl, F, C_{1-4} alkyl, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $(CF_2)_rCF_3$ og 1- CF_3 -tetrazol-2-yl;
- R^5 , når den forekommer, er valgt fra CF_3 , C_{1-6} alkyl og benzyl;
- 5 R^7 , når den forekommer, er valgt fra H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylkarbonyloksy, C_{1-4} alkoksykarbonyl,
- R^8 , når den forekommer, er valgt fra H og C_{1-6} alkyl;
- 10 alternativt danner R^7 og R^8 sammen en morfolinogruppe og,
- R^9 , når den forekommer, er valgt fra H og C_{1-6} alkyl.
- 15 [17] Ved en annen ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa-IIf, hvor:
- E er fenyl substituert med R eller pyridyl substituert med R;
- 20 R er valgt fra H, Cl, F, OR^3 , CH_3 , CH_2CH_3 ,
- Z er valgt fra $C(O)$, $C(O)CH_2$, $NHC(O)$ og $C(O)NH$, forutsatt at Z ikke danner en *N-N*-binding med ring M eller gruppe A;
- 25 R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra $-(CH_2)_r-R^{1'}$,
- $R^{1'}$, når den forekommer, er valgt fra H, C_{1-3} alkyl, halogen, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$ og $NR^2SO_2R^{2b}$;
- 30 A er valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^4 ; fenyl, piperidiny, pyridyl, pyrimidyl, tiazolyl.
- B er valgt fra Y, X-Y.
- 35 X er valgt fra CH_2 , $-C(O)-$ og O;
- Y er NR^2R^{2a} forutsatt at X-Y ikke danner en *N-N* eller *O-N*-binding.

alternativt er Y valgt fra en av de følgende og heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^{4a};

fenyl, piperidinyll, piperazinyll, pyridyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiazolyll,
 5 pyrazolyll, imidazolyll, triazolyll,

R⁴, når den forekommer, er valgt fra Cl, F, (CH₂)_rNR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ og (CF₂)_rCF₃;

R^{4a}, når den forekommer, er valgt fra =O, Cl, F, C₁₋₄ alkyl, (CH₂)_rC(O)R^{2b},
 10 SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ og (CF₂)_rCF₃ og 1-CF₃-tetrazol-2-yl:

R⁵, når den forekommer, er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl, og benzyl;

R⁷, når den forekommer, er valgt fra H, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkylkarbonyloksy, C₁₋₄
 15 alkoksykarbonyll,

R⁸, når den forekommer, er valgt fra H eller C₁₋₆ alkyl,

alternativt danner R⁷ og R⁸ sammen en morfolinogruppe og,

20

R⁹, når den forekommer, er valgt fra H eller C₁₋₆ alkyl.

[18] Ved en annen ytterligere foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av formlene IIa og IIb hvor;

25

R^{1a} er ikke tilstede eller er valgt fra H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a},
 S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}. CH₂C(O)R^{2c};

30

R^{1b} er ikke tilstede eller er valgt fra fra H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a},
 S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}. CH₂C(O)R^{2c};

A er valgt fra ett av de følgende cykliske systemer som er substituert med 0-2 R⁴; fenyll,
 pyridyll og pyrimidyll;

35

B er valgt fra Y og X-Y;

X er valgt fra -C(O)- og O;

Y er NR^2R^{2a} , forutsatt at X-Y ikke danner en O-N-binding;

alternativt er Y valgt fra de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2

5 R^{4a} ; fenyl, piperazinyll, pyridyll, morfolinyll, pyrrolidinyll, imidazolyll og 1,2,3-triazolyll.

R^2 , når den er tilstede, er valgt fra H og CH_3 ,

10 R^{2a} , når den er tilstede, er valgt fra H og CH_3 ,

R^{2b} , når den er tilstede, er CH_3 ,

R^4 , når den er tilstede, er valgt fra Cl, F, NR^2R^{2a} og CF_3 ;

15 R^{4a} , når den er tilstede, er valgt fra Cl, F, CH_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ og CF_3 , og,

R^5 , når den er tilstede, er valgt fra CF_3 og CH_3 .

20 [19] Særlig foretrukne forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse er valgt fra gruppen:

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol;

25 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol;

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfønyll-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-4-brompyrrol;

30 1-(3-amidinofenyl)-2-[[5-(2'-aminosulfonyllfen-1-yl)pyridin-2-yl]-aminokarbonyl]pyrrol;

1-benzyl-3-[(2-aminosulfonyll-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol;

35 1-benzyl-3-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyll-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-4- (3-amidinofenyl) pyrrol;

- 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-imidazol;
- 5 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-imidazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-imidazol;
- 10 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-pyrazol;
- 15 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolyl)-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl)pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-klor-3-
- 20 metyl-pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-t-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetyl-pyrazol;
- 25 1-(3-amidinofenyl)-4-metoksy-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetyl-pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(4'-imidazol-1-yl-fenyl) aminokarbonyl)pyrazol;
- 30 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2''-sulfonylmetyl)fenoksyfenyl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-pyrazol;
- 35 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-aminosulfonyl-3-klor[1,1']-bifen-4-yl)metyltio)tetrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfoksyd]-
tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfonyl]

10

tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl] tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl-1-yl) pyridin-2-yl]-

15

aminokarbonyl] pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl-1-yl)pyrimidin-2-yl]

aminokarbonyl]pyrazol;

20 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-2-klor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-2-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-4'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-trifluormetyl-1-[1,1']-bifen-4-yl)amino-

30

karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-klor-2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-

karbonyl]pyrazol;

- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[(5-(2'-trifluormetylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
5 karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-klor-2'-fluor-]1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
10 pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;
- 15 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) (N'-metyl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;
- 20 1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-aminosulfonyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-trifluormetylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
25 karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;
- 30 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-4-metoksy-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4-trifluormetyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

5

1-(3-amidino)fenyl-4-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol;

1-(3-amidino)fenyl-5-(((2'-aminosulfonyl)fenyl-1-yl)pyridin-2-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;

10

1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;

1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-1,2,4-triazol;

15

3-metyl-1-(3-amidino)fenyl-5-(4'-(4''-klor)fenyl)tiazol-2'-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfid-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfoksyd-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

25

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-benzylsulfonyl)piperidyl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-N-metylaminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

5

1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

10

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol; og

15

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-4-metoksyprazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl)-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[5-[(2'-aminosulfonyl)fen-1-yl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[5-(2'-t-butylaminosulfonyl)fenyl]pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[5-(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[5-(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-(imidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(morfolin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[(4'-(morfolin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(3-metyltetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylphenyl)pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-1-yl)pyrimid-5-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[3-klor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[5-(2'-fluorfen-1-yl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-tert-butylaminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]amino-
karbonyl]pyrazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)-[1,6]-dihydropyrimid-2-
yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(5-(2'-trifluormetylfenyl)pyrimidin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(piperidinosulfonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(piperidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

25

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

1-metyl-3-(3-amidino)fenyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol; og

30

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[4-(pyrazol-4'-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-([5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl)-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-([5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl)-
5 pyrazol,

1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-([5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl)-
pyrazol;

10 1-(3-aminokarbonylphenyl)-3-metyl-5-([5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]amino-
karbonyl)pyrazol;

1-(3-(N-metyl-N-hydroksyamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(4'-t-butylaminosulfonyl-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

15 1-(3-(N-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-(N-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
20 karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-
25 tetrazol,

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[[5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-
30 tetrazol;

5-(3-amidinofenyl)-1-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol;

1-[(3-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

5 1-[(4-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
imidazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-klor-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]imidazol;

15 5-(3-amidinofenyl)-2-metyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
imidazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

25 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

30 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1,(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-ylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-morfolinofenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-((2-trifluormetyl)tetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-((2-trifluormetyl)tetrazol-1-yl)fenyl)amino-
karbonyl]pyrazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonykfenyl)-3-metyl-5-((4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

15 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-acetylpiperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-tert-butylloksykarbonylpiperizin-1-yl)fenyl)-
aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-piperizin-1-yl-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

25 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
(metyltio)pyrazol;

30 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
(metylsulfinyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonyl)pyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol;

5

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-cyklopenyloksyfenyl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-5-[(3-((pyrid-2-yl)metylamino)fenyl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

15 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(4'-(N-morfolino)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-pyrrolidinokarbonyl)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolinokarbonyl)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(N-metyltetrazolon-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol; og

30

1-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonylfenyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidino-fenyl)-5-[4'-(pyrrolidinometyl)fenyl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

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

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

10 1-(3-amino-4'-klorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amino-4'-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

15 1-(3-amino-4'-metoksyfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol;

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

1-(3-amino-4'-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]amino-
karbonyl}tetrazol;

25 1-(3-amino-4'-metoksyfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]tetrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol;

30 1-(3-aminometyl-4'-metylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometyl-4'-fluorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpyrazol;

5 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(4'-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-
trifluormetylpyrazol;

1-(3-etylkarboksyamidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpyrazol;

10

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metyl)fenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

15

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metyl)fenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

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

20

1-(6-brompyridin-2-yl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
tetrazol;

25

1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(4'-(1-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

30

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
tetrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;

1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpirazol;

10

1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-

15 metoksy-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

20 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

25

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

30 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)-[1,6-dihydro]pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-[3-(2'-etylaminofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-[3-(1-(N-morfolino)imino)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[2-(2'-aminosulfonyl-[1,1']bifen-4-yl)-1-hidroksyetyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

15

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol; og

1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylmetyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonylmetyl)pirazol;

30

1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylaminosulfonylmetyl)pirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-(metylaminosulfonylmetyl)pyrazol;

5 1-(3-(N-karboksymetyl)amidinofenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimid-2-
yl)aminokarbonyl]-3-metylpirazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpirazol;

10

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-trifluormetylpirazol;

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

15

1,2,3-triazol;

1-(3-aminometyl-4-metyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpirazol;

20

1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpirazol;

1-(3-aminometyl-4-klor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpirazol;

25

1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]-3-trifluormetylpirazol;

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-

30

3-metylpirazol;

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

5

1-(3-aminometyl)fenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;

1-(3-aminometyl)fenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-fluor-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol;

10

1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol;

15

1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)-pyrazol;

20

1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)amino-karbonyl)pyrazol;

1-(3-aminometyl)fenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-trifluormetyl-4-(N-morfolino)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol;

25

1-(3-aminometyl)fenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

30

1-(3-aminometyl)fenyl)-3-etyl-5-((3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl)pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-(2-metylsulfonylimidazol-1-yl)fenyl)]-aminokarbonyl]pyrazol;

1-[(6-(aminometyl)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;

1-[(6-(N-hydroksyamidino)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-[(6-amidinopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-[6-amidinopyrid-2-yl]-3-metyl-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[4'-(3''-metyl-5''-okso-3''-pyrazolin-2''-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol;

1-(3-aminometyl-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

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

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

1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-[aminokarbonyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

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

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol;

10

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonyl)pyrazol;

15

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(4-(5-metyl-1,2,3-triazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(karboksymetyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(N,N-dimetylaminokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenylaminokarbonyl]-pyrazol;

25

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-tert-butylaminosulfonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-aminosulfonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-trifluormetyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;

30

1-(3-amidino)fenyl-5-(2'-naftylaminosulfonyl)-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4-bromfenyl)aminosulfonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[2-(2'-pyridyl)etyl]aminokarbonyl]pyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fenylpropyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[4-(pyrid-2'-yl)fen-1-ylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(isopropyloksy)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

10

1-(3-(N-aminoamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-(N-aminoamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
15 karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-bromfen-1-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N,N-dimetylamino)karbonylamino)fen-1'-yl)-
20 aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N,N-dietylamino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-N,N-dietylamino)fenyl)aminokarbonyl]-
25 pyrazol;

1-[3-[N-((5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metoksykarbonyl)amidino]fenyl]-5-((2'-
aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-metylpyrazol; og

30 1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(4-(5-(metoksyaminokarbonyl)imidazol-1-yl)fen-1-yl)-
aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol.

og farmasøytisk akseptable salter derav.

Ved en andre utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye farmasøytiske sammensetninger som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk virksam mengde av en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

En tredje utførelsesform omfatter anvendelse av en forbindelse som omtalt ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et terapeutisk middel for å behandle eller forebygge en trombolisk sykdom.

DEFINISJONER

Forbindelsen som omtales her har asymmetriske sentre. Forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse som inneholder et asymmetrisk substituert atom, kan isoleres i optisk aktive- eller racemiske former. Det er allment kjent hvordan man fremstiller optisk aktive former, slik som ved oppløsning av racemiske former eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer. Mange geometriske isomerer av olefiner, C=N-dobbeltbindinger og lignende kan også forekomme i forbindelser som er omtalt her, og alle slike isomerer kan anvendes i følge foreliggende oppfinnelse. *Cis* og *trans*-geometriske isomerer av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er omtalt og kan isoleres som en blanding av isomerer eller som adskilte isomere former. Alle chirale, dia-stereomere, racemiske former og alle geometriske isomere former av en struktur omfattes også, hvis ikke den spesifikke stereokjemien eller isomere form er spesielt angitt.

Betegnelsen "substituert" som anvendes her, betyr at hvilken som helst av en eller flere hydrogenener på det angitte atomet er erstattet med et valg fra en angitt gruppe, forutsatt at det angitte atoms vanlige valens ikke overskrides, og at substitusjonen fører til en stabil forbindelse. Når en substituent er keto (dvs. =O), er to hydrogenener byttet ut på atomet. Når en eventuelt variabel (for eksempel R^6) opptrer mer enn en gang i en del av- eller formelen til en forbindelse, er definisjonen ved enhver forekomst uavhengig av dens definisjon ved en annen forekomst. Dersom således for eksempel en gruppe er vist å være substituert med 0-2 R^6 , kan denne gruppen eventuelt være substituert med inntil 2 R^6 -grupper og hver R^6 er hver gang uavhengig valgt fra definisjonen R^6 . Kombinasjoner og substituenten og/eller variable er også bare tillatt dersom slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.

Når en binding til en substituent er vist å krysse en binding som forbinder to atomer i en ring, kan slik substituent være bundet til hvilket som helst atom i ringen.

- 5 Når en substituent er opptegnet uten å angi atomet som substituenten er bundet til resten av forbindelsen med i en gitt formel, kan slik substituent være bundet til hvilket som helst atom i en slik substituent. Kombinasjoner av substituenten og/eller variable er tillatt bare dersom slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.
- 10 Som angitt i beskrivelsen er "C₁₋₆ alkyl" ment å omfatte både rette og forgrenede, mettede alifatiske hydrokarbongrupper som har det angitte antall karbonatomer, eksemplet omfatter metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, t-butyl, pentyl og heksyl; "Alkenyl" er ment å omfatte hydrokarbon-kjeder med enten rett eller forgrenet konfigurasjon og en eller flere umettede karbon-karbon-bindinger som kan
- 15 forekomme ved ethvert stabilt punkt langs kjeden, slik som etenyl, propenyl og lignende.

- "Halo" eller "halogen" som anvendes i beskrivelsen betyr fluor, klor, brom og jod; og "motsatte ioner" anvendes for å angi en liten, negativt ladet gruppe slik som klor, brom,
- 20 hydroksid, acetat, sulfat og lignende. Som anvendt i beskrivelsen, er "karbocyklisk forbindelse" eller "karbocyklisk rest" ment å omfatte enhver stabil 3- til 7-leddet monocyklisk eller bicyklisk eller 7- til 13-leddet bicyklisk eller tricyklisk forbindelse eller rest, som kan være mettet, delvis mettet eller aromatisk. Eksempler på slike karbo-
- 25 cykliske forbindelser eller rester omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, adamantyl, syklooktyl, [3.3.0]bi-cyklooktan, [4.3.0]bicyklononan, [4.4.0]bicyklodekan (dekalin), [2.2.2]bicyklooktan, fluorenyl, fenyl, naftyl, indanyl, adamantyl eller tetrahydronaftyl (tetalin).

- Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" anvendes i beskrivelsen for å angi de forbind-
- 30 elser, materialer, sammensetninger og/eller doseformer som innenfor rammen av godt medisinsk skjønn er egnet for anvendelse i berøring med vev fra mennesker eller dyr uten for høy giftighet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner, kommensurabel med et akseptabelt fordel/risiko-forhold.

- 35 Som angitt i beskrivelsen betegner "farmasøytisk akseptable salter" derivater av de omtalte forbindelser hvor moderforbindelsen er modifisert ved å fremstille syre- eller

basesalter av disse. Eksempler på farmasøytisk aksepterbare salter omfatter, men er ikke begrenset til, mineral- eller organiske syresalter av basiske rester slik som aminer; alkali- eller organiske salter av sure rester slik som karboksylsyre og lignende. De farmasøytisk aksepterbare salter omfatter de vanlige ikke-giftige salter eller kvaternære ammoniumsalter av den fremstilte moderforbindelsen, for eksempel fra ikke-giftige uorganiske eller organiske syrer. Slike vanlige ikke-giftige salter omfatter for eksempel de som er avledet fra uorganiske syrer, slik som hydroklorisyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende; og saltene fremstilt fra organiske syrer slik som eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glycol, stearinsyre, melkesyre, malinsyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-aceto-oksyzbenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre og lignende.

Farmasøytisk akseptable salter i følge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres fra moderforbindelsen som inneholder en basisk eller sur gruppe etter vanlige kjemiske fremgangsmåter. Vanligvis kan slike salter fremstilles ved å omsette de frie syre- eller baseformene av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den passende basen eller syren i vann eller i et organisk løsningsmiddel eller i en blanding av de to; vanligvis foretrekkes ikke vandige media slik som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril. Lister over egnede salter finnes i *Remington's Pharmaceutical Science*, 17th utgave, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, side 1418.

"Prodrugs" er ment å omfatte hvilke som helst kovalente bærere som frigir det aktive moderlegemidlet i følge formel (I) *in vivo* når et slikt prodrug administreres til et pattedyr. Prodrugs av en forbindelse av formel (I) fremstilles ved å modifisere funksjonelle grupper som finnes i forbindelsen på en slik måte at de modifiserte forbindelsene spaltes, enten ved vanlig behandling eller *in vivo* til moderforbindelsen. Prodrugs omfatter forbindelser av formel (I) hvor en hydrokso- amino- eller sulfhydrylgruppe er bundet til en hvilken som helst gruppe som når prodrug eller forbindelsen av formel (I) administreres til et pattedyr, spaltes for henholdsvis å danne en fri hydroksyl-, fri amino- eller sulfhydrylgruppe. Eksempler på prodrugs omfatter acetat-, format- og benzoatderivater av alkohol- og aminfunksjonelle grupper av forbindelsene av formel (I) og lignende. Foretrukne prodrugs er amidin-prodrugs hvor D er $C(=NR^7)NH_2$ eller tautomerer derav $C(=NR)NHR^7$ og R^7 er valgt fra OH, C_{1-4} alkoksykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyloksy. Mer foretrukne prodrugs er forbindelser hvor R^7 er OH og metoksykarbonyl.

"Stabil forbindelse" og "stabil struktur" er ment å angi en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å tåle isolering til en nyttig renhetsgrad fra en reaksjonsblanding og formulering til et virkningsfullt terapeutisk middel.

5

SYNTESE

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles på en rekke kjente måter innen organisk kjemi. Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved å anvende fremgangsmåter som er angitt i det følgende, sammen med kjente syntetiske metoder fra den syntetisk-organiske kjemi. Foretrukne fremgangsmåter omfatter de som er beskrevet nedenfor. Omsetningene utføres i et løsningsmiddel som er egnet til reagensene og materialene som anvendes og som er nyttige for den overføringen som skal utføres. Det vil forstås at funksjonaliteten som er tilstede på molekylet vil være i overensstemmelse med de foreslåtte overføringer. Det vil noen ganger være nødvendig med et skjønn for å forandre rekkefølgen av de syntetiske trinn eller å velge et spesielt prosess-skjema fremfor et annet for å oppnå en ønsket forbindelse i følge oppfinnelsen. Det vil også forstås at en annen viktig overveielse ved planleggingen av enhver syntetisk vei på dette området er det veloverveide valg av beskyttelsesgruppe som anvendes for å beskytte de reaktive funksjonelle grupper som er tilstede i forbindelsene som er beskrevet i følge foreliggende oppfinnelse. En autoritativ redegjørelse som omtaler de mange alternativer for den utdannede praktiker, er Greene og Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).

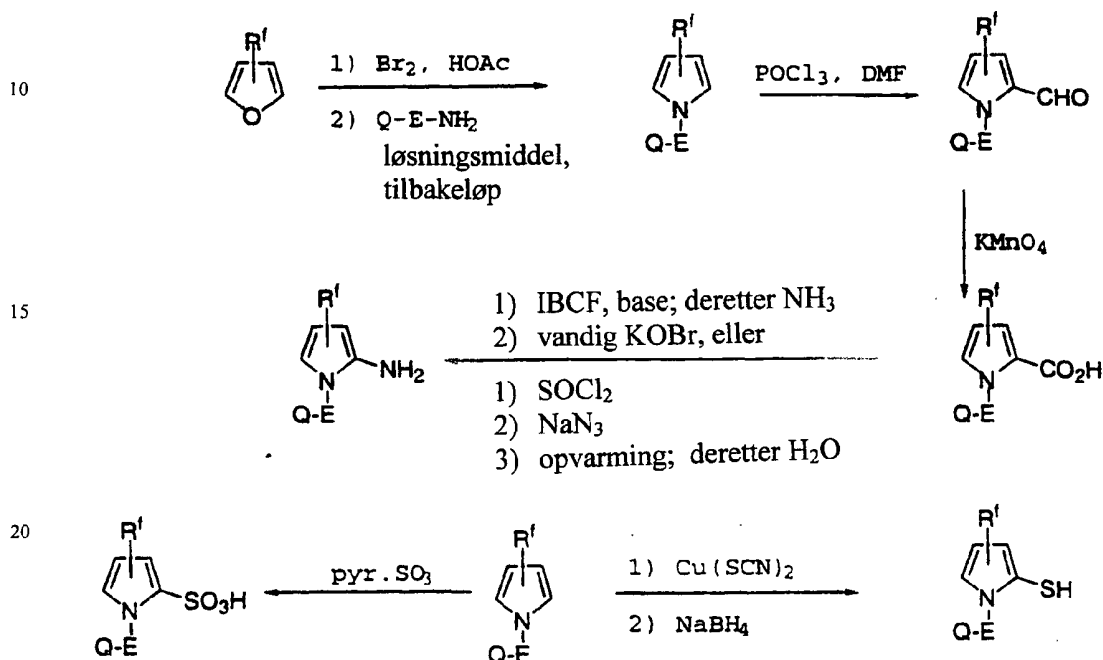
Forbindelsene av Formel I hvor ringen M er pyrrol, kan fremstilles etter fremgangsmåten beskrevet i Skjemaene 1-9. I Skjema I er vist hvordan man fremstiller pyrroler hvor gruppen Q-E er bundet til pyrrolnitrogenet, hvor Q er en funksjonalitet som kan overføres til D i Formel I, R^c er funksjonalitet som kan overføres til Z-A-B i Formel I og R^f er eller kan overføres til R^{1a} i Formel I. Oksidasjon av et furan med brom i eddiksyrer kan gi et 2,5-diacetoksydihydrofuran som kan omsettes med amin Q-E-NH₂ for å gi et pyrrol. Vilsmeier-Haack-formylering med fosforoksyklorid og DMF kan fortrinnsvis acylere pyrrolringen ved C-2. Oksidasjon av det resulterende aldehyd kan gi en karboksylsyre. Karboksylsyren kan deretter overføres til aminderivater ved å anvende enten Hofmanns nedbygning av det avledede primære amid (Huisgen *et al.*, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 65) eller Curtius omleiring av det avledede acylazid (*J. Prakt. Chem.* **1909**, *42*, 477). Derivater som inneholder et svovelatom bundet til pyrrolringen kan oppnås ved direkte sulfonering med pyridinsvovel-trioksid-kompleks, og man får

35

sulfonsyrer eller behandling med kobber (II)-tiocyanat (*J. Het. Chem.* 1988, 25,431) etterfulgt av reduksjon av mellomproduktet tiocyanatet med natriumborhydrid, og man får et merkaptan.

SKJEMA 1

5



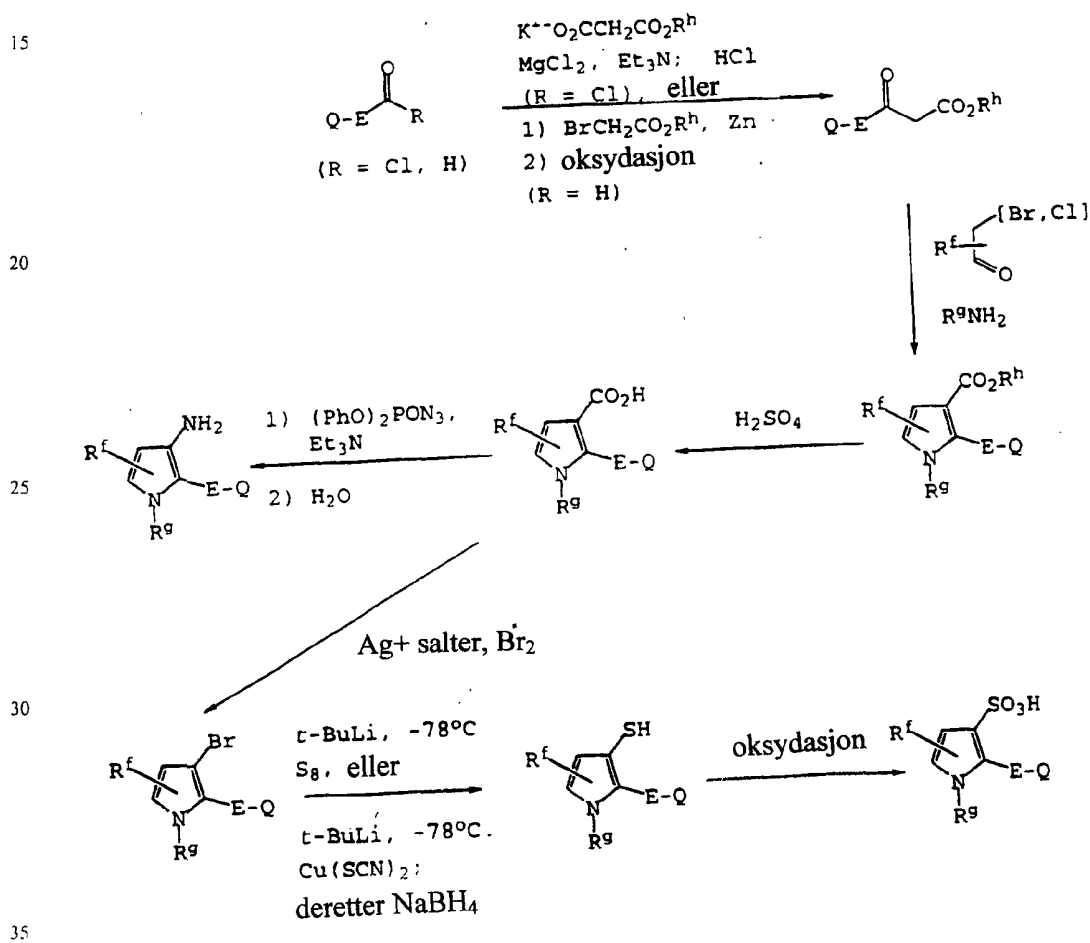
I Skjema 2 er vist hvordan man fremstiller pyrroler hvor Q-E er bundet til 2-stillingen, hvor R^f of R^g begge er hydrogen eller-en gruppe som kan overføres til R^{1a} og R^{1b} av Formel I. Hantzsch' pyrrolsyntese er en allsidig reaksjon som omfatter cyclisering av en passende β -ketoester med et α -halogenketon eller aldehyd i nærvær av et primær-amin (*Ber. Dtsch. Chem. Chem. Ges.* 1890, 23, 1474). β -ketoesterne kan fremstilles fra syrekloridene ($X=Cl$) ved tilsetning av magnesiumanionet av kaliumalkylmalonat etterfulgt av dekarboksylering (*Synthesis* 1993, 290).

35

Alternativt kan β -ketoestere fremstilles fra et passende aldehyd ($R=H$) etter Reformansky-reaksjonen med et α -bromacetat fulgt av oksidasjon. Cyclisering med et α -halogenketon eller aldehyd i nærvær av et primært amin kan gi pyrroler. Sur

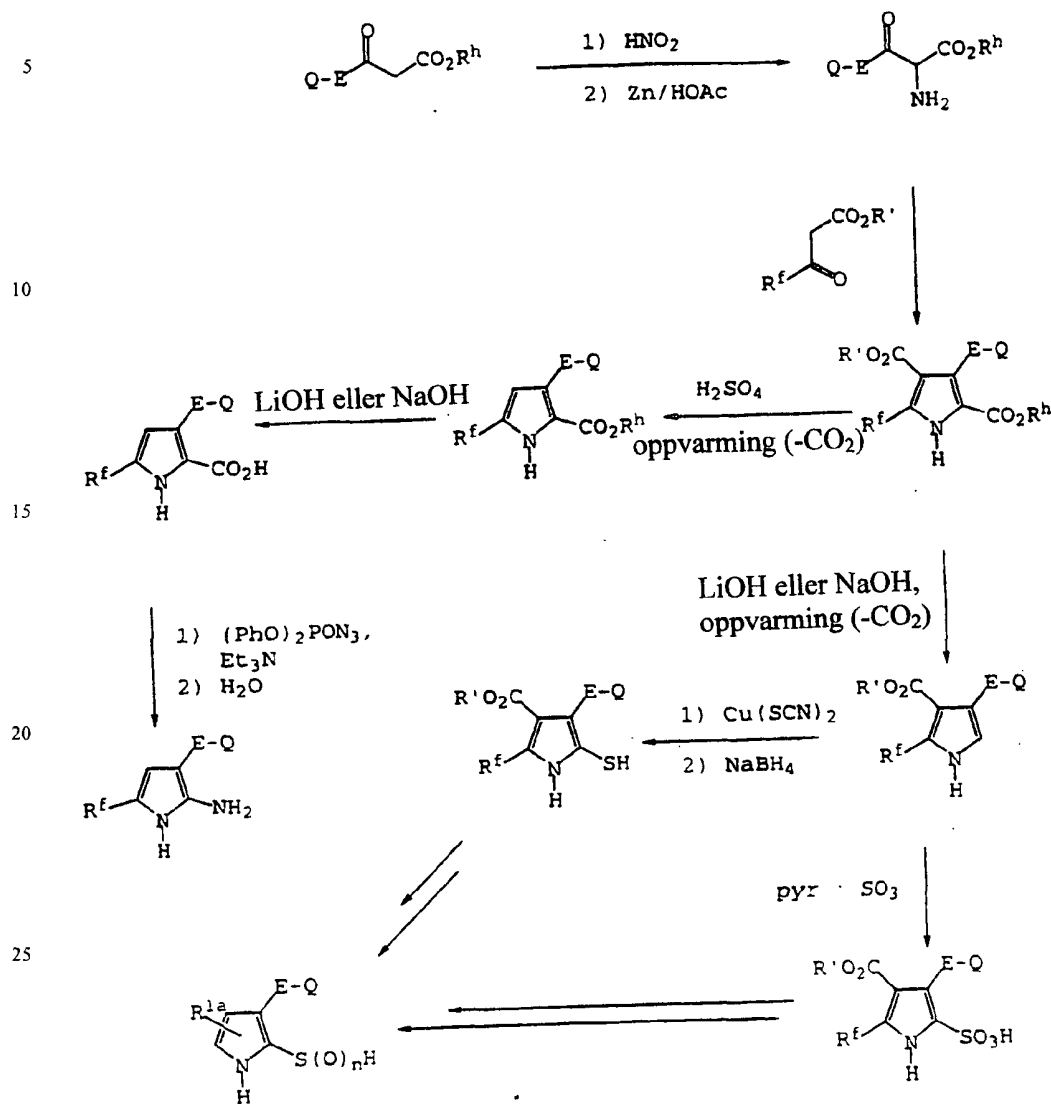
hydrolyse av 3-karboalkoksyppyrrol kan gi karboksylsyrene. Pyrroler som inneholder en 3-aminosubstituent kan fremstilles fra syrene ved behandling med fosforylacid og trietylamin for å bevirke en Curtius-omleiring, som gir isocyanater (*J. Med. Chem.* **1981**, 24, 33) som ved hydrolyse kan gi 3-aminopyrroler. Pyrroler som inneholder et svovelatom i C-3 kan fremstilles fra syrene ved å anvende Hunsdiecker-fremgangs-måten, og man får 3-brom-derivatene. Halogen-metallutbyting ved lav temperatur med et alkyl-litiumreagens kan gi 3-litio-derivat som kan stoppes med en rekke elektrofiler, slik som S_8 , som gir tioler direkte, eller $Cu(SCN)_2$, som gir et tiocyanat som kan redu-seres med natriumborhydrid. Tiolene kan dessuten oksideres til sulfonsyrederivater med et oksidasjonsmiddel slik som $KMnO_4$.

SKJEMA 2



I Skjema 3 er vist hvordan man fremstiller pyrroler hvor Q-E er bundet til 3-stillingen. Dette skjemaet støtter seg på den usedvanlige allsidige Knorr pyrrolsyntese, som omfatter kondensasjon av α -aminoketonen med β -ketoesteren. α -aminoketoner kan fremstilles fra β -ketoesteren (Skjema 2) ved nitrosering etterfulgt av reduksjon med
5 sink/eddiksyre. Kondensering av α -aminoketoner med egnede β -ketoester kan gi godt utbytte av pyrroler. Disse mellomproduktene er meget anvendelige og kan overføres til pyrroler med en rekke forskjellige substituenten med varierende substitusjonsmønstre. I de tilfeller hvor R^e (Z-A-B precursor) er i 2-stillingen, kan sur hydrolyse selektivt hydrolyserer C-3-esteren. Oppvarming bør deretter bevirke dekarboksylering. Hydrolyse av 2-
10 karboksylsyre kan oppnås under basiske betingelser. Curtius-omleiring av syren som tidligere beskrevet kan gi aminoderivatene. For å fremstille forbindelser med et svovelatom bundet til C-2, kan basisk hydrolyse og dekarboksylering gi C-2-usubstituerte pyrroler. Disse pyrroler kan underkastes elektrofil substitusjon, som gir tioler (Cu(SCN)₂, deretter NaBH₄) og sulfonsyrer (pyridin-SO₃-kompleks eller klorsulfonsyre).
15 R^{1a} -gruppen som omfattes av Formel I kan fremstilles enten fra den gjenværende ester eller fra R^f . Alternativt kan tiol- og sulfonsyrederivater også fremstilles fra C-2-syrer ved behandling av karboksylsyregruppen som tidligere omtalt.

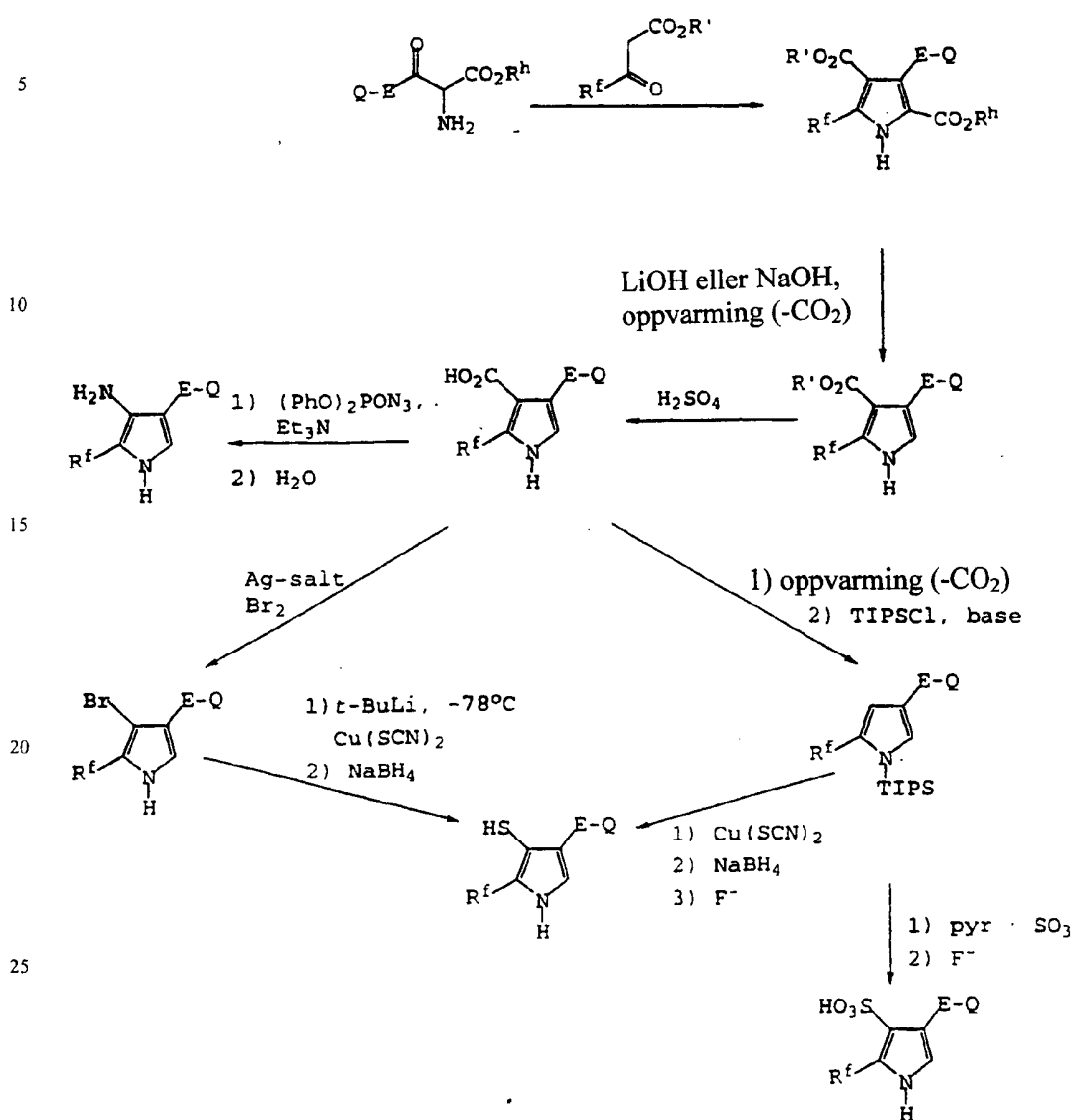
SKJEMA 3



I Skjema 4 er vist hvordan man fremstiller pyrroler hvor Q-E er bundet til 3-stillingen. Cyclisering av α -aminoketoner som tidligere omtalt med β -ketoester kan gi pyrroler. Hydrolyse under basiske betingelser kan selektivt hydrolysere C-2-esteren som etter oppvarming underkastes dekarboksylering, som gir 2-usbstituerte pyrroler. C-3-esteren kan deretter hydrolyseres under sure betingelser, som gir 3-karboksyppyrroler. Curtius-omleiring under betingelser som er beskrevet tidligere kan gi 3-aminopyrroler.

Karboksylysirene kan anvendes for å fremstille 3-merkpto- og 3-sulfonsyrederivater. Hunsdiecker-fremgangsmåten kan anvendes for å fremstille 3-brompyrroler. Halogenmetallutbyttling med *t-BuLi* ved lav temperatur etterfulgt av stopping med kobber isocyanat, bør innføre en isocyanatgruppe i C-3. Dette mellomproduktet kan reduseres
5 med natriumborhydrid, som gir 3-merkaptopyrroler. Alternativt kan karboksylysirene dekarboksyleres, som gir pyrroler som kan *N*-beskyttes med en voluminøs beskyttende gruppe slik som triisopropylsilyl (TIPS). Denne voluminøse gruppen retter elektrofil substitusjon mot C-3 i pyrrolringen. Omsetning med kobber-isocyanat etterfulgt av natriumborhydridreduksjon og deretter fluoridfremkalt TIPS-avbeskyttelse, kan således
10 gi 3-merkaptopyrroler. Sulfonering av *N*-beskyttet pyrrol med pyridinsvoveldioksid-kompleks kan igjen bli rettet mot C-3 i pyrrolen, som gir, etter TIPS-avbeskyttelse, 3-sulfonsyrene.

SKJEMA 4

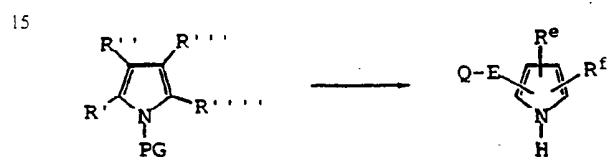
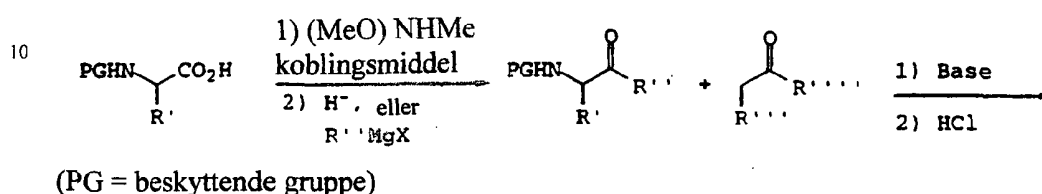


En annen generell fremgangsmåte for pyrrolsyntese som kan anvendes for å fremstille forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse er vist i Skjema 5. Denne fremgangsmåten (Cushman *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4999) anvender N-beskyttede α -amino-ketoner og N-beskyttede α -amino-aldehyder som er lett tilgjengelig fra α -aminosyrer ved først å fremstille *N*-metoksy-*N*-metylamid, etterfulgt av tilsetningen av et alkyl-Grignard-reagens (for å fremstille ketoner) eller ved reduksjon med et hydrid-redu-

35

serende middel slik som litiumaluminiumhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid. Disse aldehyder og ketoner kan omsettes med enolatene av ytterligere ketoner, som gir mellomprodukt aldol addisjonsprodukter som under sure betingelser cycliserer for å danne pyrroler. Reaksjonsdeltagerne i denne fremgangsmåte er mange og de kan velges slik at man er istand til å fremstille forskjellige pyrroler.

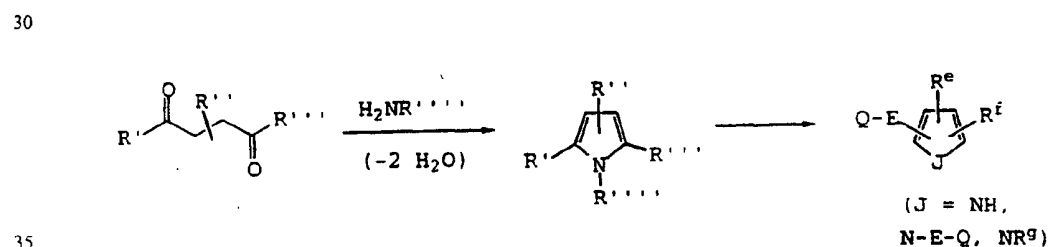
SKJEMA 5



20 En annen meget generell fremgangsmåte for pyrrolsyntese som er nyttig for å fremstille forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse, er Paal-Knorr-reaksjonen vist i Skjema 6. Denne reaksjonen omfatter å omsette 1,4-diketoner eller 1,4-ketoaldehyder med primære aminer, som gir pyrroler. Utgangsmaterialene, 1,4-diketoner og 1,4-keto-

25 aldehyder, kan fremstilles ved å anvende vanlig enolatkjemi eller ved hjelp av andre kjente fremgangsmåter innen organisk syntese. Omsetningen har bred anvendelse og utgangsmaterialene kan velges slik at det kan fremstilles forskjellige pyrroler.

SKJEMA 6



I Skjema 7 er vist hvordan forbindelsene i Skjema 1-4 hvor R^e er en karboksylsyre-estergruppe kan overføres til forbindelser som inneholder Z-A-B-resten. For det amid-sammenbindende ledd (Formel I, Z = -CONH-), hvor R^e = karboalkoksy, kan den hydrolyseres til syren enten under basiske eller sure betingelser, avhengig av substi-
5 tusjonsmønstret, som tidligere beskrevet. Dannelse av syrekloridet med tionylklorid etterfulgt av tilsetningen av et passende amin H₂N-A-B kan gi forbindelse med amid-sammenbindende ledd. Alternativt kan syren blandes med amin H₂N-A-B i nærvær av et egnet peptid-koblingsmiddel, slik som BOP-Cl, HBTU eller DCC. Ved en annen fremgangsmåte kan esteren kobles direkte med et aluminiumreagens, fremstilt ved
10 tilsetningen av trimetylaluminium til aminet H₂N-A-B.

For å fremstille eter- eller tioeter-sammenbindende forbindelser av Formel I (Z = -CH₂O, -CO₂S) kan syren reduseres til alkohol. Den foretrukne fremgangsmåte for denne overføring er reduksjon med boran-THF-kompleks, eller en fremgangsmåte som
15 omfatter reduksjonen av det blandede anhydrid med natriumborhydrid (IBCF = isobutylklorformat og NMM=N-metylforfolin).

Avslutningen av eter- eller tioeter-sammenbindende forbindelser av Formel I kan lett gjennomføres ved hjelp av Mitsunobu-fremgangsmåten med et passende fenol, tiofenol
20 eller hydrokso- eller merkaptoheterocyklisk forbindelse HX-A-B (X = O, S) (Formel I, A = aryl eller heteroaryl). Andre etere eller tioetere (IX = O, S) kan fremstilles etter den første overføringen av alkoholen til en egnet utgående gruppe, slik som tosylat. Når X = S, kan tioetere ytterligere oksideres for å fremstille sulfoner (Formel I, Z = -CH₂SO₂-).

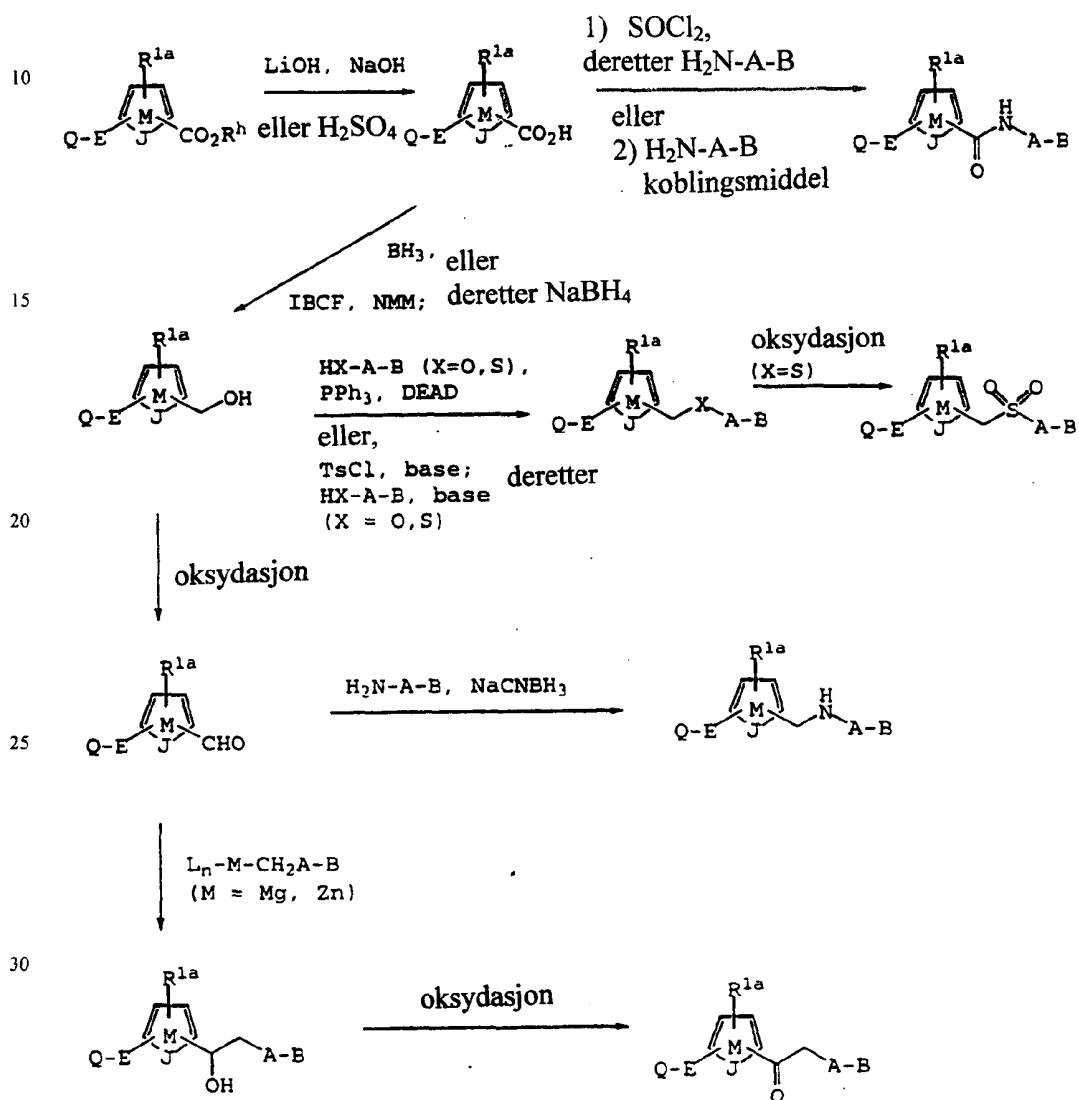
25 For å fremstille amin-sammenbindende forbindelser av Formel I (Z = -CH₂NH-) kan alkoholen oksideres til aldehydet ved hjelp av en rekke fremgangsmåter, hvor to foretrukne fremgangsmåter er Swern-oksidasjon og oksidasjon med pyridiniumklorkromat (PCC). Alternativt kan aldehydet fremstilles direkte ved direkte formulering
30 av pyrrolringen etter Vilsmeier-Haack-fremgangsmåten i visse tilfeller, som angitt i tidligere skjemaer. Reduktiv aminering av aldehydet med et passende amin H₂N-A-B og natriumcyanoborhydrid kan deretter gi de amin-sammenbindende-forbindelsene.

Aldehydet kan også anvendes for å fremstille keton-sammenbundne forbindelser av
35 formel I (Z = -COCH₂-). Behandling med en metallorganisk forbindelse kan gi alkohol. De metallorganiske forbindelsene (hvori M = magnesium eller sink) kan fortrinnsvis fremstilles fra det tilsvarende halogenid ved behandling med metallisk magnesium eller

sink. Disse reagenser omsetter seg lett med aldehyder for å gi alkoholer. Oksidasjon av alkoholen etter en rekke fremgangsmåter, slik som Swern-oksidasjon eller PCC-oksidasjon kan gi keton-sammenbundne forbindelser.

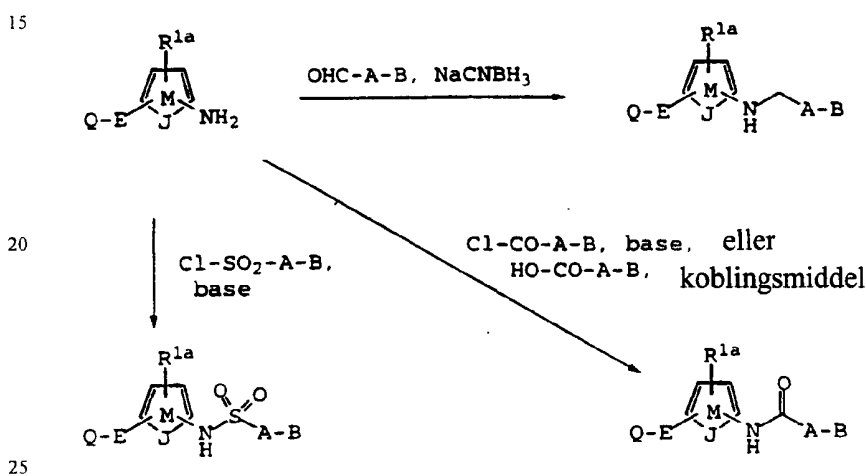
5

SKJEMA 7



Ytterligere forbindelser av Formel I hvor den sammenbindende gruppen m/z inneholder et nitrogenatom bundet til ringen M kan fremstilles etter fremstilles etter fremgangsmåter som er beskrevet i Skjema 8. Aminene kan overføres til sulfonamider (Formel I, m/z-NHSO₂-) ved behandling med et passende sulfonylchlorid B-A-SO₂Cl i nærvær av en base slik som trietylamin. Aminene kan overføres til amider (Formel I, Z = -NHCO-) ved behandling med et passende syrechlorid Cl-CO-A-B i nærvær av en base eller ved behandling med en egnet karboksylsyre HO-CO-A-B i nærvær av et passende peptid koblingsmiddel, slik som DCC, HBTU eller BOP. Aminene kan også overføres til amin-sammenbundne forbindelser (Formel I, Z = -NHCH₂-) ved reduktiv aminering med et passende aldehyd OHC-A-B.

SKJEMA 8



30

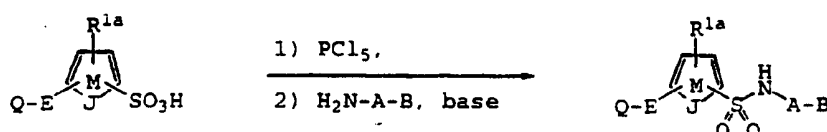
Ytterligere forbindelser av Formel I hvor den sammenbindende gruppen Z inneholder et svovelatom bundet til ringen M, kan fremstilles ved fremgangsmåtene som er beskrevet i Skjema 9. Behandling av sulfonsyrer med fosforpentaklorid etterfulgt av behandling med et passende amin H₂N-A-B kan gi sulfonamid-bundne forbindelser (Formel I, Z = -SO₂NH-). Tiolene kan alkyleres med et passende alkyleringsmiddel i nærvær av en base, som gir tioetere (Formel I, Z = -SCH₂-). Disse forbindelsene kan ytterligere

35

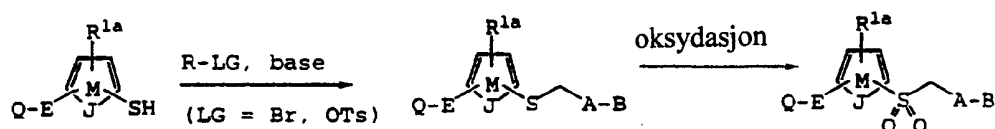
oksideres ved hjelp av forskjellige reagenser, som gir de sulfon-bundne forbindelsene (Formel I, $Z = -SO_2CH_2$).

SKJEMA 9

5



10



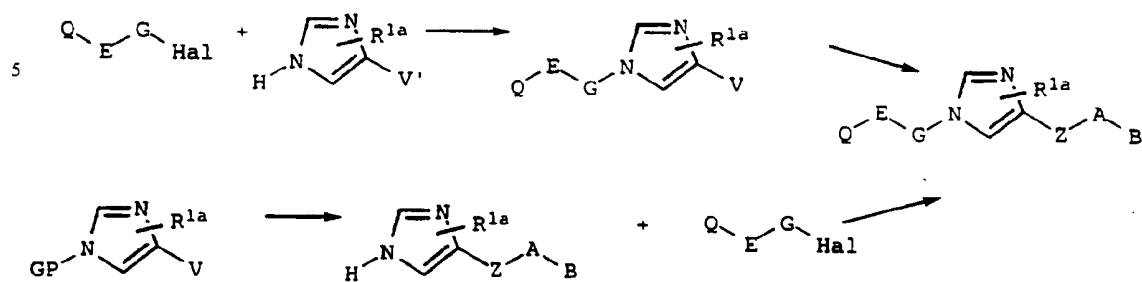
15

Forbindelser av Formel I hvor ring M er et imidazol kan fremstilles ved å anende fremgangsmåtene beskrevet i Skjema 10-16. *N*-substituerte imidazol-derivater kan fremstilles ved den generelle fremgangsmåten vist i Skjema 10, hvor V' enten er V eller en precursor av $(CH_2)_nV$, V er nitro, amino, tio, hydroksy, sulfonsyre, sulfonsyreester, sulfonylchlorid, ester, syre eller halogenid, n er 0 og 1, og PG er enten et hydrogen eller en beskyttende gruppe. Substitusjon kan oppnås ved å koble et imidazol med et halogen som inneholder fragment $Q-E-G-Hal$ i nærvær av en katalysator, slik som base, $Cu/CuBr$ /base eller Pd /base, etterfulgt av V' til $(CH_2)_nV$. Deretter kan Q overføres til D , og endelig kan V overføres til $-Z-A-B$ etterfulgt av fremgangsmåtene angitt i store trekk i Skjema 7-9. Alternativt kan V overføres til $Z-A-B$ etterfulgt av avbeskyttelse av N . Dette produktet kan deretter kobles som tidligere angitt for å oppnå det ønskede imidazol.

30

35

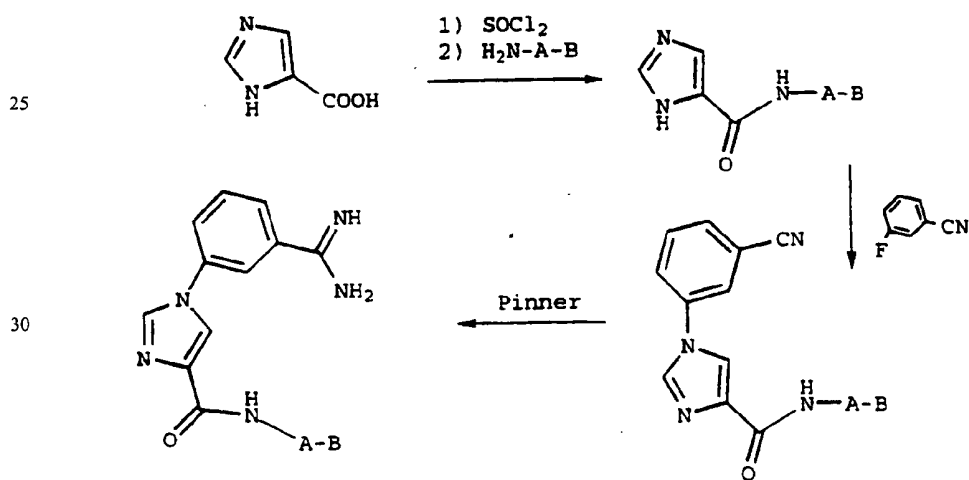
SKJEMA 10



En måte å fremstille amidino-fenyl-imidazol-derivater er vist i Skjema 11. 4-Imidazol-
 15 karboksylsyre kan behandles med tonylchlorid og deretter kobles med H₂N-A-B i
 nærvær av en base og deretter oppvarmes med 3-fluorbenzonitril i nærvær av en base.
 Pinner-reaksjonen ved å anvende vanlige kjente fremgangsmåter kan anvendes for å
 fremstilles amidinogruppen.

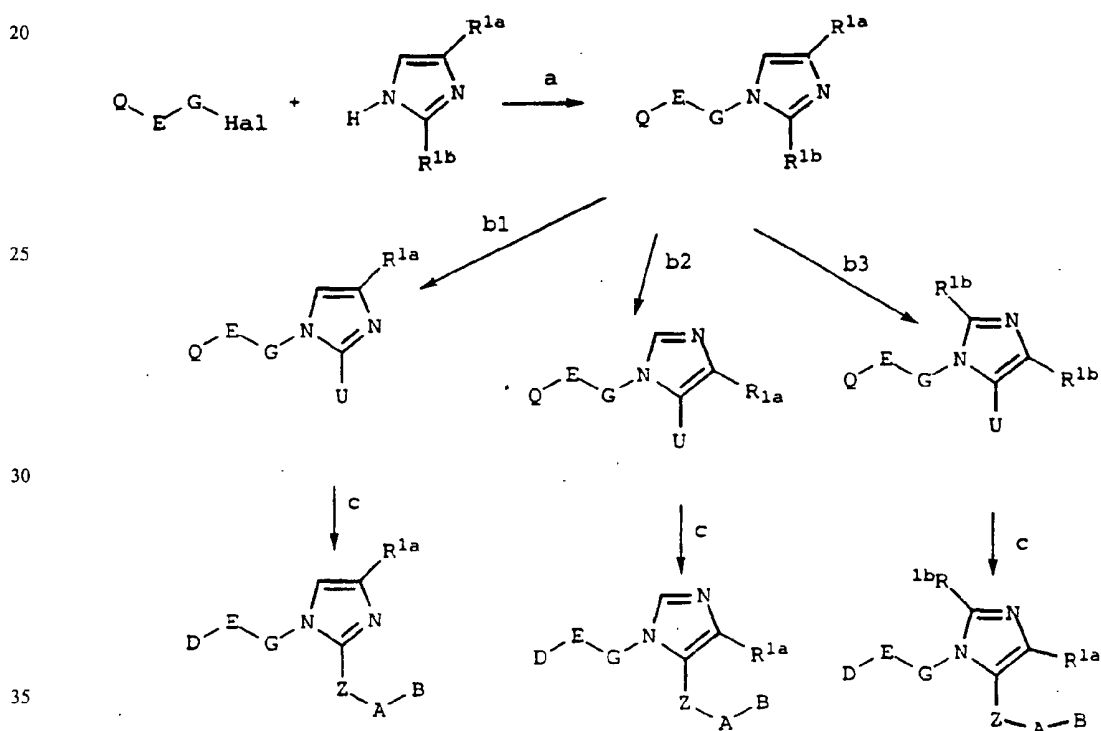
SKJEMA 11

20



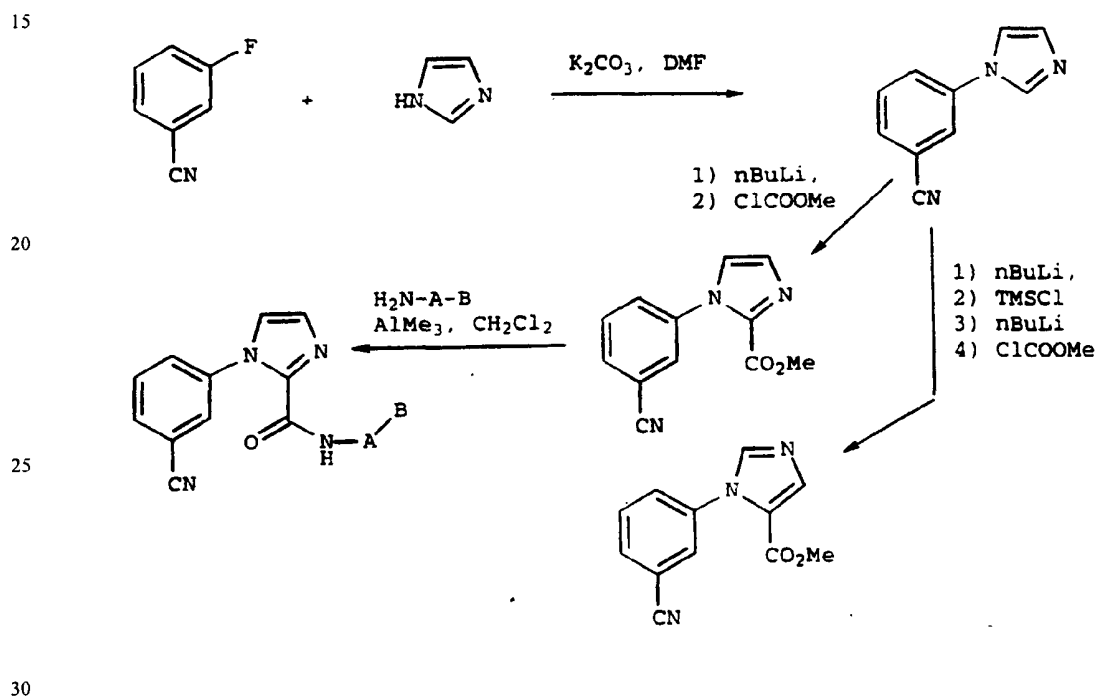
1,2-Disubstituerte og 1,5-disubstituerte imidazol-derivater kan fremstilles etter vanlige fremgangsmåter som er beskrevet i Skjema 12, hvor R^{1b} enten er hydrogen eller en alkylgruppe og U er aldehyd, ester, syre, amid, amino, tiol, hydroksy, sulfonsyre, sulfonsyreester, sulfonylchlorid eller metylenhalogenid. Trinn a omfatter kobling i nærvær av en katalysator, slik som base, Cu/CuBr/base eller Pd/base. Når R^{1b} er et hydrogen, kan den deprotoneres med en litiumbase og fanges opp av format, formamid, karbondioksid, sulfonylchlorid (svoveldioksid og deretter klor), eller isocyanat, som gir 1,2-disubstituerte imidazoler (Syntesevei b1). Også i Syntesevei b1 når R^{1b} er CH_3 , kan den oksideres med SeO_2 , MnO_2 , $NaIO_4$ /kat. $RhCl_3$ eller NBS for å fremstille U. Når R^{1b} er hydrogen, kan sekvensiell deprotonering og stopping med en litiumbase og trimetylsilylchlorid, etterfulgt av en andre deprotonering med en litiumbase og stopping med format, formamid, karbondioksid, sulfonylchlorid (svoveldioksid og deretter klor) eller isocyanat, gi 1,5-disubstituerte imidazoler (Syntesevei b2). Når R^{1b} ikke er hydrogen, kan fremgangsmåten i Syntesevei b2 igjen benyttes for å fremstille 1,5-disubstituerte imidazoler (Syntesevei b3).

SKJEMA 12



En foretrukket måte å fremstille 1,2-disubstituerte og 1,5-disubstituerte imidazol-derivater er vist i Skjema 13. Imidazol kan oppvarmes med 3-fluorbenzonitril i nærvær av en base. Det koblede produktet kan deretter behandles med en alkyl-litiumbase og stoppes med ClCO_2Me , som gir 1,2-disubstituert forbindelse. Ytterligere behandling med en løsning fremstilt av $\text{H}_2\text{N-A-B}$ i trimetylaluminium kan gi amidet, som ytterligere kan modifiseres ved hjelp av Pinner-reaksjonen for å fremstille den ønskede forbindelsen. De 1,5-disubstituerte forbindelsene kan fremstilles ved å anvende den samme fremgangsmåten, bortsett fra at det første anionet er beskyttet og det andre anionet er fremstilt som deretter er stoppet som angitt ovenfor. Ytterligere modifikasjoner kan følge de samme fremgangsmåtene som for 1,2-disubstituerte forbindelser.

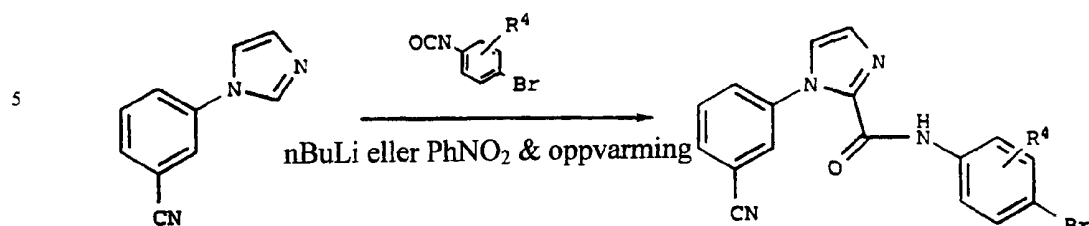
SKJEMA 13



En annen måte å fremstille 1,2-disubstituerte imidazol-derivater er angitt i Skjema 14. Ved å omsette et *N*-substituert imidazol med et cyanat, kan amidet oppnås. Dette amidet kan deretter kobles med gruppe B som senere vil bli omtalt.

55

SKJEMA 14

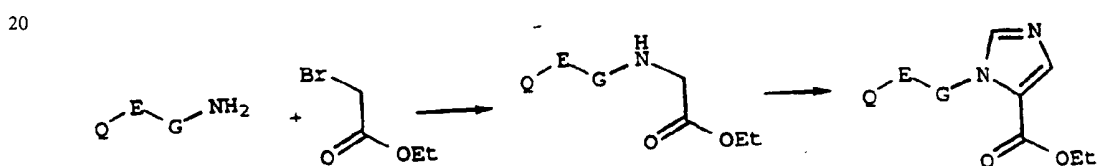


En annen måte å fremstille 1,5-disubstituerte imidazol-derivater er angitt i Skjema 15.

Alkylering med 2-brometylacetat og påfølgende omsetning med Gold's reagens i nærvær

15 av en base, slik som NaOMe eller LDA, kan fremstille estersubstituerte imidazoler som ytterligere kan modifiseres som omtalt tidligere.

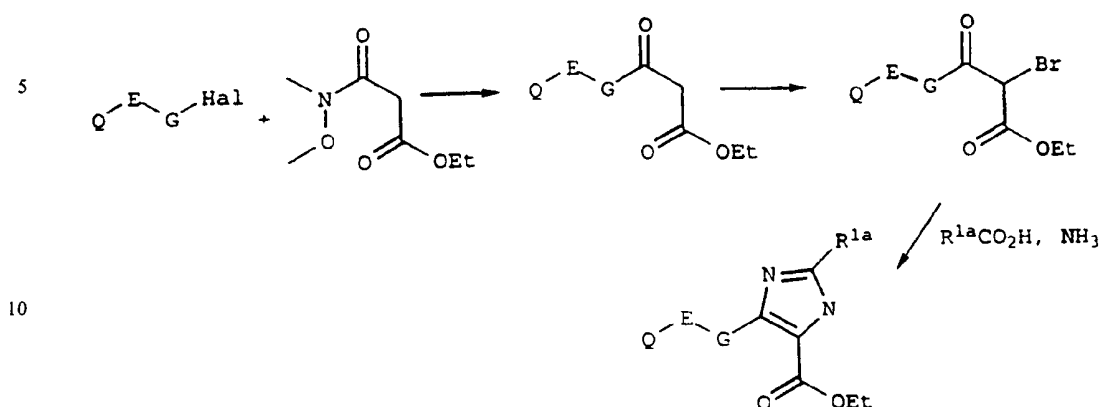
SKJEMA 15



En generell fremgangsmåte for å fremstille 2,4,5-trisubstituerte eller 4,5-disubstituerte imidazol-derivater er vist i Skjema 16. Etter metallhalogenutbyting av Q-E-G-fragmentet,

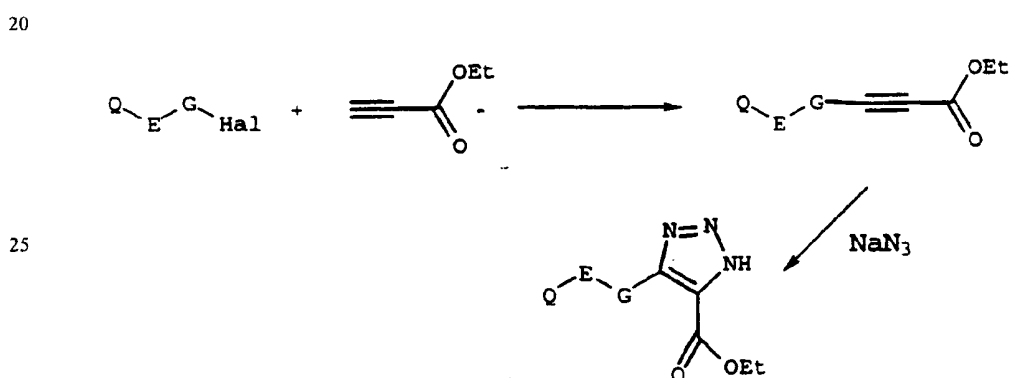
30 kan det omsettes med det viste amid, bromeres med NBS og cycliseres med overskudd av NH₃ og R^{1a}CO₂H, som gir et imidazol. Dette kan deretter modifiseres som tidligere.

SKJEMA 16



15 En generell fremgangsmåte for å fremstille 4,5-disubstituerte diazolderivater er vist i Skjema 17. Etylpropiolat kan substitueres i nærvær av CuI/Pd og deretter omsettes med NaN_3 for å fremstille et triazol. Dette triazolet kan overføres som tidligere omtalt.

SKJEMA 17

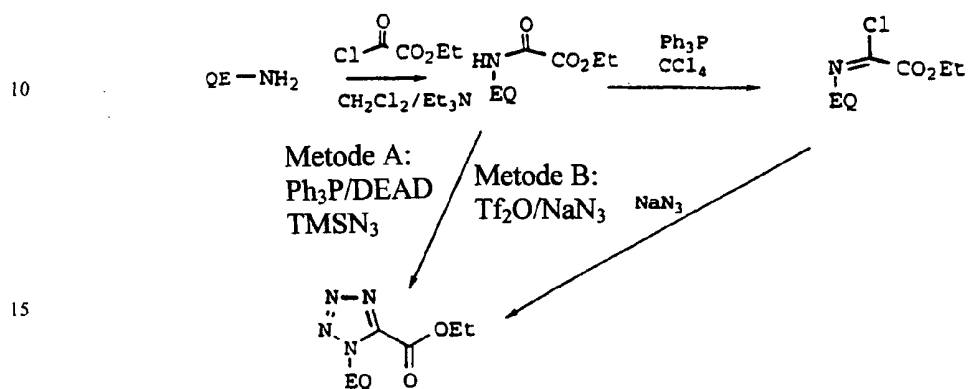


30 Tetrazolforbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse hvor Z er $-\text{CONH}-$, kan fremstilles som eksemplifisert i Skjema 18. Et passende substituert amin kan acyleres med etyloksalyklorid. Det resulterende amid kan overføres til tetrazol enten etter fremgangsmåte beskrevet av Duncia (*J. Org. Chem.* **1991**, 2395-2400) eller Thomas (*Synthesis* **1993**, 767-768). Amidet kan først overføres til iminoylchlorid og omsettes
 35 med NaN_3 for å fremstille 5-karboetoksyttetrazol (*J. Org. Chem.* **1993**, 58, 32-35 og *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1015-1020). 5-karboetyoksyttetrazol kan deretter ytterligere modifieres som angitt i Skjema 7.

Tetrazolforbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse hvor Z er -CO- kan også fremstilles ved hjelp av iminoylchlorid (*Chem. Ber.* 1961, 94, 1116 og *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1073) ved å anvende et passende substituert acylchlorid som utgangsmateriale. Det keton-sammenbindende-leddet kan reduseres til forbindelse hvor Z er alkyl.

5

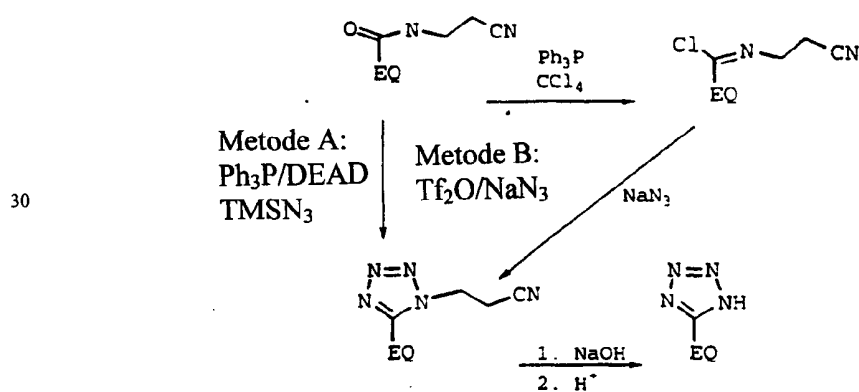
SKJEMA 18



20 Fremgangsmåtene som er angitt i Skjema 18 kan også anvendes for å syntetisere forbindelser hvor E-Q er bundet til karbonatomet i tetrazol som vist i Skjema 19. 5-substituert tetrazol kan deretter alkyleres eller acyleres for å gi de ønskede produkter.

SKJEMA 19

25



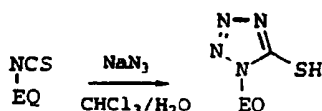
Tetrazolforbindelsene hvor Z er $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})$, SO_2 kan fremstilles fra tiolen fremstilt som vist i Skjema 20. Passende substituert tio-isocyanat kan omsettes med natriumazid, som gir 5-tiotetrazol (J. Org. Chem. 1967, 32, 3580-3592). Tioforbindelsen kan modifieres som angitt i Skjema 9.

5

Tetrazolforbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse hvor Z er $-\text{O}-$ kan fremstilles ved hjelp av den samme fremgangsmåten som beskrevet i Skjema 20 ved å anvende passende substituert isocyanat som utgangsmateriale. Hydroksyforbindelsen kan modifieres på lignende måte til tioler som angitt i Skjema 9.

10

SKJEMA 20



15

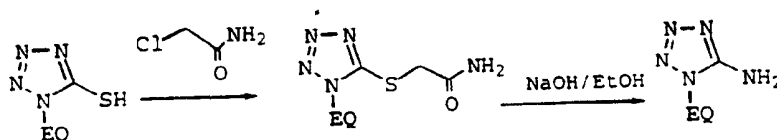
Tetrazolforbindelsene hvor Z er $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHSO}_2-$ kan fremstilles fra 5-aminotetrazol, som kan fremstilles ved Smiles-omleiring som vist i Skjema 21.

20

Tioforbindelsen fremstilt som angitt i Skjema 20 kan alkyleres med 2-kloracetamid. Den resulterende forbindelsen kan deretter kjøres under tilbaketilbake i etanolholdig natriumhydroksid, som gir det tilsvarende 5-amino-tetrazol (Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 3331-3334). Det resulterende 5-amino-tetrazol kan deretter alkyleres eller acyleres for å fremstille de ønskede produktene.

25

SKJEMA 21



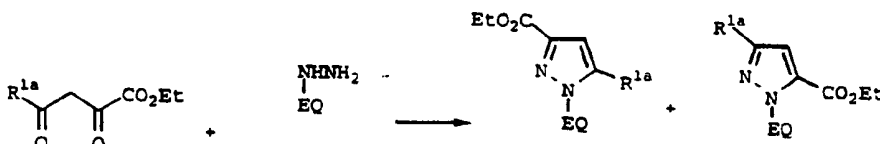
30

35 Pyrazoler av Formel I (slik som de som er angitt i Skjema 22) kan fremstilles ved kondensasjon av et passende substituert hydrazin med forskjellige diketoestere. Kondensa-

sjoner av denne type gir vanligvis en blanding av pyrazolregioisomerer som effektivt kan adskilles ved hjelp av silikagel kolonnekromatografi. Esterne kan overføres til Z-A-B som omtalt tidligere.

- 5 Dersom alternativt i Skjema 22 diketonet, som anvendes som utgangsmateriale, inneholder CH_3 i stedet for CO_2Et , kan den resulterende metylpyrazol adskilles og oksideres som i Syntesevei b1 i Skjema 12 for å fremstille pyrazolkarboksytsyren.

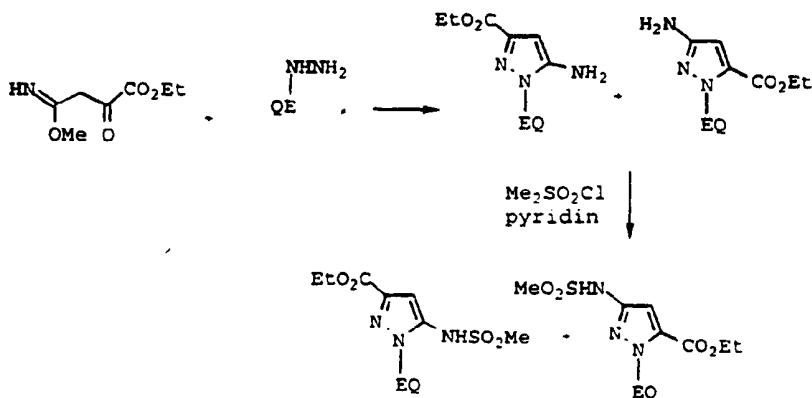
SKJEMA 22



Når det anvendes ketoimidater for kondensasjoner med hydraziner, oppnås de tilsvarende pyrazolaminoesterne (Skjema 23). Overføring av disse mellomprodukter til sluttproduktene i Formel I kan deretter oppnås ved å beskytte aminofunksjonaliteten med en passende beskyttelsesgruppe eller ved derivatisering (for eksempel sulfonamid) og deretter modifisere esteren som angitt tidligere.

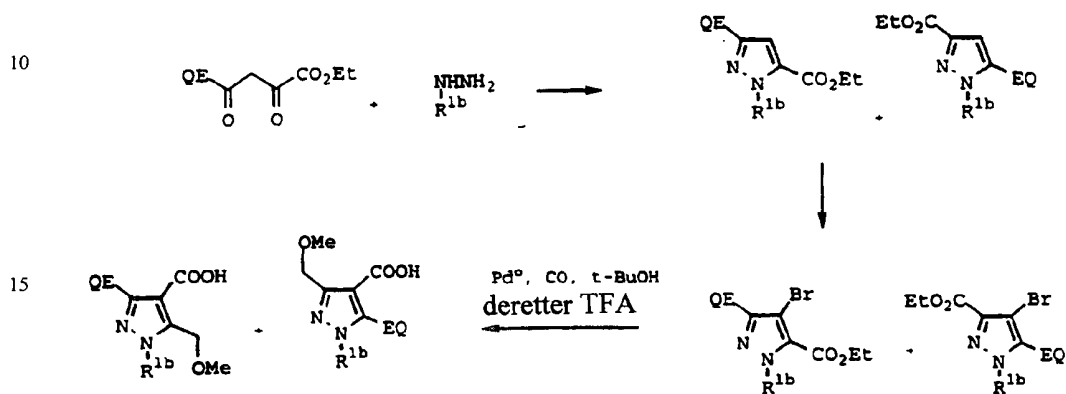
20

SKJEMA 23



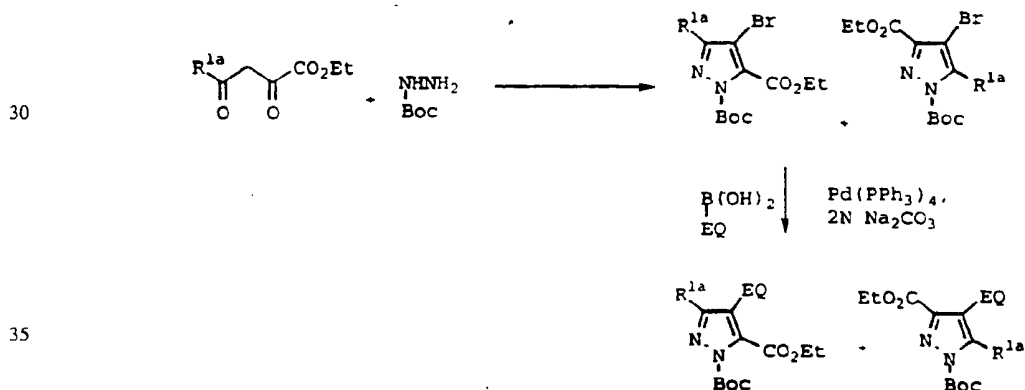
Som vist i Skjema 24 kan pyrazoler hvor 4-stillingen er substituert fremstilles ved bromering (brom eller NBS i enten diklormetan eller eddiksyre) av utgangspyrazolet. Overføringen av 4-brom-pyrazol til 4-karboksylsyrepirazol kan oppnås ved en rekke kjente fremgangsmåter innen organisk syntese. Ytterligere manipulasjoner slik som tidligere beskrevet kan gi pyrazoler i følge foreliggende oppfinnelse.

SKJEMA 24



20 Pyrazoler kan også fremstilles etter fremgangsmåten angitt i Skjema 25. Brom-pyrazoler fremstilles som i Skjema 24. QE kan deretter kobles ved anvendelse av Palladiumkatalysert Suzuki-tverrkoblingsmetode. Ytterligere modifikasjoner oppnås som tidligere angitt.

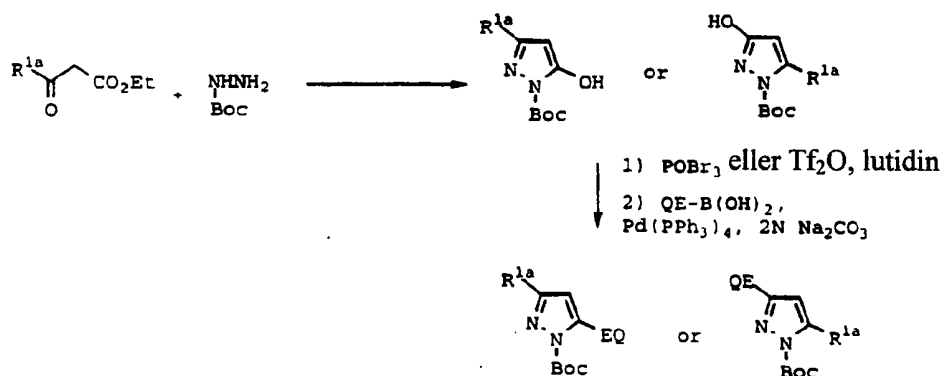
SKJEMA 25



5-substituerte fenylylpyrazoler kan fremstilles etter fremgangsmåten vist i Skjema 26. Overføringen av 5-hydroksypyrazol til dens triflat (triflikanhydrid, lutidin i diklormetan) eller bromid (POBr_3) etterfulgt av Palladium-Suzuki-tverrkobling med et passende substituert fenylylboronsyre, bør deretter gi 5-substituerte pyrazoler. Overføringen av disse mellomproduktene til 4-brom-derivater etterfulgt av karbonylisering som beskrevet i Skjema 24 bør deretter den egnede ester som deretter ytterligere kan gi forbindelser av Formel I.

SKJEMA 26

10



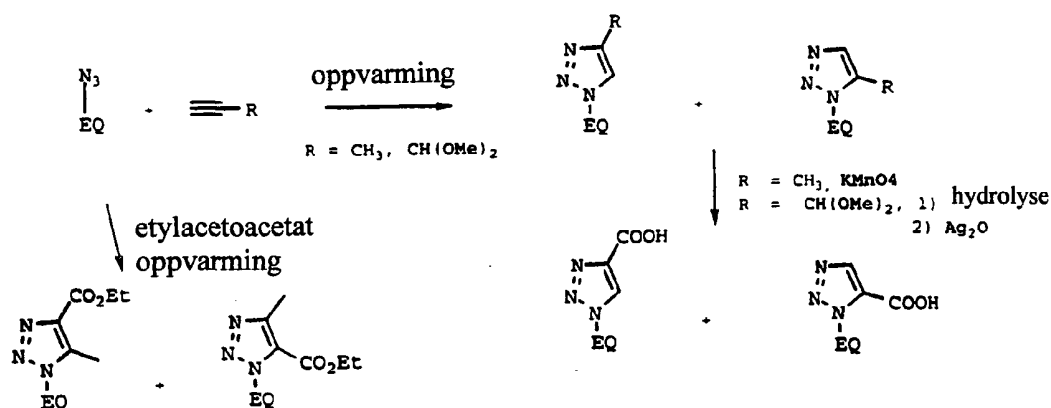
15

20

1-Substituerte-1,2,3-triazoler i følge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å behandle et passende substituert azid med forskjellige dipolarofiler (*TetraHedron* 1971, 27, 845 og *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, 73, 1297) som vist i Skjema 27. Vanligvis oppnås en blanding av regioisomerer som lett kan adskilles og det kan fremstilles diazol-karboksylysyrer. Ytterligere overføringer som tidligere beskrevet kan deretter gi forbindelser i følge den foreliggende oppfinnelse.

SKJEMA 27

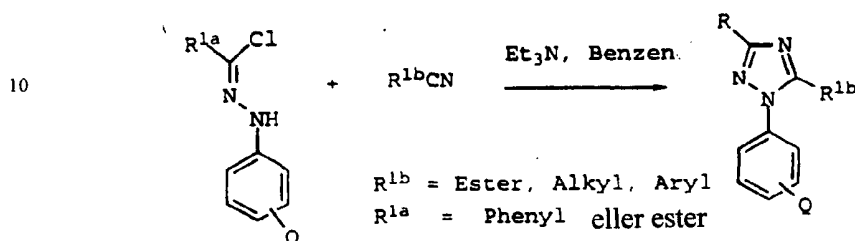
30



35

1,2,4-Triazoler i følge foreliggende oppfinnelse kan oppnås etter metoden til Huisgen *et al.* (*Liebigs Ann. Chem.* 1962, 653, 105) ved cykloaddisjon av nitriliminiumgrupper (avledet fra behandlingen av trietylamin og klorhydrazon) og en passende nitril-dipolarofil (Skjema 28). Denne metode gir en rekke forskjellige 1,2,4-triazoler med
5 forskjellige substitusjonsmønstre i 1-, 3- og 5-stillingene.

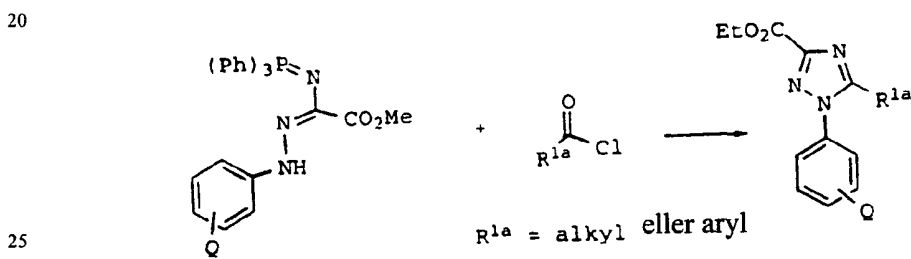
SKJEMA 28



15

1,2,4-Triazoler kan også fremstilles etter metoden til Zecchi *et al.*, (*SyntHesis* 1986, 9, 772) ved en aza-Wittig-kondensasjon (Skjema 29).

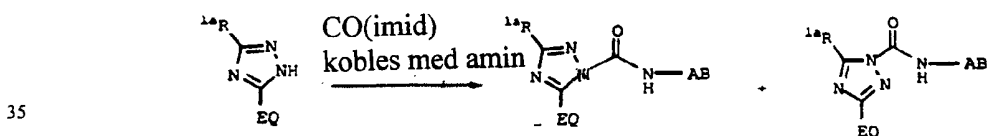
SKJEMA 29



1,2,4-Triazoler hvor -E-D(Q)-substituenten som er i fremstillingen i triazol kan oppnås som vist i Skjema 30.

30

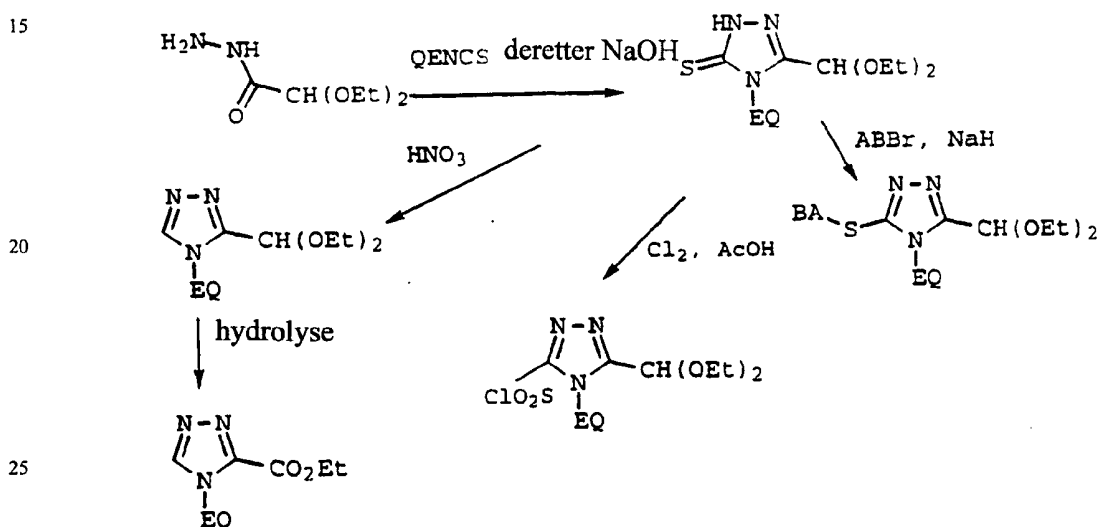
SKJEMA 30



1,3,4-Triazoler i følge foreliggende oppfinnelse kan oppnås ved hjelp av metoden til Moderhack *et al.*, (*J. Prakt. Chem.* 1996, 338, 169). Som vist i Skjema 31, omfatter denne omsetningen kondensasjonen av et karbazid med et passende substituert, kommersielt tilgjengelig tioisocyanat for å fremstille cyklisk tiourinstoffderivat.

- 5 Alkylering eller nukleofile utbyttingsreaksjoner av tiono-urinstoff-mellomproduktet kan deretter gi et tio-alkyl- eller aryl-mellomprodukt som kan hydrolyseres, oksideres og dekarboksyleres til 5-*H* 2-tio-triazol-mellomproduktet som kan overføres til forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse. Alternativt kan tiono-urinstoff-mellomproduktet oksideres direkte til 2-*H*-triazol som deretter kan overføres til esteren og modifieres som tidligere angitt. Tiono-urinstoff-mellomproduktet kan også oksideres til sulfonylchlorid etter fremgangsmåter som er vist tidligere.

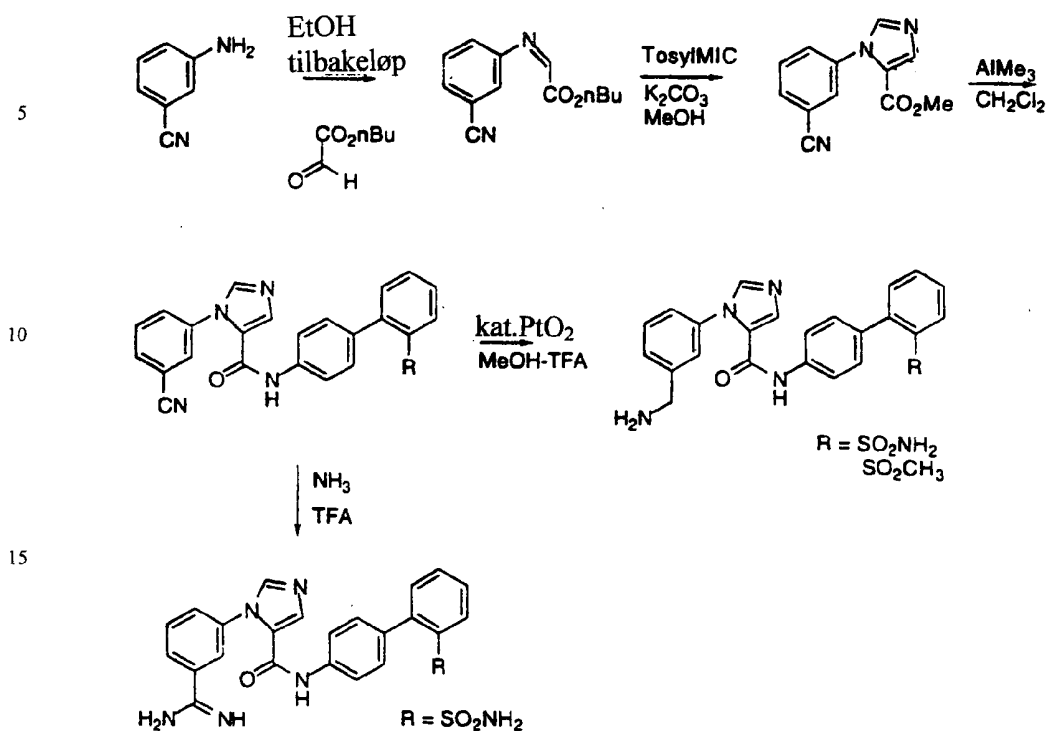
SKJEMA 31



- 30 Imidazolkjernen vist i Skjema 32 kan fremstilles ved kondensasjon av 3-cyanoanilin med *n*-butylglyoksyilat, som gir iminet som deretter kan behandles med TosylMIO i basisk metanol, som gir den ønskede imidazolforbindelsen. Kobling av esteren under vanlige betingelser gir deretter forskjellige analoger som deretter kan ytterligere behandles, som gir for eksempel benzylaminet eller eller benzamidiner.

64

SKJEMA 32



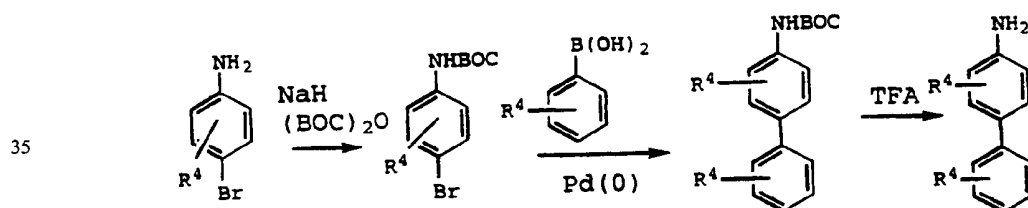
Forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse hvor AB er et bifenylamin eller lignende amin, kan fremstilles som vist i Skjema 33. 4-Bromanilin kan beskyttes som Boc-derivat og kobles til en fenylboronsyre under Suzuki-betingelser (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 189). Fjernelse av beskyttelsesgruppen med TFA gir aminobifenyl-

25

forbindelsen. Andre lignende aminer hvor A og/eller B er heterocykliske forbindelser, kan fremstilles ved den samme fremgangsmåten ved å anvende passende substituerte boronsyrer og arylbromid. Bromanilinet kan også bindes til kjerneringsstrukturene først som angitt ovenfor, og deretter underkastes en Suzuki-reaksjon, som gir det ønskede produkt.

30

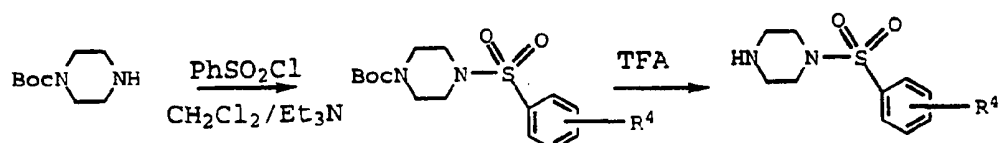
SKJEMA 33



Forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse hvor A-B er A-X-Y kan fremstilles på samme måte som piperazinderivatet vist i Skjema 34.

SKJEMA 34

5

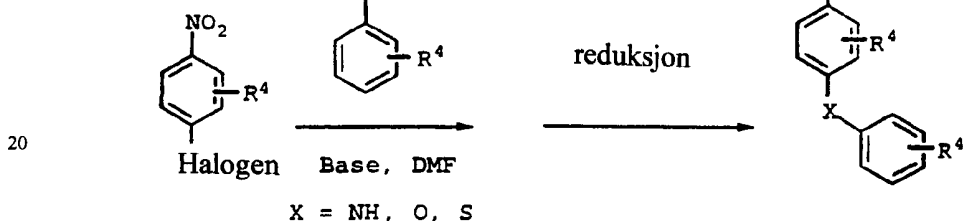


10

Skjema 35 viser hvordan man kan koble cycliske grupper hvor X=NH, O eller S.

SKJEMA 35

15



20

25 Når B er angitt som X-Y, gjelder den følgende beskrivelse. Grupper A og B er tilgjengelig fra kommersielle kilder, er kjent i litteraturen eller syntetiseres lett ved tilpasningen av vanlig kjente fremgangsmåter innen organisk syntese. De nødvendige reaktive funksjonelle gruppene knyttet til analogene A og B er også tilgjengelig enten fra kommersielle kilder, kjent i litteraturen eller syntetiseres lett ved tilpasningen av vanlig kjente fremgangsmåter innen organisk syntese. I de følgende tabeller er i store trekk angitt nødvendig kjemi for å oppnå kobling av A til B.

35

TABELL A: Fremstilling av amid-, ester-, urinstoff-, sulfonamid- og sulfamidbindinger mellom A og B

Reaksjon Nr.	Dersom A inneholder	så er den reaktive substituenten av Y	får man det følgende produkt A-X-Y
1	A-NHR ² som en substituent	CIC(O)-Y	A-NR ² -C(O)Y
2	En sekundær NH som del av en ring eller kjede	CIC(O)-Y	A-C(O)-Y
3	A-OH som en substituent	CIC(O)-Y	A-O-C(O)-Y
4	A-NHR ² som en substituent	CIC(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	CIC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
6	A-OH som en substituent	CIC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
7	A-NHR ³ som en substituent	CIC(O)NR ² -Y	A-NR ² -C(O)NR ² -Y
8	En sekundær NH som del av en ring eller kjede	CIC(O)NR ² -Y	A-C(O)NR ² -Y
9	A-OH som en substituent	CIC(O)NR ² -Y	A-O-C(O)NR ² -Y
10	A-NHR ² som en substituent	CISO ₂	A-NR ² -SO ₂ -Y
11	En sekundær NH som del av en ring eller kjede	CISO ₂	A-SO ₂ -Y
12	A-NHR ² som en substituent	CISO 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	CISO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
14	A-NHR ² som en substituent	CISO ₂ -NR ² -Y	A-NR ² -SO ₂ -NR ² -Y
15	En sekundær NH som del av en ring eller kjede	CISO ₂ -NR ² -Y	A-SO ₂ -NR ² -Y
16	A-C(O)Cl	HO-Y som en substituent	A-C(O)-O-Y
17	A-C(O)Cl	NHR ² som en substituent	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 substituent	A-CR ² R ^{2a} C(O)-O-Y
20	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	NHR ² som en substituent	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 substituent	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 som en substituent	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

Omsetningen i Tabell A kan utføres i aprotiske løsningsmidler slik som planlagt i klorkarbon, pyridin, benzen eller toluen, ved temperaturer som varierer fra -20°C til tilbakeløpstemperatur av løsningsmidlet og med eller uten en trialkylaminbase.

5

Tabell B: Fremstilling av ketonbindinger mellom A og B

Reaksjons-nr.	Dersom A inneholder	Så er den reaktive substituenten Y	får man 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} 2 ^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

Koblingen i Tabell B kan utføres ved en rekke fremgangsmåter. Grignard-reagensen som trengs for Y fremstilles fra en halogenanalog av Y i tørr eter, dimetoksyetan eller tetrahydrofuran ved 0°C til tilbakeløpstemperatur av løsningsmidlet. Denne Grignardreagensen kan omsettes direkte under meget kontrollerte betingelser, dvs. lav temperatur (-20°C eller lavere) og med et stort overskudd av syreklorid eller med katalytisk eller støkiometrisk kobberbromid•dimetylsulfid-kompleks i dimetylsulfid som et løsningsmiddel eller med en variant derav. Andre tilgjengelige fremgangsmåter omfatter overføring av Grignard-reagensen til kadmiumreagens og kobling etter fremgangsmåten i Carson og Prout (*Org. Syn. Col. Vol. 3 (1955)601*) eller en kobling mediert av Fe(acac)₃ i følge Fiandanese *et al.*, (*TetraHedron Lett.*, (1984) 4805), eller en kobling mediert av manganese (II)-katalyse (Cahiez og Laboue, *TetraHedron Lett.*, 33(31), (1992) 4437).

20

Tabell C: Fremstilling av eter- og tioeter-bindinger mellom A og B

Reaksjons- nr	Dersom A inneholder	så er den reaktive substituenten av Y	får man det følgende produkt
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}	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 tioeter-bindingene i Tabell c kan fremstilles ved å omsette de to komponentene i et polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som aceton, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid i nærvær av en base, slik som kaliumkarbonat, natriumhydrid eller kalium-t-butoksid ved temperaturer som varierer fra minimumstemperatur til tilbakeløpstemperatur av det anvendte løsningsmiddel.

10 **Tabell D: Fremstilling av -SO- og -SO₂-bindinger fra tioetere i Tabell 3**

Reaksjons- Nr.	Dersom utgangsmaterialet er	Og det er oksidert med aluminiumoksid, fuktig okson (Greenhalgh, Synlett (1992) 235), er produktet	Og det er oksidert med m- klorperbenzoesyre (Satoh <i>et al.</i> 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

Tioetere i Tabell C tjener som et passende utgangsmateriale for fremstillingen av sulfoksid- og sulfonanaloger i Tabell D. En blanding av fuktig aluminiumoksid og okson kan gi en pålitelig reagens for oksidasjonen av tioeter til sulfoksid mens m-klorperbenzoesyre-oksidasjon vil gi sulfon.

Tabell E: Fremgangsmåter for fremstilling av Gruppe E

Reaksj.	Q	D skal være	så kan følgende overføring anvendes:
1	-CN	-C(=NH)NH ₂	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{ii) NH}_3\text{OAc, MeOH}]{\text{i) HCl MeOH}} \text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{=NH} \end{array}$
2	-CN	-CH ₂ NH ₂	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{LiAlH}_4} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$
3	-CO ₂ H	-CH ₂ NH ₂	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iii) NaN}_3, \text{DMF}]{\text{i) iBuOC(O)Cl, NMM, THF} \\ \text{deretter NaBH}_4, \text{H}_2\text{O/THF}} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iv) SnCl}_2, \text{MeOH}]{\text{ii) MsCl, Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$
4	-CO ₂ H	-NH ₂	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{iii) HCl, Et}_2\text{O}]{\text{i) iBuOC(O)Cl, NMM, THF} \\ \text{deretter NaN}_3 \text{ og oppvarming}} \text{E}-\text{NH}_2$ $\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{ii) tBuOH, tilbakesløp}} \text{E}-\text{NH}_2$

25 I Tabell E er det vist en rekke fremgangsmåter for å overføre en funksjonell gruppe Q til gruppe D i Formel I. Mens ikke alle mulige funksjonelle grupper for Q og D er angitt og de foreslåtte syntetiske fremgangsmåtene er ikke uttømmende, er Tabell E ment å

30 illustrere strategier og overføringer som er tilgjengelige for å fremstille forbindelser av Formel I. I reaksjon 1 i Tabell E, er vist overføringen av et nitril til et amidin etter metoden til Pinner; reaksjon 2 illustrerer den direkte reduksjonen av et nitril med et

35 hydrid reduksjonsmiddel til et metylenamin. I reaksjon 3 er vist anvendelsen av en karboksylsyre, som lett kan avledes fra sin ester eller et nitril om nødvendig, ved fremstillingen av et metylenamin. Denne syntesevei er usedvanlig fleksibel pga. adskillige stabile mellomprodukter fremstilt på veien til sluttproduktet. Som angitt i store trekk,

tillater fremstillingen av en aktivert analog, slik som det blandede anhydrid, den milde reduksjonen av syren til metylenalkohol, denne kan igjen overføres til en utgående gruppe ved sulfonylering eller halogenering eller beskyttet med en egnet beskyttet

gruppe som kan overføres senere i syntesen etter behov. Straks metylalkoholen er slik aktivert, kan igjen utbyggingen av en virksom nitrogennukleofil, slik som azidanion tilveiebringe en annen egnet stabil analog -metylenazidet- som kan anvendes som en beskyttet form av metylenamin eller overføres direkte til metylenamingruppen ved reduksjon. Reaksjon 4 vedrører problemet med å knyttet aminfunksjonaliteten direkte gjennom en binding til gruppen E i Formel I. Enda en gang gir karboksylsyren en passende inngang til dette valg av gruppe D. Den velkjente Curtius-omleiringen er illustrert her; en aktivert syreanalog kan anvendes for å fremstille et acylazid som deretter ved termisk spaltning omleirer til det tilsvarende isocyanat. Isocyanat-mellomproduktet kan deretter fanges som et stabilt karbamat ved tilsetningen av en egnet alkohol og ytterligere oppvarming. Dette karbamatet kan anvendes som en stabil beskyttende gruppe for aminet eller spaltes direkte til den ønskede D. Alternativt kan det være bekvemt å stoppe isocyanat-mellomproduktet med vann, som gir aminet direkte.

Andre trekk ved foreliggende oppfinnelse vil fremgå i løpet av den følgende beskrivelse av utførelsesformer som skal tjene som eksempler for å illustrere oppfinnelsen.

EKSEMPLER

Fluor-metylsulfon-mellomprodukt

4-amino-4-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl, hydroklorid

Del A: Fremstilling av 4-brom-*N*-*t*-butoksykarbonyl-2-fluoranilin.

Natriumhydrid (1,16 g, 60%, 29 mmol) ble tilsatt til en 0°C løsning av 4-brom-2-fluoranilin (5,01 g, 26 mmol) tørr DMF (75 ml). Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Det ble tilsatt Di-*t*-butyl-dikarbonat (6,33 g, 29 mol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 65°C i 17 timer.

Reaksjonen ble stoppet dråpevis med H₂O, og deretter ekstrahert fire ganger med H₂O.

De første to vandige ekstraktene ble slått sammen og ekstrahert to ganger med EtOAc.

De organiske ekstrakter ble slått sammen, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet.

Råproduktet ble tatt opp i en blanding av CH₂Cl₂ og filtrert for å fjerne en purpurfarget forurensning, ble deretter kosentrert og kromatografert på silikagel (30% CH₂Cl₂ /heksaner) som gir et oransjefarget, fast stoff (4,76 g, 62%).

¹HNMR (DMSO)δ 9,07 (bs, 1H), 7,57 (td, 1H, J = 8,7, J' = 2,2), 7,49 (dd, 1H, J = 10,2, J' = 2,2), 7,30 (dt, 1H, J = 8,8, J¹ = 1,1), 1,42 (s, 9H)ppm.

Del B: Fremstilling av 4-(*t*-butoksykarbonylamino)-3-fluor-2-metyltio-[1,1']-bifenyl

En kolbe som inneholder en blanding av 4-brom-*N*-*t*-butoksykarbonyl-2-fluoranilin (6,44 g, 22 mmol), 2-(metyltio)fenylboronsyre (6,00 g, 36 mmol), vandig natriumkarbonat (2,0 M, 36 ml, 72 mmol), tetrabutylammoniumbromid (360 mg, 1,1 mmol) og *bis*(trifenylfosfin)Palladium (II)-klorid i benzen (180 ml) ble to ganger kortvarig satt under høyvakuum, fylt med argon og oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Etter avkjøling til værelsestemperatur, ble sjiktene adskilt og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene ble ekstrahert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (0-30% EtOAc/heksaner), som gir det ønskede produkt (6,50 g, 88%). ¹HNMR(CHCl₃)δ: 8,14 (bt, 1H, J = 8,1), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,75 (bs, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 9H)ppm.

Del C: Fremstilling av 4-(*t*-butoksykarbonylamino)-3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl

4-(*t*-Butoksykarbonylamino)3-fluor-2'-metyltio-[1,1']-bifenyl (6,50 g, 19,5 mmol) oppløst i CH₂Cl₂ (150 ml) og avkjølt til 0°C. Det ble tilsatt *m*-CPBA (14,8 g, 57-86%) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med mettet natriumsulfitt og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De organiske ekstraktene ble slått sammen, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (20-30% EtOAc/heksaner) som gir det ønskede produkt (6,92 g, 97%). ¹HNMR (CHCl₃)δ 8,22 (dd, 2H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,64 (td, 1H = 7,3, J' = 1,5), 7,56 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,30 (dd, J = 11,7, J' = 2,2), 7,17 (d, 1H, J = 8,8), 6,82 (bs, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,55 (s, 9H)ppm.

Del D: Fremstilling av 4-amino-3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl, hydroklorid

4-(*t*-Butoksykarbonylamino)-3-fluor-2'-metylsulfonyl- [1,1']-bifenyl (1,04 g, 2,8 mmol) ble oppløst i HCl/dioksan (4,0 M, 10 ml) og omrørt i 19 timer. Et fast stoff ble tritureret med Et₂O og filtrert, som gir et hvitt, fast stoff (813 mg, 95%). ¹HNMR (DMSO)δ 8,03 (dd, 1H, J = 8,0, J' = 1,4), 7,69 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,59 (t, 1H, J = 7,4), 7,36 (d, 1H, J = 7,3), 7,12 (d, 1H, J = 12,4), 6,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H)ppm.

EKSEMPEL 1 OG 2

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 1) og 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-*tert*-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 2)

5

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)pyrrol

3-aminobenzonitril (47,45 g, 0,401 mol) og 58,4 g (441 mol, 59,5 ml) 2,5-dimetoksy-tetrahydrofuran ble oppløst i 200 ml eddisyre og oppvarmet under tilbakeløp natten over. Løsningen ble avkjølt til værelsestemperatur og fortynnet med 250 ml etylacetat og ble vasket tre ganger med saltløsning (200 ml) og deretter med en løsning av mettett, vandig natriumkarbonat (200 ml). Den organiske løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en propp av silikagel. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol, og resten ble rekrystallisert fra metanol, som gir tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (62,82 g, 93%) MS (H₂O-Cl) 169 (M+H⁺).

15

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)pyrrol-2-karboksaldehyd

Fosforoksyklorid ble i løpet av 15 minutter tilsatt til dimetylformamid (14,02 g, 191,84 mol, 14,1 ml) ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur og omrørt i 15 minutter; løsningen ble igjen avkjølt til 0°C, etterfulgt av tilsetningen av 100 ml 1,2-dikloretan. En løsning av 1-(3-cyanofenyl)pyrrol (29,33 g, 191,84 mmol) i 250 ml 1,2-dikloretan ble langsomt tilsatt ved hjelp av en tilsetningstrakt og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 minutter. Løsningen ble avkjølt i værelsestemperatur og ble tilsatt 86,55 g (1,05 mol) natriumacetat og løsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 minutter. Løsningen ble fortynnet med 250 ml etylacetat og den organiske løsningen ble vasket med saltløsning, deretter mettett, vandig natriumkarbonat (250 ml). Den organiske løsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert gjennom en propp av silikagel, og de flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*. Produktet ble rekrystallisert fra etylacetat, som gir 28,4 g (83%) av tittelforbindelsen. MS (NH₃-Cl) 214 (M+NH₄⁺).

20

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl) pyrrol-2-karboksylsyre

Til en avkjølt (0°C) løsning av 1-(3-cyanofenyl) pyrrol-2-karboksaldehyd (5,14 g, 26,20 mmol) i 300 ml av 1:1 aceton/vann, ble tilsatt kalium permanganat (12,42 g, 78,60 mmol) i løpet av 15 minutter, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelses-

35

temperatur. Etter at utgangsmaterialet var oppbrukt, ble det tilsatt 10,90 g (104,8 mol) av natriumbisulfitt og løsningen ble surgjort med 10% HCl. Løsningen ble filtrert gjennom en propp av celite, fortynnet med etylacetat og vasket med 200 ml saltløsning. Den organiske løsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og tørket *in vacuo*.

5

Det organiske stoffet ble rekrystallisert fra metanol, som gir tittelforbindelsen (4,11 g, 74%) som et matt, hvitt, fast stoff. MS (ESI) 211,2 (M-H).

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] pyrrol

10

Til en løsning av 1-(3-cyanofenyl) pyrrol-2-karboksylsyre (2,77 g, 13,05 mmol) i 50 ml av vannfri DMF ble tilsatt trietylamin (1,98 ml, 19,58 mmol), benzotiazol-1-yloksytris (dimetylamino)fosfonium-heksafluorfosfat (8,66 g, 19,58 mmol) og (2'-*N-tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-amin (6,03 g, 19,84 mmol) og oppvarmet til 50°C natten over. Løsningen ble fortynnet med etylacetat og vasket gjentatte ganger med saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over magnesiumsulfat og de flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*. Resten ble underkastet flash-kromatografirensning med 3:2 heksan-etylacetat og de flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*, som gir 1,9 g (29%) av tittelforbindelsen. MS (NH₃-CI) 516 (M+NH₄⁺).

20

Del E: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 1) og 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] pyrrol, trifluoreddiksyre (Eksempel 2).

25

1-(3-Cyanofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] (0,37 g, 0,74 mmol) av pyrrol ble tilsatt til en løsning av 60 ml vannfritt acetat og vannfri metanol (0,30 ml, 7,4 mmol) og avkjølt på et is/vannbad. Gassformig HCl ble boblet inn i 15 minutter, løsningen ble stoppet med en propp og ble omrørt natten over ved værelsestemperatur. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*. Resten ble tørket under høyvakuum i 1 time. Resten ble deretter oppløst i 100 ml vannfri metanol og slått sammen med .43g (4,45 mmol) ammoniumkarbonat og omrørt natten over ved værelsestemperatur. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo* og resten ble rensset ved preparativ HPLC (C18 omvendt fase-kolonne, eluering med H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA, som gir 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 1) som et hvitt, fast stoff etter

35

lyofilisering. MS (ESI) 460,3 ($M+H^+$); det ble også isolert 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl] pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 2). MS (ESI) 516,4 ($M+H^+$).

5 Eksempel 3

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-4-brompyrrol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-2-formyl-4-brom-pyrrol

10

Fra Eksempel 1, Del B (6,06 g, 30,89 mmol) ble slått sammen med 6,60 g (37,06 mmol) *N*-bromsuccinimid i 150 ml vannfritt THF og omrørt ved værelsestemperatur natten over. Resten ble oppvarmet i CCl_4 og filtrert. Resten ble deretter oppløst i $CHCl_3/EtOAc$, filtrert gjennom en propp av silikagel og de flyktige stoffene ble fjernet. Resten ble rekrystallisert fra etylacetat, som gir tittelforbindelsen som et lysebrunt, fast stoff (4,49 g, 53%). MS (NH_3-Cl) 292 ($M+NH_4^+$).

15

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-4-brompyrrol, trifluoreddiksyresalt

20

Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Del C-E, ble 1-(3-cyanofenyl)-2-formyl-4-brom-pyrrol overført til tittelforbindelsen som et hvitt pulver etter HPLC-rensning. MS (ESI) 538,2 ($M+H^+$).

25 Eksempel 4

1-(3-amidinofenyl)-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)-1-yl]pyridin-2-yl]-aminokarbonyl]pyrrol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-2-[[5-(2'-*tert*-butylaminosulfonylfenyl)-1-yl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]pyrrol

30

1-(3-Cyanofenyl)pyrrol-2-karboksylsyre fra Eksempel 1, Del C (1,00 g, 4,7 mmol), oksalyklorid (.61 ml, 7,06 mmol) og tre dråper DMF ble blandet ved værelsestemperatur i 50 ml vannfritt CH_2Cl_2 og omrørt i 4 timer. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo* og resten ble tørket under høyvakuum i 1 time. Resten ble deretter oppløst i 50 ml CH_2Cl_2 , etterfulgt av tilsetningen av 4-dimetylaminopyridin (1,15 g, 9,4 mmol), løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 5 minutter etterfulgt av til-

35

setningen av [5-(2'-aminosulfonylfenyl)-1-yl] pyridin-2-yl]-amin (1,44 g 4,7 mmol) og omrørt ved værelsestemperatur natten over. Løsningen ble filtrert gjennom en propp av silikagel og de flyktige stoffene ble fjernet. Resten ble rensset ved flash-kromatografi (1:2 heksan/EtOAc), som gir 0,84 g (36%) av tittelforbindelsen som et gyllent brunt, fast stoff.

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)-1-yl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]pyrrol, trifluoreddiksyresalt

Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Del E, ble 1-(3-cyanofenyl)-2-[[5-(2'-*tert*-butylaminosulfonylfenyl)-1-yl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl] overført til tittelforbindelsen som et hvitt pulver etter HPLC-rensning. MS (ESI) 461,3 (M+H⁺).

Eksempel 5 og 6

1-Benzyl-3-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 5) og 1-benzyl-3-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 6)

Del A: Fremstilling av etyl-3-(3-cyanofenyl)propionat.

Til en løsning av etylpropionat (25,0 g, 0,25 mol) i 750 ml tetrahydrofuran ved -78°C ble dråpevis tilsatt *n*-butyllitium (102 ml av en 2,5 M løsning i heksan, 0,25 mol). Etter omrøring ved samme temperatur i 1 time, ble tilsatt (104,2 g, 0,76 mol) i 900 ml tetrahydrofuran. Blandingen fikk lov til gradvis å oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 1 time. Til denne løsningen ble tilsatt 3-jodbenzonitril (29,2 g, 0,13 mol) og *bis*-trifenyfosfin-Palladium (II)-klorid (4,56 g, 6,5 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 50°C natten over. Til denne blandingen ble tilsatt 150 ml vann og 150 ml eter, og blandingen ble filtrert gjennom en pute av celite. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med eter og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og filtrert gjennom en tykk pute av silikagel. Løsningsmidlene ble fjernet *in vacuo* og resten ble rekrystallisert fra heksan-etylacetat, som gir 8,8 g (35%) av tittelforbindelsen som et gyllent brunt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,37 (t, 3H).

Del B: Fremstilling av 1-benzyl-3-karboetoksy-4-(3-cyanofenyl)- Δ^3 -pyrrolin

Til en løsning av *N*-benzyl-*N*-(trimetylsilylmetyl)-aminometyl-metyleter (12,25 g, 51,2 mmol) i 400 ml metylenklorid ved 0°C ble tilsatt etyl-3-(3-cyanofenyl)propiolat (6,79 g, 34,1 mmol) etterfulgt av trifluoreddiksyresalt (0,20 ml, 2,6 mmol). Blandingen fikk lov
5 til å oppvarmes til værelsestemperatur, og ble omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet, vandig NaHCO₃ og saltløsning, tørket over H₂CO₃, filtrert gjennom en stor pute av silikagel og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved flash-kromatografi (eluering med 5:1 heksan/etylacetat, som gir 3,2 g (28%) av
10 tittelforbindelsen. MS (ESI) 333,4 (M+H⁺).

Del C: Fremstilling av 1-benzyl-3-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-cyanofenyl)- Δ^3 -pyrrolin

15 Til en løsning av (2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin (1,10 g, 3,6 mmol) i 50 ml metylenklorid ved værelsestemperatur ble dråpevis tilsatt tri-metylaluminium (6,6 ml av en 2,0 M løsning i toluen, 13,2 mmol). Løsningen ble omrørt (30 minutter) inntil gassutviklingen opphørte, etterfulgt av tilsetningen av 1-benzyl-3-karboetoksy-4-(3-cyanofenyl)- Δ^3 -pyrrolin (1,0 g, 3,0 mmol) i 5 ml metylenklorid. Den resulterende
20 løsningen ble omrørt ved 40°C i 2 timer, avkjølt i værelsestemperatur og stoppet med mettet, vandig NH₄Cl. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*.

Resten ble rensset ved flash-kromatografi (eluering med 4:1 heksan/etylacetat), som gir
25 0,58 g (34%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) 591,5 (M+H⁺).

Del D: Fremstilling av 1-benzyl-3-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-cyanofenyl)pyrrolin

30 Til en løsning av 1-benzyl-3-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-cyanofenyl)- Δ^3 -pyrrolin (0,47 g, 0,8 mmol) i 20 ml benzen ble tilsatt 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon (DDQ) (0,27 g, 1,2 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt og filtrert og konsentrert *in vacuo*.

35

Resten ble rensset ved flash-kromatografi (eluering med 5:1 heksan/etylacetat), som gir 0,25 g (53%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) 589,6 (M+H⁺).

Del E: Fremstilling av 1-benzyl-3-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 5) og 1-benzyl-3-[(22'-tert-butylaminosulfonyl--[1,1']bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresal (Eksempel 6)

En løsning av 1-benzyl-3-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-cyanofenyl)pyrrol (0,25 g, 0,42 mmol) i 50 ml vannfri metanol ble avkjølt til 0°C. Vannfri HCl-gass ble boblet gjennom løsningen i ca. 30 minutter (inntil løsningen var mettet). Kolben ble lukket og fikk stå i 16 timer ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vacuo*. Det resulterende faste stoffet ble oppløst i 20 ml vannfri metanol, ble tilsatt ammoniumkarbonat (0,20 g, 2,1 mmol) og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vacuo* og renses ved preparativ HPLC (C18 omvendt fase-kolonne, eluering med H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA, som gir 120 mg (40%) 1-benzyl-3-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 5) som et hvitt pulver etter lyofilisering. MS (ESI) 550,3 (M+H⁺). Fremstillingen ga også 40 mg (13%) 1-benzyl-3-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 6) som et hvitt pulver etter lyofilisering. MS (ESI) 606,5 (M+H⁺).

EKSEMPEL 7 og 8

1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol (Eksempel 7) og 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol (Eksempel 8).

Del A: Fremstilling av 4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol

Til en suspensjon av 4-imidazolkarboksylsyre (168 mg, 1,5 mmol) i CH₃CN (30 ml) ble tilsatt tionylklorid (714 mg, 6 mmol), og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 2 timer. Etter fjernelse av flyktige stoffer ble en gul rest omsatt med 4-[(*o*-SO₂-*t*-Bu)-fenyl]anilin (304 mg, 1 mmol) i pyridin (10 ml) ved værelsestemperatur i 24 timer. Fordampning av pyridin ga en rest som ble oppløst i EtOAc og vasket med vann, saltløsning og tørket over MgSO₄. Konsentrering og rensing ved kolonnekromatografi av det urensede materialet, ga tittelforbindelsen (376 mg, 95% utbytte).

¹HNMR(CD₃OD) δ; 8,10 (dd, J = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,76

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 1,06 (s, 9H); LRMS: 399,3 ($M+H^+$).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol

4-[(2'-*tert*-Butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol ble oppvarmet med 3-fluorbenzozonitrol (121 mg, 1 mmol) i nærvær av K_2CO_3 i DMF ved $100^\circ C$ i 8 timer, som gir tittelforbindelsen i nesten kvantitativt utbytte. 1H NMR(aceton- d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,65 (td, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 1,03 (s, 9H); LRMS; 500,1 ($M+H^+$).

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol (Eksempel 7) og 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol (Eksempel 8)

1-(3-Cyanofenyl)-4-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol ble dessuten underkastet en Pinnerreaksjon etter vanlige fremgangsmåter, som gir Eksempelene 7 (309 mg, 62% utbytte) og 8 (67 mg, 12% utbytte).

For Eksempel 7: 1H NMR(CD_3OD) δ : 8,32 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ : 167, 59, 162,59, 143,08, 141,63, 138,68, 137,58, 137,33, 133,72, 132,94, 132,44, 131,62, 131,28, 128,72, 128,66, 128,49, 127,66, 122,94, 122,12, 121,00, 121,00; EMS: 461,3 ($M+H^+$); HRMS: 461,1387 (obs.), 461,1396 (beregnet).

For Eksempel 8: 1H NMR(CD_3OD) δ : 8,33 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 1,02 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ : 167, 58, 162,57, 143, 51, 141,65, 139,02, 138,68, 138,68, 137,30, 133,89, 133,05, 132,44, 131,64, 131,52, 128,72, 129,53, 128,77, 128,50, 127,65, 122,96,

122,12, 120,99, 55,06, 120,99, 55,06, 30,11; ESMS: 517,4 ($M+H^+$). HRMS: 517,2025 (obs.), 517,2022 (bereg.).

Anal.; ($C_{27}H_{28}N_6O_3S_1 + 1,35TFA + 0,17HCl + 0,6H_2O$) C, H, N, S, F, Cl.

5 Eksempel 9

1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)imidazol

10 3-Fluorbenzonitril (4,84 g, 40 mmol) ble oppvarmed med imidazol (2,72 g, 40 mmol) i nærvær av K_2CO_3 i DMF ved $100^\circ C$ i 8 timer, som gir tittel forbindelsen som et hvitt, fast stoff i kvantitativt utbytte, 1H NMR($CDCl_3$) δ : 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); LRMS: 170 ($M+H^+$).

15 Del B: Fremstilling av metyl-1-(3-cyanofenyl)imidazol-2-yl karboksylat

1-(3-Cyanofenyl)imidazol (1,52 g, 9 mmol) ble langsomt behandlet med n-BuLi (1,6 M, 6,3 ml) i THF (60 ml) ved $-78^\circ C$ i 40 minutter og ble deretter langsomt stoppet med klormetylformat (942 mg, 10 mmol) ved denne temperaturen. Den resulterende
20 blandingen ble omrørt ved $-78^\circ C$ oppvarmet i værelsestemperatur i løpet av 2 timer, og ble deretter helt ned i vann og etylacetat. Det organiske sjiktet ble adskilt og vasket med vann, saltløsning og tørket over $MgSO_4$. Etter fjernelse av etylacetat ble resten rensset ved kolonnekromatografi med etylacetat og metylenklorid (1:1), som gir
tittel forbindelsen (1,33 g, 65%) som et hvitt, fast stoff. 1H NMR($CDCl_3$) δ : 7,80-7,77
25 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); LRMS: 228 ($M+H^+$).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-2-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol

30 Til en omrørt løsning av 4-[(o- SO_2tBu)-fenyl]anilin (304 g, 1 mmol) i CH_2Cl_2 (20 ml) ble langsomt tilsatt trimetylaluminium (2M i heksan, 1 ml) ved $0^\circ C$ og den resulterende blandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur i løpet av 15 minutter. Etter tilsetning av en løsning av metyl-1-(3-cyanofenyl)imidazol-2-yl karboksylat i CH_2Cl_2 (5 ml), ble den resulterende blandingen kjørt under tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble stoppet
35 med vann, fortynnet med etylacetat og filtrert gjennom celite. Det organiske sjiktet ble adskilt, vasket med vann og saltløsning, og tørket over $MgSO_4$. Etter fjernelse av etylacetat ble en rest rensset ved kolonnekromatografi med etylacetat og metylenklorid

(1:1), som gir tittelforbindelsen (260 mg, 52%) som et hvitt, fast stoff.

¹HNMR(CDC₃Cl₃)δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H); LRMS: 500.1 (M+H⁺).

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol

10 1-(3-Cyanofenyl)-2-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol ble underkastet Pinner-reaksjonen, som gir tittelforbindelsen (120 mg, 50%):
¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H),
 15 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); ESMS: 461 (M+H⁺).

Eksempel 10

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

20

Del A: Fremstilling av etyl-1-(3-bromfenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat og etyl-1-(3-bromfenyl)-5-metyl-pyrazol-3-yl-karboksylat

2-Bromfenylhydrazin-hydroklorid (6,5 g, 0,029 mol) ble tilsatt i porsjoner til en
 25 etanolløsning av 3-metoksy-trikloracetylkratonat (Fischer et al., SyntHesis 1991, 83).
 Reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakesløp i 48 timer, avkjølt og konsentrert.
 Resten ble oppløst i etylacetat (100 ml) og vasket med HCl (1N, 50 ml), saltløsning (50 ml) og tørket (magnesiumsulfat). Fordampning ga en olje som ble underkastet silikagel-
 kolonnekromatografi (heksan;etylacetat, 6:1) som gir etyl-1-(3-bromfenyl)-5-metyl-
 30 pyrazol-3-yl-karboksylat (3,73 g) og etyl-etyl-1-(3-bromfenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-
 karboksylat (3,65 g) som rene forbindelser. Pyrazolkarboksylatet oppnådd på denne måten, ble anvendt direkte i Del B.

Del B: Fremstilling av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat

35

Etyl-1-(3'-bromfenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat (2,3 g) ble oppløst i N-metylpyrrolidinon (4 ml) og til denne løsningen ble det tilsatt CuCN (1 g).

Reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakeløp i 2 timer, og ble deretter omrørt i værelsestemperatur natten over. Blandingen ble stoppet med vann (100 ml) og den organiske løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml) og tørket (magnesiumsulfat). Silikagel-kolonnekromatografi (heksan:etylacetat, 3:1) gir deretter tittelforbindelsen (0,59 g). ¹HNMR (CDCl₃)δ: 7,76 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,3 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H)ppm; IR (ren), 2230, 1728, 1586, 1540, 1494, 1438, 1298, 1242, 1106, 1046, 760, 682 cm⁻¹. Kjemisk ioniseringsmassespektrum m/z (rel. intensitet) 256 (M+h, 100).

10 **Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylsyre**

Etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat (0,55 g) ble oppløst i THF (20 ml) og til dette ble tilsatt LiOH (0,5 M, 5,6 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer og ble deretter stoppet med vann (50 ml). Uomsatt organisk materiale ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). Det vandige sjiktet ble surgjort og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml), tørket (magnesiumsulfat) og fordampet, som gir ren syre. ¹HNMR (DMSO d₆)δ: 8,02 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,27 (s, 3H)ppm; IR (PEC) 2930, 2232, 1724, 1710, 1540, 1496, 1458, 1276, 1230, 1186, 1146, 1112, 900, 768, 754, 690cm⁻¹. Kjemisk ioniseringsmassespektrum m/z (rel. intensitet) 228 (M+H, 100).

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol

25 Til en diklormetanløsning av (20 ml) 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylsyre (0,2 g) ble det tilsatt oksalyklorid (0,11 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer, deretter ble det til denne løsningen tilsatt 2-tert-butylsulfonamid-1-bifenylanilin (0,27 g) og trietylamin (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer og deretter stoppet med vann (50 ml) og det organiske materialet ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml), vasket med saltløsning (50 ml) og tørket (magnesiumsulfat). Fordampning av en olje som ble kromatografert på silikagel-kolonne (diklormetyl: MeOH, 9:1), som gir tittelforbindelsen (0,45 g). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,16 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (md, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,03 (s, 9H) ppm; IR(PEC), 3320, 2976, 2232, 1682, 1592, 1540,

1522, 1488, 1464, 1438, 1368, 1320, 1242, 1152, 1242, 1152, 1128, 758, 682, 608 cm^{-1} .
Kjemisk ionisering massespektrum m/z (rel. intensitet) 458 (M=H, 100).

Del E: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol, trifluoreddiksyre

1-(3-Cyanofenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl-amino-karbonyl)-pyrazol (0,39 g) ble oppløst i en mettet HCl-løsning av vannfritt MeOH (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer og deretter ble MeOH fordampet. Resten ble oppløst igjen i MeOH (20 ml) og tilsatt overskudd av ammoniumkarbonat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer. MeOH ble fordampet og resten ble rensset ved hjelp av HPLC, som gir den ønskede forbindelse som TFA-salt (0,15 g). $^1\text{HNMR}(\text{DMSO } d_6)\delta$: 10,66 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,09 (s, 1, 5H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), ppm; IR (PEC) 3288, 1704, 1660, 1592, 1526, 1484, 1438, 1322, 1206, 1160, 762, 724 cm^{-1} . Høyoppløsnings massespektrum beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 475.155236, funnet 475.153767.

Eksempel 11

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-pyrazol, trifluoreddiksyre

Del A: Fremstilling av 5-amino-1-(3'-cyanofenyl)-3-metylpyrazol

3-aminokrotonitril (1 g, 12,2 mmol) og 3-cyanofenylhydrazin-hydroklorid (2 g, 11,8 mmol) ble slått sammen og oppvarmet under tilbakeløp i 1:1 etanol/eddiksyre (20 ml) i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten gjort basisk med fortynnet NaOH og ekstrahert med etylacetat. Råproduktet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (4:1) som elueringsmiddel, som gir 1,2 g av et fortsatt urent amin. Dette aminet ble oppløst i fortynnet HCl og ekstrahert med etylacetat. Det vandige sjiktet ble surgjort med NaOH og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO_4), som gir 0,66 (28%) av amin: $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,97 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,57 (s+d, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS ($\text{H}_2\text{O}(\text{GC})$) m/z 199 (M+ H^+).

Del B: Fremstilling av 1-(3'-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-bromfenyl)karbonylamino]pyrazol

Til produktet i Del A (0,66 g, 3,3 mmol) i metylenklorid (20 ml) ved 0°C ble tilsatt 2M trimetylaluminium (8,3 ml, 16,7 mmol) i heptan. Blandingen ble omrørt i 15 minutter og ble tilsatt metyl-4-brombenzoat (0,72 g, 3,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over. Reaksjonen ble stoppet med 1N HCl og ekstrahert med metylenklorid og tørket (Na₂SO₄). Rekrystallisasjon fra metylenklorid/heksaner, ga 0,48 g (45%) av tittelforbindelsen: ¹HNMR (CDCl₃)δ: 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI m/z 381.1-383.1 (M+H⁺)).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol, trifluoreddiksyre

En blanding av Del B ovenfor (0,4 g, 1 mmol), 2-(t-butylsulfonamid)-fenylboronsyre (0,38 g, 1,5 mmol) 2M Na₂CO₃ (1,3 ml) toluen (10 ml) og etanol (10 ml) ble avgasset med nitrogen og ble deretter tilsatt tetrakistrifenyfosfin-Palladium (10 mg). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp natten over, ble deretter avkjølt, filtrert og konsentrert. Resten ble fortynnet med vann og ble deretter ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Råproduktet ble renset ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (2:1) som elueringsmiddel, som gir 0,46 g (86%) av et skum: ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,94 (m, 5H), 7,63 (m, 7H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); MS m/z 514,3 (M+H⁺).

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-pyrazol, trifluoreddiksyre

Produktet fra Del D ble underkastet vanlig Pinner-amidinsekvens for å oppnå det ønskede benzamidin etter preparativ HPLC (acetonitril/vann, som inneholder 0,05% TFA) som fargeløse krystaller (44% utbytte). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,57 (s, 1H), 9,43 (s, 1, 5H), 9,14 (s, 1, 5H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (m., 1H), 7,94 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475,2 (M+H⁺).

Analyse beregnet for C₂₄H₂₂N₆O₃S₁ (TFA)1,4 (H₂O)1: C 49,36; H 3,93; N 12,89; funnet C 49,69; H 3,71; N 12,77.

Eksempel 12**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolyl)-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonylpyrazol****5 Del A: Fremstilling av 2-(5'-CF₃-tetrazolyl)bifenyilanilin**

Til en kald (0°C) CCl₄ (3 ml) løsning av 2'-trifluoracetanilid-1-nitro-bifenyl (0,15 g, 0,48 mmol) ble det tilsatt trifenyfosfin (0,24 g, 0,97 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt kald i 0,15 minutt, ble oppvarmet til værelsestemperatur og ble deretter forsiktig
10 kjørt under tilbakeløp natten over. Fordampning av løsningsmidlet ga en rest som ble behandlet med heksan (20 ml) filtrert og fordampet, som gir urensset klorimin som ble oppløst i acetonitril (10 ml). Til denne løsning ble det tilsatt natriumazid (0,038 g, 0,58 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. For-
15 dampning av løsningsmiddel etterfulgt av rensning ved hjelp av silikagel flash-kromatografi (heksan/etylacetat 4:1) ga den ønskede nitro-bifenylnitrazol-precursor (0,12 g) som et svakt gult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,2 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,3 (d, 2H) ppm; Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet), 353,0 (M+NH₄⁺ 100).

20 Nitrobifenyl-forbindelsen ovenfor ble deretter hydrert i etanol (20 ml) over 10% Pd/C i 6 timer, som etter filtrering gir tittelforbindelsen (0,11 g).
¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,70 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 3,75 (bd, 2H), ppm; Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 323 (M+NH₄⁺ 100).

25

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolyl)-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonylpyrazol

2-(5'-CF₃-tetrazolyl)-[1,1']-bifenylianilin ble deretter koblet til 1-(3-cyanofenyl)-3-
30 metyl-pyrazol-5-karboksylysyren (0,09 g, 0,39 mmol) ved hjelp av syrekloridmetoden beskrevet tidligere, som gir tittelforbindelsen (0,12 g) som et fargeløst, fast stoff etter silikagel kolonnekromatografi (diklormetan:metanol, 9,6:0,4); ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,82 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,40 (s, 3H) ppm; Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet)
35 532,0 (M+NH₄⁺), 100)

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol

Produktet fra Del B ble deretter underkastet Pinner-amidinreaksjonsekvensen som beskrevet tidligere, som gir tittelforbindelsen som fargeløse krystaller etter preparativ HPLC (acetonitril:vann som inneholder 0,5% TFA): ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,61 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 532,4 (M+H, 100). Høyopløsnings-massespektrum beregnet for CHNFO 532.182116, funnet 532.18271.

Eksempel 13**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-klor-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyre**

Del A: Fremstilling av 4-klor-1-(3'-cyanofenyl)-3-metyl-5-((2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol
Klorering av metyl-1-(3'-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylat (255 mg, 1 mmol) med NCS (139 mg, 1,05 mmol) i acetonitril (10 ml) under tilbakebøl i 3 timer, ga det ønskede 4-klorpyrazol-karboksylat i kvantitativt utbytte. ¹HNMR (CDCl₃)δ: 7,72-7,70 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0, 3H); LRMS: 290 (M+H). Esteren i diklormetan (5 ml) ble tilsatt til en på forhånd behandlet diklormetan (20 ml) løsning av 2'-*t*-butyl-sulfonamidbifenylanilin og trimetylaluminium (2M i heksan, 1 ml) ved 0°C og den resulterende blandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur i 15 minutter, og deretter kjørt under tilbakebøl i 3 timer. Omsetningen ble stoppet med vann, ekstrahert med CH₂Cl₂ (200 ml), filtrert gjennom celite. Det organiske sjiktet ble adskilt, vasket med vann, og saltløsning og tørket over MgSO₄. Etter fjernelse av CH₂Cl₂, ble en rest rensset ved kolonnekromatografi med etylacetat og metylenklorid (1:1), som gir tittelforbindelsen (330 mg, 60,3%) som et hvitt, fast stoff.
¹HNMR (CDCl₃)δ: 8,38 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), LRMS: 548 (M+H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-klor-3-metyl-pyrazol, tfluoreddiksyre

Produktet i Del A ble deretter underkastet vanlig Pinner-amidinsekvens, som etter preparativ HPLC og rensning med CH₃CN-H₂O-TFA gir tittelforbindelsen (350 mg).

- 5 ¹HNMR (CD₃ OD)δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H); ESMS:590.1 (M+H)⁺.

10 Eksempel 14**1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol****Del A:Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-metyl-3-trifluormetylpyrazol**

15

1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (1,35 ml, 11,2 mmol) ble slått sammen til 3-brom-fenylhydrazin-hydroklorid (3 g, 13,4 mmol) i iseddik (20 ml) , 2-metoksyetanol (10 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmidlene ble fjernet *in vacuo* og resten ble oppløst i etylacetat. Etylacetatløsninger ble vasket etter hverandre med fortynt HCl, mettet NaHCO₃, saltløsning og tørket (MgSO₄). Råmaterialene ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (8:1) som elueringsmiddel. Produktet var en 88/12 blanding av de to isomerene hvor den ønskede 5-metylpyrazol isomerer var hovedbestanddelen. Denne blandingen ble slått sammen med 1-metylpyrrolidin (7 ml) og kobbercyanid (1,3 g, 14,5 mmol) og oppvarmet under tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, fortynt med etylacetat og filtrert. Filtratet ble vasket med vann og saltløsning og tørket (MgSO₄). Rensning ved flash-kromatografi på silikagel, ga den ønskede 5-metylpyrazol-isomer (0,66 g, 24%): ¹HNMR (CDCl₃)δ: 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (J = 8,06 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,42 (s, 3H); MS (NH₃) m/z 252.1 (M+H⁺), 269.2 (M+NH₄⁺).

30

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-hydroksymetyl-3-trifluormetylpyrazol

- Til forbindelsen oppnådd i Del A (0,65 g, 2,59 mmol), ble *n*-bromsuccinimid (0,48 g, 2,7 mmol) og benzoylperoksid (20 mg) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i karbontetraklorid (20 ml) i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og konsentrert, som gir urensset bromid. Bromidet ble slått sammen med 1:1 dioksan/vann (20 ml) og kalsiumkarbonat (0,46 g, 4,6 mmol) og oppvarmet på et

dampbad i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og filtratet konsentrert. Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (1:1) som elueringsmiddel, som gir et gult, fast stoff (0,31 g, 44%).

5 ¹HNMR(CDCl₃) δ: 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,2, 8,05 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 5,86 Hz, 1H); MS (NH₃) m/z 268.1 (M+H⁺), 285 (M+NH₄⁺).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksylsyre

10

Til alkoholen ovenfor (0,18 g, 0,67 mmol) ble tilsatt acetonitril (5 ml), natriumperiodat (0,3 g, 1,4 mmol) i vann (5 ml) og en krystall av rutenium(III)-kloridhydrat. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert. Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄), som gir 0,17 g (89,9%) av syre. ¹HNMR(CDCl₃+DMSO-d₆)δ: 7,82 (d, J = 1,47 Hz), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,47 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,3, 8,42, 1H), 7,29 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 280.2 (M-H).

15

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-((2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol.

20

Til syren (0,35 g, 1,2 mmol) i metylenklorid ble tilsatt oksalyklorid (0,15 ml, 1,7 mmol) og to dråper DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved værelsestemperatur og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Syrekloridet ble slått sammen med 2'-*t*-butylksulfonamid-bifenylanilin (0,38 g, 1,25 mmol), metylenklorid (10 ml) og *N, N*-dimetylaminopyridin (0,38 g, 3,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med fortynnet HCl, mettet NaHCO₃, saltløsning og tørket (MgSO₄). Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (1:1) som elueringsmiddel, som gir 0,41 g (58%) av et gult skum. ¹HNMR(CDCl₃+DMSO-d₆)δ: 9,88 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,69, 1,47 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,02 (s, 9H); MS (ESI) m/z 590.14 (M+Na).

30

35

Del E: Fremstilling av 1-(3-aminofenyl)-5-((2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol

Produktet fra Del D ble deretter underkastet vanlig Pinner-amidinsekvens for å oppnå
5 tittelforbindelsen etter preparativ HPLC (acetonitril/vann som inneholder 0,05% TFA)
som fargeløse krystaller (56% utbytte). ¹HNMR (DMSO-*d*₆)δ: 10,85 (s, 1H), 9,47 (s, 1,
5H), 9,20 (s, 1, 5H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,69, 1,84 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,82
(d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (d, J =
8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+m, 3H); MS (ESI) *m/z* 529.03 (M+H⁺);
10 Analyse beregnet for C₂₄H₁₉F₃N₆O₃S₁ (TFA) 1,2 (H₂O) 1: C 46,20; H 3,27; N 12,30;
funnet 46,11; H 3,06; N 12,05.

Eksempel 15

**1-(3-amidinofenyl)4-metoksyl-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-2-
15 yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(3-bromfenyl)-4-metoksy-5-metyl-3-trifluormetylpyrazol

3-Bromfenylhydrazin (9,4 g, 50,5 mmol) og trifluoracetaldehyd-hydrat (8,7 g, 75 mmol)
20 ble oppvarmet til 100°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, fortynnet med
metylenklorid, vasket med saltløsning og tørket (MgSO₄). Til urensset hydrazon ble
tilsatt 40% vandig pyrodruesyre (22,6 g, 126 mmol), MgSO₄ (13 g), butylacetat (150 ml)
og noen dråper eddiksyre og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake
over. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert. Resten ble oppløst i 1 N NaOH
25 og ekstrahert med dietyler. Det vandige sjiktet ble surgjort med HCl og ekstrahert
med etylacetat og tørket (MgSO₄). Det ble oppnådd et urensset oransje, fast stoff (11,3 g,
70%). Til det faste stoffet ble tilsatt aceton (50 ml), K₂CO₃ (7,3 g, 53 mmol), og
blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert,
konsentrert og råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende
30 heksan/etylacetat (4:1) som elueringsmiddel, som gir 6,9 g (60%) av en gul olje.
¹HNMR(CDCl₃)δ: 7.65 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,39 (s+m,
2H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (H₂/GC) *m/z* 335-337 (M+H⁺).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-metoksy-5-metyl-3-trifluormetylpyrazol

35 1-(3-Bromfenyl)-4-metoksy-5-metyl-3-trifluormetyl pyrazol (6,9 g, 20,6 mmol) og
CuCN (2,8 g, 30,9 mmol) ble slått sammen i *N*-metylpyrrolidinon (12 ml) og oppvarmet

under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med vann, saltløsning og tørket (MgSO_4). Produktet ble renset ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (4:1) som elueringsmiddel, som gir 4,2 g (72%) av et gult, fast stoff.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,79 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 7$, Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); MS ($\text{H}_2\text{O}/\text{GC}$) m/z 282 ($\text{M}+\text{H}^+$); IR (KBr) 2232, 1588, 1320, 1170, 1120, 804 cm^{-1} ; Analyse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_1$: C 55,52; H 3,58; N 14,94; funnet C 55,44; H 3,76; N 14,95.

10 **Del C: Fremstilling av 5-brommetyl-1-(3-cyanofenyl)-4-metoksy-3-trifluormetylpyrazol**

Til produktet i Del B (2,65 g, 9,40 mmol) ble tilsatt n-bromsuccinimid (1,76 g, 9,90 mmol), CCl_4 (15 ml) og benzoylperoksid (10 mg). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer, ble deretter avkjølt og filtrert. Urenset bromid ble oppløst i 1:1 dioksan/vann (20 ml) og CaCO_3 (1,7 g, 16,9 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. Produktet ble renset ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (2:1) som elueringsmiddel, som gir 2,2 g (79%) fast stoff. En prøve ble rekrystallisert fra metylenklorid/heksaner.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,10 (m, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,1$, 46 Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 5,13$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 5,13$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 288,2 ($\text{M}+\text{M}^+$): Analyse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C 52,53; H 3,39; N 14,14; funnet C 52,35; H, 3,21; N 14,13.

25 **Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-metoksy-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksylysyre**

Til produktet i Del C (0,64 g, 2,2 mmol) i CH_3CN (5 ml) ved 0°C ble tilsatt natriumperiodat (0,98 g, 4,5 mmol) i vann (5 ml) etterfulgt av en krystall av rutenium(III)-klorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt kald i 30 minutter, deretter ved værelsestemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og fortynnet NaOH. Etylacetatsjiktet ble tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert, og gir aldehydet (0,42 g, 66%). Det basiske sjiktet ble surgjort, ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO_4), som gir karboksylysyre (0,16 g, 23%). Til aldehydet (0,42 g, 1,40 mmol) ble tilsatt etanol (50 ml), sølvnitrat (0,48 g, 2,8 mmol), og 0,5 N NaOH (12 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer, ble deretter filtrert gjennom

celite og konsentrert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄), som gir tittel-forbindelsen (0,4 g, 91%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,80 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

5 **Del E: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-metoksy-5-((2'-t-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksylysyre**

Til syren i Del D (0,44 g, 1,4 mmol) ble tilsatt metylenklorid (15 ml), oksalyklorid (0,17 ml, 1,9 mmol) og to dråper DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og
10 ble deretter konsentrert. Til urensset syreklorid ble tilsatt 2'-t-butylsulfonamid-bifenyl-anilin (0,43 g, 1,4 mmol), metylenklorid (15 ml) og trietylamin (0,8 ml, 5,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, og deretter fortynnet med metylenklorid og vasket med fortynnet HCl, mettet NaHCO₃, saltløsning og tørket (MgSO₄), som gir 0,6 g (52%) skum. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,03 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (m,
15 2H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); MS (ESI) m/z 598.4 (M+H⁺).

Del F: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-4-metoksy-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol.

20 Produktet fra Del D ble underkastet en vanlig Pinner-amidinsekvens for å oppnå det ønskede benzamidin etter preparativ HPLC (acetonitril/vann, som inneholder 0,05% TFA) som fargeløse krystaller (46% utbytte). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1, 5H), 9,22 (s, 1, 5H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,65 (m+d, J = 8,05 Hz,
25 4H), 7,39 (m+d, J = 8, 40 Hz, 5H), 3,96 (s, 3H); MS (ESI) m/z 559,4 (M+H⁺); Analyse beregnet for C₂₅H₂₁F₃N₆O₄S(TFA): C 48,22; H 3,31; N 12,50; funnet C 47,86; H 3,34; N 12,14.

Eksempel 16

30 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(4'-(imidazol-1-yl-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(4-aminofenyl)imidazol

1-(4-Nitrofenyl)imidazol (5,0 g) og 200 ml metanol ble slått sammen for å danne en
35 løsning ved værelsestemperatur. Tilsetningen av en katalytisk mengde av 10% Palladium-på-karbon forandret løsningen til en suspensjon. Plasseringen av reaksjonsblandingen i en hydrogenatmosfære startet reduksjonen. Reduksjonen fortsatte natten

over (15 timer) ved omgivelsestemperatur. Filtrering gjennom en pute av celite skilte ut katalysatoren. Konsentrering av filtratet under redusert trykk, ga tittelforbindelsen som et svakt gult, fast stoff (3,99 g). ¹HNMR (DMSO d₆)δ: 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) ppm. LRMS (GC/MS) m/z 160 (M+H, 5 100).

Del B: Fremstilling av N-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-(((4'-imidazol-1-yl)-fenyl)aminokarbonyl]pyrazol

10 Til 0,203 g N-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylsyre og 10 ml diklormetan ble tilsatt oksalyklorid og to dråper DMF. Omsetningen fortsatte natten over. Konsentrering av reaksjonsblandingen og plassering under høyvakuum, ga urensset syre-klorid som deretter ble koblet til produktet i Del A under vanlige betingelser, som etter en vanlig rensningsfremgangsmåte gir tittelforbindelsen (0,118 g).

15 ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,73 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,60 (kompleks, 8H), 7,00 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) ppm. LRMS (EDI) m/z 369.2 (M+H, 100). HRMS(NH₃-Cl) beregn. 369.146384, funnet 369.145884.

Del C: Fremstilling av N-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(((4'-imidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol

20 Vanlig overføring av benzonitrilen som ble oppnådd i Del B til benzamidin ved hjelp av etylimidat overførte 0,113 g benzonitril til 0,070 g benzamidin-bis-TFA-salt etter HPLC-rensnings. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ:10,65 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,19 (s, 25 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,55 (kompleks, 8H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) ppm. LRMS(ESI) m/z 386.1 (M+H, 2) 193,7 (100). HRMS(FAB) beregn. 386.172933, funnet 386.173388.

Eksempel 17

30 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2''-sulfonyl-metyl)fenoksyfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2''-sulfonyl-metyl)fenoksyfenyl)aminokarbonyl]pyrazol

35

Kobling av 4-(2'-sulfonylmetyl)fenoksy-1-aminofenyl med 1-(3-cyano)fenyl-3-metyl-5-pyrazol-karboksylsyre ved hjelp av vanlige syrekloridfremgangsmåter som beskrevet

tidligere, ga tittelforbindelsen; $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,05 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm; Ammoniakk-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 490 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 100).

5

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2''-sulfonylmetyl)fenoksyfenyl)aminokarbonyl]pyrazol

Ved å underkaste produktene oppnådd i Del A til Pinner-amidinreaksjonssekvensen, fikk man etter preparativ HPLC (acetonitril:vann som inneholder 0,05% TFA) tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. $^1\text{HNMR}(\text{DMSO } d_6)\delta$: 10,64 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) ppm; ESI massepektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 490 M+H, 100); høy oppløsnings-massespektrum beregnet for CHNSO 490.153564, funnet 490.153759.

15

Eksempel 18

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

20

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-bromfenyl)metylkarbonyl]-3-metylpyrazol

Til sinkstøv (0,19 g, 2,9 mmol) i THF (3 ml) ble tilsatt noen dråper dibrometan og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 minutter, og ble deretter avkjølt til 0°C. Til den aktiverte sinken ble dråpevis tilsatt i løpet av 5 minutter 4-brombenzylbromid (0,59 g, 2,3 mmol) i THF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer og ble deretter innført med kanyle inn i en THF (5 ml) løsning av LiCl (0,2 g, 4,7 mmol) og CuCN (0,21 g, 2,3 mmol) ved -78°C. Blandingens ble varmet opp til -10°C i 5 minutter. Deretter avkjølt til -78°C og tilsatt syrekloridet av 1-(3-cyanofenyl)-5-karboksy-3-metylpyrazol (0,45 g, 1,98 mmol) i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet NaCO_3 , saltløsning og tørket (Na_2SO_4). Produktet ble rensed ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (2:1) som elueringsmiddel, som gir 0,15 g (17%) fast stoff. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,67 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H),

35

6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); MS (NH₃) m/z 380-383 (M+H)⁺, 397-399 (M+NH₄).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-3-metylpyrazol.

En blanding av bromidet ovenfor (0,14 g, 0,37 mmol) 2 M Na₂CO₃ (1 ml), 2-*t*-butylsulfonimid-boronsyre (0,13 g, 0,50 mmol) og 1:1 etanol/toluen (15 ml) ble avgasset med nitrogen i 15 minutter. Det ble tilsatt Tetrakis (trifenylfosfin)Palladium (2mg) og reaksjonsblandingen ble omformet under tilbakesløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og tørket (MgSO₄). Produktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/etylacetat (2:1) som elueringsmiddel, som 0,19 g (100%) av en klar viskøs olje: ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); MS (ESI) m/z 535.19 (M+Na)⁺.

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-pyrazol

Tittelforbindelsen ble oppnådd i 37% utbytte ved å følge vanlige Pinner-amidinsekvens som tidligere er angitt i store trekk. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,39 (s, 1,5 H), 9,03 (s, 1,5 H), 8,03 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 474.18 (M+H)⁺.

Eksempel 19

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol

Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløse krystaller fra N-1(meta-cyanofenyl)1,2,3-triazol-2-karboxylsyre (Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1207) etterfulgt av den generelle fremgangsmåten som tidligere er beskrevet. ¹HNMR(DMSO d₆)δ: 10,9 (s, 1H), 9,49 (bs, 1,5 H), 9,20 (bs, 1,5 H), 9,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,88-7,80 (t, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (bs, 3H) ppm; ESI massespektrumsanalyse m/z (rel. intensitet) 463 (M+H, 100); Høyopløsningsmassespektrumsanalyse beregnet for C₂₁H₁₉N₈SO₃ 463.130084, funnet 463.129575.

Eksempel 20**1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol, tri-fluoreddiksyresalt**

5

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-bromfenyl)aminokarbonyl]tetrazol.

4-Bromanilin ble oppløst i CH₂Cl₂ (25 ml). Trimetylaluminium (2 M i heptan 7,0 ml, 14 mmol) ble langsomt tilsatt. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 15 minutter. Deretter ble tilsatt en løsning av 1-(3-cyanofenyl)-5-karboetoksy-tetrazol (0,77 g, 3,16 mmol) i CH₂Cl₂ (25 ml) (fremstilt i Del A i Eksempel 24). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur over helgen. Reaksjonsblandingen ble stoppet omhyggelig med 1 N HCl. Det ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltløsning, det ble tørket over MgSO₄, konsentrert og kromatografert på silikagel (eluert med CH₂Cl₂), som gir 0,30 g av det ønskede produkt.

15

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 6,05 (q, 4H), 7,85 (t, 1H), 8,10 (t, 2H), 8,35 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), MS (NH₃-Cl) 386 M+NH₄⁺.

20

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol

Materialet fra Del A (0,30 g, 0,813 mmol) og 2-trifluormetyl-fenylboronsyre (0,2 g, 1,06 mmol) ble oppløst i EtOH/toluen (4,2 ml/10 ml). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur og boblet inn N₂ i 30 minutter. Deretter ble tilsatt K₂CO (0,82 ml 2 M, 1,63 mmol), tetrabutylammoniumbromid (13 mg, 0,04 mmol) og tetrakis (trifenylfosfin)-Palladium(0) (46 mg, 0,04 mmol). Blandingen ble kjørt under tilbake løp under N₂ i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert gjennom celite. Løsningsmidlet ble fjernet. Resten ble oppløst i EtOAc, vasket med vann og saltløsning, tørket over MgSO₄, konsentrert og kromatografert på silikagel (eluert med CH₂Cl₂) som gir 0,35 g av tittel forbindelsen.

30

¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,15 til 7,95 (m, 12H), 9,15 (s, 1H). MS (NH₃-Cl) 452 (M+NH₄)⁺.

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol, trifluoreddiksyresalt.

Materialet fra Del B ble oppløst i 10 ml vannfritt klorid og 10 ml vannfritt CH₃OH.

5 Blandingen ble avkjølt i et isbad og HCl-gass ble boblet inn inntil løsningen var mettet.

Reaksjonsblandingen ble lukket med en propp og holdt i kjøleskapet i 12 timer.

Løsningsmidlet ble fjernet og det faste stoffet ble tørket under vakuum. Det faste stoffet ble oppløst igjen i 20 ml vannfritt CH₃OH og tilsatt ammoniumacetat (0,63 g, 10 eq).

Blandingen ble lukket med en propp og omrørt til værelsestemperatur i 12 timer.

10 Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i CH₃CN/H₂O/TFA og renset ved omvendt fase HPLC, som gir 150,0 mg av det ønskede produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 7,30-8,25 (m, 12H); 9,20 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 11,55 (s, 1H), MZ (ESI) 452.2 (M+H)⁺.

15 **Eksempel 21**

1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metyltio)tetrazol, trifluoreddiksyre

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-tio-tetrazol

20

m-Cyanofenyltioisocyanat (3,20 g, 20 mmol) ble oppløst i 40 ml CHCl₃. Blandingen ble oppvarmet for å oppløse utgangsmaterialet og ble tilsatt en løsning av NaN₃ (2,64 g, 80 mmol) i 30 ml H₂O. Blandingen ble kjørt under tilbakeløp under N₂ i 1,5 timer.

25 Blandingen ble avkjølt og de to sjiktene ble adskilt. Det vandige sjiktet ble surgjort med konsentrert HCl. Den hvite utfelningen ble filtrert og tørket, og man får 3,33 g av det ønskede produkt. ¹HNMR(aceton-d₆)δ: 7,86 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).

Del B: Fremstilling av 2'-*t*-butylaminosulfonyl-4-brommetyl-3-klor-[1,1']-bifenyl.

30

2'-*t*-Butylaminosulfonyl-3-klor-4-metyl-[1,1']-bifenyl ble overført til brom-forbindelsen ved oppvarming under tilbakeløp i NBS/CCl₄.

35

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-((2'-*t*-butylaminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metyltio)tetrazol.

1-(3-Cyanofenyl)-5-tio-tetrazol (0,22 g, 1,08 mmol) og 2'-*t*-Butylaminosulfonyl-4-brommetyl-3-klor-[1,1']-bifenyl (0,45 g, 1,08 mmol) ble tilsatt sammen med 20 ml THF. Det ble tilsatt trietylamin (0,15 ml, 1,08 mmol) abs. og blandingen ble kjørt under tilbakeløp under H₂ i 30 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet, resten ble oppløst i CH₂Cl₂ og kromatografert på silikagel med 30% EtOAc i heksan, som gir 0,40 g hvitt skum ¹HNMR(CDCl₃)δ: 1,03 (s, 9H), 3,58 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,16 (d, 1H). MS(ESI) 539.3 (M+H)⁺.

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metyltio)tetrazol, trifluoreddiksyresalt

1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metyltio]tetrazol (0,24 g, 0,45 mmol) ble oppløst i 20 ml CHCl₂ og 2 ml vannfritt CH₃OH. Blandingen ble avkjølt i et isbad og HCl-gass ble boblet inn inntil løsningen var mettet. Reaksjonsblandingen ble lukket med en propp og omrørt ved værelsestemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og det faste stoffet ble tørket under vakuum. Det faste stoffet ble oppløst i 10 ml vannfritt CH₃OH og ble tilsatt ammoniumacetat (0,21 g, 6 eq). Blandingen ble lukket med en propp og omrørt ved værelsestemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i CH₃CN/H₂O/TFA og renset ved omvendt fast HPLC, som gir 0,11 g av tittel forbindelsen. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 4,79 (s, 2H), 7,30-7,69 (m, 8H), 7,90 (t, 1H), 8,02 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 9,20 (s, 2H); 9,48 (s, 2H). MS(ESI) 500.2 (M+H)⁺.

Eksempler 22 og 23

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfoksid]tetrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 22) og 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 23)

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metyltio]tetrazol, trifluoreddiksyresalt (80,0 mg, 0,13 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol. Det ble tilsatt okson (0,32 g, 0,52 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under H₂ i 72 timer. Blandingen ble filtrert og det faste stoffet ble vasket med metanol. Filtratet

ble konsentrert og ble deretter oppløst i CH₃CN/H₂O/TFA og renses ved omvendt fase HPLC, som gir 48 mg av sulfoksid og 23 mg av sulfonet. ¹HNMR(sulfoksid, CH₃OH-d₄)δ: 5,08 (q, 2H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 3H), MS(ESI) 500.2 (M+H)⁺.

5 ¹HNMR(sulfonyl,DMSO-d₆) δ: 5,37 (s, 2H), 7,30-7,69 (m, 7H), 7,82-8,10 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,52 (s, 2H). MS(ESI) 532.2 (M+H)⁺.

Eksempel 24

10 **1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A:Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-karboetoksy-tetrazol.

3-aminobenzonitril (5,0 g, 42,3 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (100 ml). Det ble tilsatt
15 trietylamin (6,5 ml, 46,5 mmol) etterfulgt av etyl-oksalyklorid (4,73 ml, 42,3 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 15 minutter. Det ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltløsning. CH₂Cl₂-løsningen ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til et gyllen brunt, fast stoff (6,33 g). Amidet (3,00 g, 13,72 mmol) ble deretter kjørt under tilbakeløp i 20 timer med en løsning av trifenyfosfin
20 (5,4 g, 20,58 mmol) i 50 ml CCl₄. Løsningen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter før amidet ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og tilsatt heksan. Utfelningen ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert til et fast stoff. Det ble deretter oppløst i 100 ml CH₃CN og tilsatt Na₃ (0,89 g, leq). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i EtOAc
25 og vasket med vann og saltløsning. Det ble deretter tørket over MgSO₄ og konsentrert og kromatografert på silikagel (eluert med CH₂Cl₂), som gir 2,50 g av det ønskede produkt. ¹HNMR(aceton-d₆)δ: 1,24 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,90 (t, 1H), 8,11 (m, 2H),
8,24
(s, 1H). MS(DCI-NH₃) 261 (M+NH₄)⁺.

30

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol.

2'-*t*-Butylaminosulfonyl-4-amino-[1,1']-bifenyl (0,25 g, 0,82 mmol) ble oppløst i 10 ml
35 vannfritt CH₂Cl₂ og ble langsomt tilsatt trimetylaluminium (1,64 ml av 2,0 M løsning i heptan). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 15 minutter og ble tilsatt 1-(3-cyanofenyl)-5-karboetoksy-tetrazol (0,20 g, 0,82 mmol). Reaksjons-

blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 18 timer. Omsetningen ble stoppet omhyggelig med 0,1N vandig HCl. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltløsning. Den organiske løsningen ble deretter tørket over MgSO₄, konsentrert og kromatografert på silikagel (5% EtOAc/CH₂Cl₂), som gir
5 0,22 g av det ønskede produkt. MS(ESI) 502.3 (M+H)⁺.

Del C: Fremstilling av 1-(3-aminofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-tetrazol, trifluoreddiksyresalt

10 Materiale fra Del B ble oppløst i 20 ml vannfritt CHCl₃ og 5 ml vannfritt CH₃OH. Blandingen ble avkjølt i et isbad og HCl-gass ble boblet inn inntil løsningen var mettet. Reaksjonsblandingen ble lukket med en propp og omrørt ved værelsestemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og det faste stoffet ble tørket under vakuum. Det faste stoffet ble oppløst i 10 ml vannfritt CH₃OH og ble tilsatt ammoniumacetat (0,34 g, 10
15 eq). Blandingen ble lukket med en propp og omrørt ved værelsestemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i CH₃CN/H₂O/TFA og rensset ved omvendt fase HPLC, som gir 80,0 mg av det ønskede produkt. ¹HNMR (DMSO-d₆)δ: 7,28 (m., 3H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 8,02 (t, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,50 (s, 2H), 11,52 (s, 1H). MS(ESI) 463.3
20 (M+H)⁺.

Eksemplene 25-48, som vist i Tabell 1a nedenfor, ble fremstilt ved å anvende de ovenfor angitte fremgangsmåter.

25 **Eksempel 49**

3-Metyl-1-(3-amidinofenyl)-5-(4'-(4''-klorfenyl)tiazol-2'-yl)aminokarbonylpyrazol

Del A: Fremstilling av 3-metyl-1-(3-cyanofenyl)-5-(4'-(4''-klorfenyl)tiazol-2'-ylaminokarbonyl)pyrazol

30 1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyre (70 mg, 0,31 mmol) ble omsatt med 2-amino-4-(4'-klorfenyl)tiazol (168 mg, 0,8 mmol) i nærvær av DMAP (191 mg, 1,5 mmol) og BOP-reagens (benzotriazol-1-yl-oksytris(dimetylamino)fosfonium-heksafluorfosfat, 442 mg, 1 mmol) i DMF (5 ml) ved 60°C i 16 timer, som gir tittelfor-
35 bindelsen (100 mg, 77%).

Del B: Fremstilling av 3-metyl-1-(3-amidinofenyl)-5-(4'-(4''-klorfenyl)thiazol-2'-ylaminokarbonyl)pyrazol.

En Pinner-reaksjon etter vanlige fremgangsmåter ble anvendt for å fremstille tittel-
 5 forbindelen (39 mg, 17%); ¹HNMR (CD₃OD)δ: 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); HRMS: 437.0951 (M+H)⁺.

10 **Eksempel 50**

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[2'-trifluormetylsulfid-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Del A: Fremstilling av 2'-trifluormetyltio-1-aminobifenyl.

15

Palladium-katalysert Suzuki-tverrkoblingsmetode anvendt på 4-amino-trifluormetylacetyl-fenylboronsyre med 2-brom-1-trifluormetyltio-benzen, ga 2'-trifluormetyltio-1-aminotrifluormetylacetyl-bifenyl i 72% utbytte;

¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,53 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48-
 20 7,60 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H) ppm; ¹⁹F NMR(CDCl₃)δ: -42,5 (s, 3F) og -76,2 (s, 3F):
 Ammoniakk-CI-massespektrum m/z (rel. intensitet) 383 (M+NH₄⁺, 100) 366 (M+H, 100). Forsåpning (1N NaOH i metanol), ga deretter tittelforbindelsen i 80% utbytte; ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,09 (d, J=4Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,69-3,80 (bs, 2H) ppm: Ammoniakk-CI-massespektrum
 25 m/z (rel. intensitet) 256 (M+H, 100); ¹⁹F NMR (CDCl₃)δ: -42,5 ppm.

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfid-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

30 Kobling av produktet oppnådd i Del A med pyrazol syreklorid som illustrert i Eksempel 10, ga deretter den ønskede koblede fenylnitrilanalogen i 75% utbytte.

¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,13 (bs, 1H), 7,70 (dd, J=1,8 & 7,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 501 (M+Na, 92), 479 (M+H, 100); ¹⁹F
 35 NMR (CDCl₃)δ: -42,4 ppm.

Del C:

Ved å følge Pinner-amiderings-reaksjons fremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10 får man den ønskede benzamidinforbindelsen i 50% utbytte etter preparativ HPLC (omvendt fase, CH₃CN:vann) som fargeløse krystaller; ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (bs, 1,5H), 9,07 (bs, 1,5H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,65 (m, 8H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,37 (s, 1H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 496 (M+H, 100); HRMS/beregn. For C₂₅H₂₁N₅F₃SO 496.141892, funnet 496.142995.

10 Eksemplene 51 og 52

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfoksid)-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 51) og 1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfonyl)-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 52)

15 Produktet oppnådd i Del C i Eksempel 50 ble oksidert med OXONE (10 eq) i metanol/vann 9:1 som gir en blanding av sulfoksid- og sulfonylprodukter. Preparativ HPLC (omvendt fase, CH₃CN:vann), ga rent sulfoksid i 45% utbytte (fargeløse krystaller eller lyofilisering; ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,40 (bs, 1,5H), 9,04 (bs, 2H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 8H), 7,50 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 20 3H) ppm; ESI massespektrum m/z 512. Sulfonylproduktet ble også oppnådd som fargeløse krystaller i 15% utbytte (fargeløse krystaller etter lyofilisering); ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,43 (bs, 1,5H), 9,07 (bs, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,69 (m, 7H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,37 (s, 2H)) ppm; ESI massespektrum m/z 528.1.

25

Eksempel 53

1-[3-amidino)fenyl-3-metyl-5-(4'-(karboksymetyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol

Metyl-4-amino-benzoat, ble koblet til pyrazol-syreklorid ved hjelp av fremgangsmåten som er illustrert i Eksempel 10, og man får det benzonitrilkoblede produktet i 30 kvantitativt utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 - 7,53 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 361 (M+H, 100). Nitrilene ble deretter underkastet Pinner-amidinreaksjons-sekvensen som illustrert i Eksempel 10, og man får etter 35 preparativ HPLC-adskillelse det ønskede produkt i 50% utbytte (fargeløse krystaller). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,40 (bs, 1,5H), 9,18 (bs, 1,5H), 7,91 (m, 3H), 7,86-7,64 (m,

6H), 7,08 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 (s, 2H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 378 (M+H, 100) HRMS beregn. For C₂₀H₂₀N₅O₃ 378.156615.

Eksempel 54

5 **1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(*N,N*-dimetylamino-karbonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol**

Den koblede benzonitrilpyrazol-metylester oppnådd ovenfor ble forsåpet (LiOH, THF/vann) etterfulgt av surgjøring (1N HCl), og man får det tilsvarende karboksyl-
10 syreproduktet som deretter blir overført til dimetylamid-derivatet ved hjelp av sitt syreklorid. Ved å følge Pinner-amidin-reaksjonsfremgangsmåtene som man valgte å bruke i Eksempel 10, får man det ønskede produkt som fargeløse krystaller i 50% utbytte; ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,7 (s, 1H), 9,40 (bs, 2H), 9,04 (bs, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz), 2H), 7,03 (s, 1H), 2,95 (bs, 6H), 2,36 (s, 3H)
15 ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 391 (M+H, 100).

Eksempel 55

20 **1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(*N,N*-dimetylaminosulfonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol**

Kobling av 4-amino-*N,N*-dimetylbenzen-sulfonamid med pyrazolsyreklorid oppnådd i Eksempel 10, gir det ønskede benzonitril-pyrazol-koblede produkt i 90% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,09 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 7H), 7,54 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,40 (s, 3H)ppm; Ammoniakk-CI-massespektrum (rel. intensitet) 410 (M+H, 100).
25 Underkaster nitrilen som er oppnådd ovenfor Pinner-amidin reaksjonsfremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10, som gir det ønskede produkt i 70% utbytte som fargeløse krystaller eller preparativ HPLC-rensning (omvendt fase, acetonitril:vann). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,8 (s, 1H), 9,39 (bs, 1,5H), 9,17 (bs, 1,5H), 7,89 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,77-7,63 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 426 (M+H, 100).
30

Eksempelene 56 og 57

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-*tert*-butylaminosulfonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 56) og 1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-aminosulfonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 57)

Kobling av 4-amino-*N-tert*-butylbenzen-sulfonamid med pyrazol-syrekloridet oppnådd i Eksempel 10, gir den ønskede koblede benzonitril-precursoren i 80% utbytte.

¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,35 (bs, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 460 (M+Na, 100), 438 (M+H, 20). Underkaster nitrilen som er oppnådd ovenfor Pinner-amidin reaksjonsfremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10, som gir det ønskede produkt i 5% utbytte som fargeløse krystaller etter preparativ HPLC-rensning (omvendt fase, acetonitril:vann). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,8 (s, 1H), 9,41 (bs, 1,5H), 9,20 (bs, 1,5H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 9H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 455 (M+H, 100). Det *de-tert*-butylerte sulfonamidet ble oppnådd i 30% utbytte (fargeløse krystaller); ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,85 (s, 1H), 9,40 (bs, 4), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,66 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 2,34 (s, 3H)ppm; ESI massespektrum 381.3.

Eksempel 58

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-trifluormetyl)fenyl]-aminokarbonyl]pyrazol

Kobling av 4-amino-1-trifluormetylbenzen med syrekloridet oppnådd i Eksempel 10 gir den ønskede benzonitril-precursor i 80% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,73 (s, 1H), 2,39 (s, 3H)ppm; Ammoniakk-CI-massespektrum 388 (M+NH₄, 34), 371 (M+H, 100). Underkaster nitrilen oppnådd ovenfor Pinner-amidin reaksjonsfremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10, og får det ønskede produkt i 60% utbytte som fargeløse krystaller eller preparativ HPLC-rensning (omvendt fase, acetonitril:vann). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,40 (bs, 1,5H), 9,20 (bs, 1,5H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,75 (dd, J = 7,6 & 8,4 Hz), 7,68-7,53 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 2,29 (s, 2H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 388.1 (M+H, 100); HRMS beregn. For C₁₉H₁₇N₅F₃O 388.138520, funnet 388.139013.

Eksempel 59**1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-benzylsulfonylpiperidinyl)-aminokarbonyl]pyrazol**

5 Kobling av 4-amino-1-benzylsulfonylpiperidin med syrekloridet oppnådd i Eksempel 10 ga det ønskede koblede produkt som deretter ble underkastet Pinner-amidinreaksjonsfremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10, som gir det ønskede produkt i 15% utbytte som fargeløse krystaller etter preparativ HPLC-rensning (omvendt fase, acetonitril:vann). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,40 (bs, 1,5H), 9,00 (bs, 1,5H), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,40 Us, 10 2H), 3,50 (bd, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 481 (M-H, 100); HRMS beregn. For C₂₄H₂₉N₆ 481.202186, funnet 481.201227.

15 **Eksempel 60****1-(3-amidinofenyl)-5-[(2-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-N-metylaminokarbonyl]-3-metylpyrazo, trifluoreddiksyresalt.**

20 **Del A: Syntese av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-N-metylaminokarbonyl]-3-metylpyrazol.**

Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksytsyre og 2-tert-butylsulfonamid-1-bifenyl-N-metylanilin ga et gult skum (67%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,16 (d, J = 7,69, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 6,83 (brd m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,43 25 (s og m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); MS (ESI) m/z 528.4 (M+H)⁺, 550.4 (M+Na)⁺.

Del B: Pinner-amidinreaksjonsfremgangsmåten som illustrert i Eksempel 10 ga det ønskede produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,45 (s, 1,5H), 9,12 (s, 1,5H), 8,16 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,81 (m, 7H), 7,30 Um, 5H), 7,15 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,12 (s, 3H)ppm; 30 HRMS 489.170886 (bereg.); 489.170289 (obs.); Analyse beregnet for C₂₅H₂₄N₆O₃S(TFA)1,1 (H₂O) 0,3 C:52,74, H:4,18, N:13,57; funnet C:52,67, H:4,28, N:13,57.

Eksempel 61

1-(3-amidinofenyl)-5-[4'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]-aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt.

5 Del A: Fremstilling av 2-tert-butylsulfonamid-4-fluor-1-bifenyl-trifluoracetamid

Vanlig Suzuki-kobling mellom 1-brom-2-tert-butylsulfonamid-4-fluorbenzen (*J. Indian Chem. Soc.*, Vol. 39, nr. 2, 1961, 117) og 4-trifluoracetamid-1-fenyl-boronsyre ga et fast stoff (57%). ¹HNMR(CDCI₃)δ: 8,11 (dd, J = 2,19, 6,59 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 1,27 (s, 9H)ppm; MS (DCI) m/z 436 (M+NH₄)⁺; Analyse beregn. For C₁₈H₁₈F₄N₂O₃S₁: C:51,67, H:4,34, N:6,70, funnet C:51,66, H:6,65.

15 Del B: Fremstilling av 2-tert-butylsulfonamid-4-fluor-1-bifenyl-anilin.

Til forbindelsen fra Del A (0,93 g, 2,2 mmol) i metanol ble tilsatt 0,5 M LiOH (8 ml, 4 mmol) og oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert. Den vandige resten ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann, saltløsning og tørket (MgSO₄), som gir 0,7 g 98%) fast stoff; smp. = 158-160°C. ¹HNMR(CDCI₃)δ: 8,07 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,25 (s, 9H)ppm, MS (DCI) m/z 340 (M+NH₄)⁺.

25 Del C: Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre og 2-tert-butylsulfonamid-4-fluor-1-bifenylanilin ga et 85% utbytte av uren nitril som ble anvendt i neste trinn. MS (DCI) m/z 531 (M+H)⁺, 549 (M+NH₄)⁺.

Del D: Nitrilen fra Del C ble underkastet vanlige Pinner-betingelser, som gir tittelamidinet. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,01 (s, 1,5H), 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); HRMS 493.145814 (bereg.): 493.145228 (obs.).

Eksempel 62

35 **1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Syntese av 1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-(2'-*t*-butylaminosulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol

Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre og 2-*t*-butyl-sulfonamid-1-pyridyl-fenylanilin, ga tittelforbindelsen (44%). ¹HNMR(CDC₃)δ: 8,59 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,23 (t, J = 8,42, 2H), 7,94 (m, 7H), 6,77 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,10 (s, 9H)ppm, MS (ESI) 515.4 (M+H)⁺.

Del B:Forbindelsen ovenfor ble underkastet vanlig Pinner-reaksjons og HPLC-rensning (35%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ:11,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,23 (s, 1,5H), 8,37 (t, J = 1,47 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,30, 1,47 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,52, 2,20 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20, 7,69 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)ppm; HRMS 476.150485 (bereg.) 476.149493 (observert): Analyse beregn. For C₂₃H₂₁N₇O₃S(TFA) 1,9 C:46,51, H:3,33, N:14,17, funnet C:46,60, H: 3,51, N:14,17.

Eksempel 63

1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt.

1-(3-cyanofenyl)-5-[[2'-*t*-butylaminosulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol (0,18 g, 0,28 mmol) ble oppvarmet under tilbakeløp i trifluoreddiksyre (6 ml) i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten rensset ved HPLC, som gir 69 mg (43% av tittelforbindelsen). ¹HMR(DMSO-d₆)δ: 11,15 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,89 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) ppm; HRMS 459.123936 (bereg.), 459.122035 (obs.); Analyse beregn. for C₂₃H₁₈N₆O₃S₁ (TFA) 0,6; C:55,16, H:3,56, N:15,95, funnet C:54,89, H:3,69, N:15,67.

Eksempel 64

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: 2-Trifluormetylbrobenzen og 4-trifluoracetamid-fenylboronsyre ble blandet i vanlig Suzuki-reaksjon, som gir et 28% utbytte av 2-trifluormetyl-1-bifenyl-trifluoracetamid, etter rensning ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende heksaner/-

etylacetat (6:1) som elueringsmiddel. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,43$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 6,59$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,33 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z 334 (M+H) $^+$. 2-trifluormetyl-1-bifenyl-trifluoracetamid ble beskrevet ovenfor hydrolysert med base, som gir det frie aniliet (90%) som ble anvendt i neste trinn uten rensing. MS (DCI) m/z 238.1 (M+H) $^+$, 255.1 (M+NH $_4$) $^+$.

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol

Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylsyre og 2-trifluormetyl-1-bifenylanilin ga et gult skum (50%) som ble anvendt i neste trinn uten rensning. MS (ESI) m/z 447.3 (M+H) $^+$.

Del C: Nitrilen fra Del B ble underkastet vanlig Pinner-betingelser, rensed ved hjelp av HPLC og frysetørret, som gir tittelforbindelsen (32%). $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,10 (s, 1,5H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,76 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, d), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)ppm, HRMS:464.169820 (beregnet.), 464.171171 (obs.): Analyse beregnet for C $_25$ H $_{20}$ F $_3$ N $_5$ O(TFA) C:56,16, H:3,67, N:12,13, funnet C:55,77, H:3,79, N:11,85.

Eksempel 65

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol

Til 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl-aminokarbonyl)-3-metylpyrazol (0,18 g, 0,36 mmol) ble tilsatt konsentrert svovelsyre (5 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 48 timer. Det ble tilsatt is og vann og det falt ut et fast stoff. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat og tørket (MgSO $_4$). Rensning ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende 1-10% metanol i metylenklorid som elueringsmiddel, ga 88 mg (52%) av tittel-forbindelsen; $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10,63 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,62 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,50 (s, 3H)ppm, HRMS 476.139251 (beregnet.) 476.139200 (observert).

Eksempel 66**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol**

- 5 Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre og 4-brom-2-kloranilin ble koblet ved vanlige betingelser (67%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,27 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (t, J = 1,80 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,78, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)ppm.
- 10 Del B: Bromforbindelsene fra Del A (0,4 g, 0,96 mmol), 2-*t*-butylsulfonamid-fenylboronsyre (0,32 g, 1,2 mmol) 2M natriumkarbonat (1 ml) og 1:1 toluen/etanol ble slått sammen og avgasset med nitrogen. Det ble tilsatt Tetrakistrifenylfosfin-Palladium(0) (1 mg) og reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakesløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, konsentrert og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄).
- 15 Rensning ved flash-kromatografi på silikagel ved anvendelse av 1:1 heksaner/etylacetat som elueringsmiddel, ga 0,43 g (81%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,45 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,07 (s, 9H)ppm., MS(ESI) m/z
- 20 548,3 (M+H)⁺, 570,3 (M+Na)⁺.

Del C: Nitrilen fra Del B ble underkastet vanlig Pinner-betingelser, som gir amidinet (43%). ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,36 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,09 (s, 1,5H), 8,05 (dd, J = 6,96, 2,20 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, j=6,59 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)ppm, HRMS 509.116263 (beregnet.), 509.117360 (observert): Analyse beregnet for C₂₄H₂₁ClN₆O₃S₁ (TFA) (H₂O) C:48,72, H:3,77, N:13,11, funnet C:48,56, H:3,53, N:12,75.

Eksempel 67**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- Del A: *N*-(2-klor-4-bromfenyl)-1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-karboksamid (0,4 g, 0,96 mmol), 2-trifluormetylfenylboronsyre (0,24 g, 1,2 mmol), 1M natriumkarbonat (1 ml) i 1:1 toluen/etanol (10 ml) ble avgasset med nitrogen. Det ble tilsatt tetrakis-trifenylfosfin-Palladium(0) (1 mg) og reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakesløp i 18

timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, konsentrert og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Rensning ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende 1:1 heksaner/etylacetat som elueringsmiddel gir 0,41 g (90%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,40 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,71 (D, J = 7,60 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)ppm, MS(ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺, 503 (M+Na)⁺.

Del B: Nitrilen fra Del A ble underkastet vanlige Pinner-betingelser, som gir amidinet (36%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,4 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 7,96 (d, J = 1,83, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42 Hz, 1,83 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)ppm, HRMS 498.130848 (beregnet), 498.128257 (observert): Analyse for C₂₅H₁₉ClF₃N₅O (TFA) beregnet. C:53,00, H:3,29, N:11,44, funnet C:53,33, H:3,36, N:11,55.

15

Eksempel 68

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

20 **Del A: Syntese av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-n-butyl-pyrazol-5-yl-karboksylat.**

Etyl-2-metoksyimino-4-oksooktanoat (W.T. Aston *et al.*, *J. Het. Chem.*, 30 (1993), 2, 307) (0,69 g, 3,0 mmol) og 3-cyanofenyl-hydrazin-hydroklorid (0,66 g, 3,9 mmol) ble blandet i eddiksyre (15 ml) og oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fordelt mellom etylacetat og 1N HCl. Det organiske sjiktet ble vasket med vann og tørket (MgSO₄). Det ble oppnådd en blanding av regioisomerer (ca. 9:1) og adskilt ved flash-kromatografi på silikagel ved å anvende 4:1 heksaner/etylacetat som elueringsmiddel, som gir 0,56 g (63%) av den ønskede isomer som en gul olje. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,77 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,69, 1,83 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,30 (q, J = 6,96 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H)ppm; MS (DCI) m/z 298 (M+H)⁺.

35

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-n-butyl-pyrazol-5-yl-karboksylsyre.

Esteren fra Del A (0,96 g, 3,2 mmol) ble hydrolysert med 1N NaOH (5 ml) i THF/vann (5 ml) i 18 timer. Syre-base-opparbeidelse ga 0,8 g (92%) syre. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,79

(d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,1, 8,05$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,69$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,71 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H)ppm; MS (DCI) m/z 270 (M+H)⁺.

5 **Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-1-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]3-*N*-butylpyrazol.**

Vanlig kobling av etyl-1-(3-cyanofenyl)3-*n*-butyl-pyrazol-5-yl-karboksylat 2-*t*-

butylsulfonamid-1-bifenylanilin ga et gult, fast stoff (73%). . ¹HNMR(CDCl₃) δ : 8,17

10 (dd, $J = 1,1, 7,69$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,06$, 1H), 7,68 (s+d, $J = 7,69$ Hz, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,31 (dd, $J = 4, 7,7$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,77 (t, $J = 7,69$ Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,00 (t, $J = 7,69$ Hz, 3H)ppm.

15 **Del D: Nitrilen fra Del A ble underkastet vanlige Pinner-betingelser, som gir tittelamidinet (57%).** ¹HNMR(DMSO-*d*₆) δ : 10,65 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 7,83 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,72 (t, $J = 7,69$ Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H)ppm; HRMS 517.202186 (bereg.),
20 517.201333 (obs.); Analyse beregn. for C₂₇H₂₈N₆O₃S(TFA)(H₂O)_{0,8}, C:54,00, H:4,78, N:3,03, funnet C:54,23, H:4,46, N:12,80.

Eksempel 69

25 **1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-*N*-butylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Fremstilling av etyl-1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-*N*-butyl-pyrazol

30 Vanlig kobling av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-*n*-butyl-pyrazol-5-yl-karboksylat og 2-trifluormetyl-1-bifenyl-anilin, ga nitrilen. ¹HNMR(CDCl₃) δ : 7,86 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 2,76 (t, $J = 7,96$ Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H)ppm; MS(ESI) m/z 489 (M+H)⁺.

35 **Del B: 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-*N*-butyl-pyrazol ble fremstilt fra nitrilen fra Del A ved vanlige Pinner-betingelser.** ¹HNMR(DMSO-*d*₆) δ : 10,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,02 (s, 1,5H), 7,96 (s, 1H), 7,84-

7,70 (m, 7H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,72 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,33 Hz, 3H)ppm; HRMS 506.216771 (beregnet). 506.214378 (obs.); Analyse for C₂₈H₂₆F₃N₅O(TFA)(H₂O)0,8; C:56,84, H:4,55, N:11,05, funnet C:56,99, H:4,41, N:10,91.

Eksempel 70

1-(3-amidinofenyl)-5-[[2'-aminosulfonylfenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

10

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-(2'-*tert*-butylsulfon-aminokarbonylfenyl)pyridin-2-yl]-aminokarbonyl]-3-*n*-butylpyrazol

Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-*n*-butyl-pyrazol-5-yl-karboksylsyre og 5-(2'-*tert*-butylsulfonaminokarbonylfenyl)pyridin-2-yl-amin ga nitril (25%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,59 (1H, s), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,76 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H)ppm; MS(ESI) m/z 557,29 (M+H)⁺, 579,27 (M+NH₄)⁺:

20 Del B: 1-(3-imidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-*n*-butyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt ble fremstilt (51%) fra nitrilen i Del A ved vanlige Pinner-betingelser. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,04 (s, 1,5H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,83, 7,32 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,73 (D, j = 7,69 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 25 7,40 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,70 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,32 Hz, 3H)ppm; HRMS 518.197435 (beregnet), 518.195873 (obs.); Analyse beregnet for C₂₆H₂₇N₇O₃S(TFA) 1,5: C:50,58, H:4,17, N:14,24, funnet C:50,76, H:4,12, N:14,26.

30 Eksempel 71

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-4-metoksy-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-4-metoksy-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,97 (s, 1H), 7,80 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 35 7,76 (s+m, 3H), 7,61 (d+m, J = 8,70 Hz, 4H), 7,50 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,34 (d+m, J = 8,0 Hz, 3H), 4,17 (s, 3H)ppm; MS (DCI) m/z 531,2 (M+H)⁺.

Del B: 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-4-metoksy-pyrazol, trifluoreddiksyresalt ble fremstilt fra nitrilen i Del A etter vanlige Pinner-betingelser. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,06 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,15 (s, 1,5 H), 8,03 (s, 1,5H), 7,92 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)ppm; HRMS 548.152122 (bereg.), 548.150458 (obs.): Analyse beregn. for C₂₆H₁₉F₆N₅O₂(TFA) 1,3 (H₂O) 0,5: C:48,75, H:3,05, N:9,94, funnet C:49,04, H:2,70, N:9,85.

10 Eksempel 72

1(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-(4-brombenzen)aminokarbonyl)pyrazol.

Vanlig kobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksytsyre og 4-bromanilin ga tittelforbindelsen i 77% ms (DCI) m/z 452-454 (M+H)¹.

20 Del B: Fremstilling av -(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig Suzuki-kobling av bromforbindelsen fra Del A og 2-trifluormetyl-fenylboronsyre som ga tittelforbindelsen (80,7%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,88 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,79, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 1H)ppm; MS (ESI) m/z 501.2 (M+H)⁺.

Del C: 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt ble fremstilt fra nitrilen i Del B ved vanlig Pinner-fremgangsmåte. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,43 Hz, 2H)ppm; HRMS 518.141555 (bereg.) 518.141456 (obs.); Analyse beregn. for C₂₅H₁₇F₆N₅O(TFA) 1,1: C:50,82, H:2,84, N:10,89, funnet C:50,57, H:2,96, N:10,75.

Eksempel 73**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol.

Vanlig kobling med 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylphenyl og 2-sulfonylmetyl-1-bifenyl-anilin som ga nitrilen i 65% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,81 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,06
10 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,30, 1,46 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H)ppm; MS (ESI) 533.11 (M+Na)⁺.

Del B: Tittelforbindelsen ble fremstilt fra nitrilen i Del A ved vanlig Pinner-
15 fremgangsmåte. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,92 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,27 (s, 1,5H), 8,11 (dd, J = 7,69, 1,1Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (m, 6H), 7,41 (s+m, 2H), 2,85 (s, 3H)ppm; HRMS 528.131721 (beregnet.), 528.1331 (obs.); Analyse beregnet for C₂₅H₂₀F₃N₅O₃S(TFA)(H₂O)0,6: C:49,71, H:3,43, N:10,74, funnet C:49,48, H:3,35, N:10,97.

20

Eksempel 74**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 25 Del A: Syntese av 1-(3-cyano)fenyl-3-metyl-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol.

Tittelforbindelsen ble oppnådd ved vanlig syrekloridkobling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazolsyre og 4-amino-2'-*t*-butylaminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl (71%).
30 ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,44 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47 Hz, 7,69 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 1,83, 8,43 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,08 (s, 9H)ppm; MS (ESI) 614-616 (M+Na)⁺.

35 Del B: tittelforbindelsen ble fremstilt fra nitrilen i Del A ved vanlig Pinner-fremgangsmåte. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,69, 1H), 7,70 (d, J = 1,83 Hz, 1H),

7,65 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); HRMS 553.065747 (beregnet.), 553.066135 (obs.); Analyse beregnet for $C_{24}H_{21}BrN_6O_3S(TFA)(H_2O)$ 0,5: C:46,16, H:3,43, N:12,42, funnet C:46,06, H:3,15, N:12,14.

5

Eksempel 75**1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

10 Til 1-(3-cyano)fenyl-3-trifluormetyl-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (Del A, Eksempel 74) (82 mg, 0,14 mmol) avkjølt til 0°C ble tilsatt konsentrert svovelsyre (5 ml). Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Vann ble tilsatt og reaksjonen ble ekstrahert med metylenklorid. Rensning ved HPLC ga 35 ml (46%) av tittelamidet. $^1\text{HNMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 10,27 (s, 15 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,34 (s, 3H)ppm; HRMS 554.049762 (beregnet.) 554.051045 (obs.).

Eksempel 76

20 **1(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl)-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Fremstilling av 1-[(3-cyanofenyl)-5-(4-bromfenyl)acetyl]-3-metylpyrazol.

25 Til sinkstøv (0,56 g, 8,6 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt 5 dråper av 1,2-dibrometan. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 minutter, deretter avkjølt til 0°C og 4-brombenzylbromid (1,85 g, 7,4 mmol) i THF (15 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer, og ble deretter innført ved hjelp av en kanyle i en suspensjon av LiCl (0,6 g, 1,4 mmol), CuCN (0,62 g, 7,0 mmol) og THF (20 30 ml). Etter oppvarming til -20°C i 5 minutter, ble reaksjonen igjen avkjølt til -78°C og tilsatt nylig fremstilt 1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-yl-karboksylysyreklorid (1,4 g, 5,7 mmol) i THF (15 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur og ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med saltløsning og tørket (Na_2SO_4). Rensning ved kromatografi på silikagel ved å 35 anvende 2:1 heksaner/etylacetat som elueringsmiddel ga 0,62 g (28%) av tittelforbindelsen. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,67 (dd, $J = 1,83, 6,96$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m,

2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H)ppm; MS (NH₃-CI) 380-382 (M+H)⁺, 397-399 (M+NH₄)⁺.

Del B: Til produktet fra Del A (0,6 g, 1,6 mmol) ble tilsatt 2-*t*-butylaminosulfonyl-
 5 fenylboronsyre (0,57 g, 2,2 mmol) 2M natriumkarbonat (3 ml) i 1:1 etanol/toluen.
 Reaksjonsblandingen ble avgasset med en strøm av nitrogen i 15 minutter. Det ble
 tilsatt tetrakistrifenyfosfin-Palladium (0,3 g) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet
 under tilbakesløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og konsentrert.
 Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat og vasket med saltløsning og tørket
 10 (MgSO₄). Rensning ved kromatografi på silikagel ved å anvende 3:1 heksaner/-
 etylacetat som elueringsmiddel ga 0,62 g (77%) av tittelforbindelsen.

¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d+m, J = 8,40Hz, 4H), 7,34 (d+m, J = 8,05 Hz, 3H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H)ppm; MS (ESI) 513.2 (M+H)⁺, 535.2 (M+Na)⁺.

15

Del C: Vanlig Pinner-amidinreaksjonssekvens ga deretter tittelforbindelsen som
 fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,39 (s, 1,5H), 9,03 (s, 1,5H), 8,03 (dd, J =
 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m,
 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)ppm; HRMS 474.159987 (beregnet.), 474.161536 (obs.),
 20 Analyse beregn. for C₂₅H₂₃N₅O₃S(TFA) (H₂O) 0,5: C:54,36, H:4,22, N:11,74, funnet
 C:54,39, H:3,87, N:11,65.

Eksempel 77

1(3-aminokarbonylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonylphen-1-yl)pyridin-2-
 25 yl]aminokarbonyl)-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

1-(3-cyanofenyl)-5-[(5-[(2'-*t*-butylaminosulfonylphen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-
 3-metylpyrazol ble overført til tittelamidet ved fremgangsmåten som tidligere er
 beskrevet (Eksempel 75); ¹HNMR-DMSO-d₆)δ: 11,15 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,19 Hz,
 30 1H), 8,12 (m, 4H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55
 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H)ppm; HRMS 477.134500
 (beregnet.), 477.135223 (obs.).

Eksempel 78**1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt.**

5 Del A: 1-(3-cyanofenyl)-5-[(5-(2'-*t*-butylaminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol ble oppnådd via vanlig koblingsprotokoller. ¹HNMR(CDCI₃)δ: 9,13 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 1,46, 6,59 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 1,13 (s, 9H)ppm; MS (ESI) 570.1 (M+H)⁺, 592.1 (M+Na)⁺.

10

Del B: Vanlig Pinner-amidinreaksjonssekvens ble oppnådd i tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 11,64 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,63 (s, 2H), 8,09 (dd, J = 7,69, 1,83 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,46, 8,79 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 1,03 (s, 9H)ppm; HRMS 15 587.180069 (beregnet), 587.177999 (obs.); Analyse beregnet for C₂₆H₂₅F₃N₈O₃S(TFA) 1,1: C:47,57, H: 3,69, N:15,74, funnet C:47,51, H:3,54, N:15,41.

Eksempel 79**1-(3-amidinofenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt.**

20

1-(3-cyanofenyl)-5-[(5-(2'-*t*-butylaminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]-aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, (0,275 g, 0,39 mmol) ble oppvarmet under tilbakeløpstemperatur i TFA i 1 time. Fjernelse av THF og rensning med HPLC ga 0,2 g (80%) tittelforbindelse. ¹HNMR(DMSO-*d*₆) δ : 11,63 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1,5H), 8,66 (s, 25 2H), 8,08 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 2H); 7,54 (s, 2H), 7,45 (m, 1H)ppm; HRMS 531.117468 (beregnet) 531.117523 (obs.); Analyse beregnet for C₂₂H₁₇F₃N₈O₃S(TFA)1,1 (H₂O) 0,5: C:43,71, H:2,90, N:16,85, funnet C:43,99, H:2,62, N:16,54.

30

Eksempel 80**1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol**

35 1-(3-cyanofenyl)-5-[(5-(2'-*t*-butylaminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol (0,5 g, 0,8 mmol) ble avkjølt til 0°C, og konsentrert H₂SO₄ (5 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble holdt kald 24 timer. Isvann ble tilsatt og den faste

utfelningen ble tatt vare på, oppløst i etylacetat og tørket (MgSO₄). Rensning, først ved kromatografi på silikagel ved å anvende 1-10% metanol/metylenklorid som elueringsmiddel, deretter ved HPLC, ga 72 mg (14%) av tittelamidet. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 11,59 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,72 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,43 (d, J = 7,33 Hz, 1H)ppm; HRMS 532.096112 (beregnet.), 532.098037 (obs.); Analyse beregnet for C₂₂H₁₆F₃N₇O₄S(TFA) 0,5: C:46,99, H:2,83, N:16,66, funnet C:46,86, H:2,74, N:16,35.

Eksempel 81

10 1-(3-cyanofenyl)-5-[[4'-(imidazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyre

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre (0,5 g, 1,8 mmol) ble koblet med 4-imidazolylanilin (0,3 g, 1,8 mmol) ved vanlige betingelser og rensnet ved HPLC, som gir 0,67 g (71%) av produktet. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H)ppm; HRMS 423.118119 (beregnet.), funnet 423.116015 (obs.); Analyse beregnet for C₂₁H₁₃F₃N₆O(TFA): C:51,50, H:2,63, N:15,67, funnet C:51,52, H:2,71, N:15,49.

20

Del B: 1-(3-cyanofenyl)-5-[[4'-(imidazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol ble underkastet vanlig Pinner- reaksjon og rensningsbetingelser, som gir tittelamidinet (79%) som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H)ppm; HRMS 440.144668 (beregnet.), 440.144557 (obs.).

25

Eksempelene 82 og 83

30 1-(3-amidinofenyl)-5-[[4'-(morfolin-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 82) og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[[4'-(morfolin-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 83)

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre (0,34 g, 1,2 mmol) ble koblet med 4-(4-morfolin)anilin (0,22 g, 1,2 mmol) ved vanlige fremgangsmåter som ga 0,53 g (69%) av produktet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,63 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,46

35

Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,87 (m, 4H)ppm; MS (ESI) 442.1 (M+H)⁺.

Del B: Syntese av 1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(morfolin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluor-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt.

Nitrilen fra Del A ble underkastet vanlige Pinner-betingelser, som gir 65% utbytte av amidinet som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5 H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,08 (m, 4H)ppm; HRMS 459.175634 (beregnet.), 459.173592 (obs.); Analyse kalkulert for C₂₂H₂₁F₃N₆O₂ (TFA) 2,7 (H₂O)0,1: C:42,85, H:3,14, N:10,94, funnet C:42,87, H: 2,70, N:10,80.

Del C: Amidet ble også isolert fra Pinner-reaksjonen i Del B.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,54 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,07 (m, 4H)ppm; MS (ESI) 460.1 (M+H)⁺, 482 (M+Na)⁺.

Eksemplene 84 og 85

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 84) og 1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 85)

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl)-1-yl]pyridin-2-yl]-aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,87 (m, 4H), 7,66 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 1,11 (s, 9H)ppm; MS (ESI) 569.1 (M+H)⁺, 591.1 (M+Na)⁺.

Del B: Vanlig Pinner-amidinreaksjonssekvens ble deretter tilsatt til tittelforbindelsen som fargeløse krystaller ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 11,46 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,21 (s, 1,5H), 8,39 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,97 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20 Hz, 7,69 Hz, 1H)ppm; MS (ESI) 530.1 (M+H)⁺.

Analyse beregn. for C₂₃H₁₈F₃N₇O₃S(TFA)₂: C:42,81, H:2,66, N:12,44, funnet C:42,99, H:2,44, N:12,77.

Del C: Amidet ble også isolert fra Pinner-reaksjonen i del B: $^1\text{HNMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 11,42 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,69$ Hz, 2,2 Hz, 1H)ppm; HRMS 531.106235 (bereg.), 531.108937 (obs.).

5

Eksempel 86

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(3-metyltetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

10 Del A: Syntese av 4-tetrazoyl-nitrobenzen.

4-Nitrobenzonitril (2 g, 13,5 mmol), natriumazid (0,92 g, 14 mmol) og tributyltinnklorid (3,8 ml, 14 mmol) ble blandet i toluen (30 ml) og oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Det vandige sjiktet ble avkjølt, surgjort med konsentrert HCl og den faste utfelningen ble filtrert fra og tørket *in vacuo*. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, slått

15

sammen med det faste stoffet og tørket (MgSO_4), som gir 1,4 g (56%).

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 8,48 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H)ppm; MS (ESI) 190.0 (M-H).

20

Del B: Til 4-tetrazoyl-nitrobenzen (1,16 g, 6,1 mmol) og jodmetan (0,53 ml, 8,5 mmol) i DMF (10 ml) ved 0°C ble tilsatt 60% natriumhydrid (0,29 g, 7,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur og omrørt i 24 timer. Reaksjonen ble stoppet med vann og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO_4). Rensning ved kromatografi på silikagel ved å anvende 4:1 heksaner/etylacetat som elueringsmiddel, ga

25

0,9 g (72%) av hovedisomeren, 4-(3-metyltetrazol)nitrobenzen. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8,38 (d, $J = 9,16$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 9,52$ Hz, 2H), 4,45 (s, 3H)ppm; MS ($\text{NH}_3\text{-CI}$) 206 (M+H) $^+$, 176 (M+H-NO).

30

Del C: 4-(3-metyltetrazol)nitrobenzen (0,67 g, 3,3 mmol) ble tilsatt til etanol (15 ml) og trifluoreddiksyre (1 ml). Det ble tilsatt en katalytisk mengde av 10% Palladium-på-karbon og blandingen ble plassert under en hydrogenballong. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer, ble deretter filtrert og konsentrert. 4-(3-metyltetrazol)anilin-trifluoreddiksyresalt (MS 176 M+H) $^+$) ble anvendt direkte i neste trinn. 4-(3-Metyltetrazol)anilin-trifluoreddiksyresalt og 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-yl-

35

karboksylsyre ble koblet ved vanlige betingelser, som gir 1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-(3-metyltetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10,45 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,77

(dd, $J = 7,69, 1,46$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,40 (s, 3H)ppm; MS (ESI) 439 (M+H)⁺, 460,9 (M+Na)⁺.

Del D: Nitrilen fra Del C ble underkastet de vanlige Pinner-betingelsene, som gir 1-(3-
amidinofenyl)-5-[(4'-(3-metyltetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol,
trifluoreddiksyresalt. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ : 10,97 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,24 (s,
1,5H), 8,07 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H),
7,80 (m, 2H), 4,41 (s, 3H)ppm; HRMS 456.150816 (bereg.), 456.152474 (obs.);
Analyse beregn. for C₂₀H₁₆N₉O(TFA) 1,2: C:45,43, H:2,93, N:21,29, funnet C:45,37,
H:3,18, N:21,39.

Eksempel 87

1-(3-aminofenyl)-5-(2'-naftylaminosulfonyl)-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: til 5-amino-2-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol (0,5 g, 2,5 mmol) i metylenklorid
(15 ml) ble tilsatt 2-naftylsulfonyl-klorid (0,63 g, 2,8 mmol) og trietylamin (0,46 ml, 3,3
mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved værelsestemperatur, men
omsetningen synes ikke å være fullstendig i følge TLC. Noen få krystaller av *N, N*-
dimetylaminopyridin ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i
5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, fortynnet og vasket med 1N HCl, mettet
NaHCO₃, saltløsning og tørket (MgSO₄). Urenset NMR og massespektrum viser at
hovedproduktet var *bis*-sulfonamid, MS (ESI) 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺.

Del B: Det urensede *bis*-sulfonamidet fra Del A ble underkastet vanlige Pinner-
betingelser og renset ved HPLC, som gir 0,3 g (50%) av den ønskede mono-sulfonamid-
tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ : 9,36 (s, 1,5H), 9,07 (s, 1,5H), 8,29 (s, 1H),
8,14 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (d,
 $J = 7,69$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H)ppm; HRMS 406.133772 (bereg.)
406.133617.

Eksempel 88

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4-bromfenyl)aminosulfonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Til 5-amino-1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol (0,5 g, 2,5 mmol) i metylenklorid
(15 ml) ble tilsatt 4-brombensensulfonylklorid (0,7 g, 2,8 mmol) og trietylamin (0,46
ml, 3,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved værelsestemperatur,

men omsetningen er ikke fullstendig i følge TLC. Det ble tilsatt noen få krystaller av *N,N*-dimetylaminopyridin og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, fortynnet og vasket med 1N HCl, mettet NaHCO₃, saltløsning og tørket (MgSO₄). Urenset NMR og massespektrum viser at hovedproduktet var *bis*-sulfonamid, MS (ESI) 634-636.6 (M+H)⁺, 655-657,2 (M+Na)⁺.

Del B: Det urensede *bis*-sulfonamidet fra Del A ble underkastet vanlige Pinnerbetingelser og renses ved HPLC, som gir 0,22 g (44%) av den ønskede monosulfonamid tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 9,40 (s, 1,5H), 9,18 (s, 1,5H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,17 (s, 3H)ppm; HRMS 434.028633 (bereg.), 434.029892 (obs.).

Eksempel 89

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Til 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol (0,19 g, 0,41 mmol) ble tilsatt etanol (20 ml). TFA (0,5 ml) og 10% Palladium-på-karbon (10 mg). Blandingen ble omrørt under H₂ (1 atmosfære) i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, konsentrert og renses ved HPLC, som gir 17 mg (95) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 10,66 (s, 1H), 8,22 (brd, 2H), 8,03 (dd, J = 1,47, 6,22 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,64 (m, 5H), 7,37 (d, J = 8,43, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,13 (d, J = 4,03 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)ppm; HRMS 462.159987 (bereg.), 462.158938.

Eksempel 90

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol ble redusert ved hydrogenering til tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 10,89 (s, 1H), 8,25 (brd s, 1H), 8,04 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d+s, j=6,98 Hz, 3H), 7,60 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+d, J = 6,94 Hz, 3H), 4,17 (d, J = 5,49 Hz, 2H)ppm; HRMS 516.131721 (bereg.) 516.130109 (obs.); Analyse beregn. for C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S(TFA) 1.2; C:48,61, H:3,28, N:10,74, funnet C:48,35, H:3,18, N:10,69.

Eksempel 91**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(((2'-trifluormetylfenyl)pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller etter vanlig Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,21 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,63 (m, 7H), 7,45 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,29 (s, 3H)ppm;

10 LRMS (ESI) 465.3 (M+H)⁺ HRMS for C₂₄H₂₀N₆F₃O₁ 465.165069 (beregn.), 465.165566 (obs.).

Eksempel 92**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(((2'-aminosulfonyl-1-yl)pyrimid-3-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 11,39 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 8,08-8,05 (m, 20 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)ppm; LRMS (ESI) 477.2 (M+H)⁺ for C₂₂H₂₁N₈O₃S₁ 477.148419 (beregn.) 477.146755 (obs.).

Eksempel 93

25

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(((2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

30 ¹HNMR(DMSO)δ:10,68 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,67 (m, 6H), 7,55 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)ppm; LRMS (ESI) 414.3 (M+H)⁺; HRMS for C₂₄H₂₁N₅O₁F₁ 414-173014 (beregn.) 414.172475 (obs.).

35

Eksempel 94**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[3-klor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]
aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-
amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.
¹HNMR(DMSO)δ:10,43 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,10 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (m, 2H),
7,73 (m, 2H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,35 (s,
3H)ppm; LRMS (ESI) 448.2 (M+H)⁺;HRMS for C₂₄H₂₀N₅OFCl 448.134041 (bereg.)
10 448.133737 (obs.).

Eksempel 95**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[3-fluor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)
aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-
amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.
¹HNMR(DMSO)δ:10,47 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87-7,60 (m,
6H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,34 (s,
20 3H)ppm; LRMS (ESI) 482.2 (M+H)⁺; HRMS for C₂₅H₂₀OF₄ 482.160398 (bereg.),
482.157655 (obs.).

Eksempel 96**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[3-fluor-(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)
aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-
amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.
¹HNMR(DMSO)δ: 10,45 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H),
30 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H),
7,06 (s, 1H), 2,34 (s, 3H)ppm; LRMS (ESI) 493.2 (M+H)⁺; HRMS for C₂₄H₂₂N₆O₃SF
493.145814 (bereg.) 493.146092 (obs.).

Eksempel 97**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[5-(2'-fluorfenyl-1-yl)pyrid-2-yl]
aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 11,25 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,10-8,07 (d, J = 8,79, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,73-7,70 (d, J = 8,06, 1H), 7,64-
5 7,59 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)ppm; LRMS (ESI) 415.2 (M+H)⁺; HRMS for C₂₃H₂ON₆F 415.168263 (beregnet.), 425.168444 (obs.).

Eksempel 98

10 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[5-(2'-*tert*-butylaminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

15 ¹HNMR(DMSO)δ: 11,40 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,62 (s, 2H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,65 (m, 6H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 10,4 (s, 9H)ppm; LRMS (ESI) 533.3 (M+H)⁺; HRMS for C₂₆H₂₉N₈O₃S 533.208334 (beregnet.) 533.207170 (obs.).

20 Eksempel 99

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[-(2'-aminosulfonylfenyl)-[1,6]-dihydropyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge de vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

25 ¹HNMR(DMSO)δ: 9,95 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,81, 1H), 7,79 (d, J = 8,79, 1H), 7,70-7,66 (t, J = 8,06, J = 7,81, 1H), 7,58-7,65 (t, J = 7,57, 1H), 7,54-7,49 (t, J = 7,57, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (d, J = 7,57, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,28 (s, 2H)ppm; LRMS (ESI) 579.2
30 (M+H)⁺; HRMS for C₂₂H₂₃N₈O₃S 579.161384 (beregnet.), 579.161293 (obs.).

Eksempel 100

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-pyrid-3'-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

35

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 10,71 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,28-8,25 (d, J = 8,43, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,06 (m, 8H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), ppmLRMS (ESI) 379.2 (M+H)⁺; HRMS for C₂₃H₂₁N₆O 379.177685 (bereg.) 379.176514 (obs.).

5

Eksempel 101**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-pyridyl)etyl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 10 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ: 9,40 (s, 2H), 9,16 (s, 2H), 8,81 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, J = 8,06, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 3,61-3,55 (q, 2H), 3,09-3,05 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), ppm; LRMS (ESI) 349.1 (M+H)⁺; HRMS for C₁₉H₂₁N₆O 349.177685 (bereg.) 349.175374 (obs.).

15

Eksempel 102**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fenylpropyl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 20 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ: 9,41 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 8,72 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,31-7,18 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 3,21-3,14 (q, J = 6,60, 2H); 2,62-2,57 (t, J = 7,69, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,82-1,73 (qu, J = 7,32, 2H)ppm; LRMS (ESI) 362.1 (M+H)⁺; HRMS for C₂₁H₂₄N₅O 362.198086 (bereg.), 363.197157 (obs.).

25

Eksempel 103**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[4-(pyrid-2'-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

30

- Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ: 10,70 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,66 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)ppm; LRMS (ESI) 397.1 (M+H)⁺; HRMS for C₂₃H₂₁N₆O 397.177685 (bereg.) 397.179670 (obs.).

35

Eksempel 104**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(isopropyløksy)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 10,40 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,32, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,16, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,79, 2H),

10 4,57-4,53 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H)ppm LRMS (ESI) 378.1

(M+H)⁺; HRMS for C₂₁H₂₄N₅O₂ 378.193000 (bereg.) 378.194610 (obs.).

Eksempel 105**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(5-(2'-trifluormetylfenyl)-pyrimidin-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 11,45 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 8,69 (s, 2H), 7,96 (s, 1H),

20 7,93 (d, J = 8,06, 1H), 7,84-7,67 (m, 5H), 7,57 (d, J = 7,69, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,32 (s,

3H)ppm; LRMS (ESI) 466.1 (M+H)⁺; HRMS for C₂₃H₁₉N₇F₃O 466.163004 (bereg.)

466.161823 (obs.).

Eksempel 106

25

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(piperidinosulfonyl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

30 ¹HNMR(DMSO)δ: 10,90 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,19 (s, 2H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (m, 2H),

7,70 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (m, 4H), 1,35 (brd, 2H)ppm;

LRMS (ESI) (M+H)⁺ 467.1; HRMS for C₂₃H₂₇N₆O₃S 467.186536 (bereg.)

467.185030 (obs.).

35

Eksempel 107**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-piperidino-karbonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere.

¹HNMR(DMSO)δ: 10,69 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 1H),
5 7,77-7,96 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,79, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,31 (brd, 2H), 3,54 (brd, 2H),
2,34 (s, 3H), 1,60 (brd, 2H), 1,50 (brd, 4H)ppm; (ESI) 431.1 (M+H)+.

Eksemlene 108 og 109

1-(3-amidino-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 108) og 1-(3-aminokarbonyl-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (Eksempel 109)

Del A: Fremstilling av 2-fluor-5-aminobenzonitril.

15

Til en løsning av 2-fluor-5-nitrobenzonitril (2,0 g, 12 mmol) i etylacetat (50 ml) ble tilsatt tinn(II)-klorid (27,0 g, 120 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt under tilbakeløp i 1,5 timer, ble deretter avkjølt til værelsestemperatur, fordelt mellom etylacetat (150 ml) og mettet natriumbikarbonat (150 ml). Den organiske fasen ble
20 adskilt og vasket med vann (5 x 75 ml), saltløsning (75 ml); tørket over MgSO₄ (vannfritt); filtrert og konsentrert, og man får 2-fluor-5-aminobenzonitril (1,4 g) som rent produkt,

Del B: Fremstilling av 3-cyano-4-fluorfenylhydrazin tinnklorid

25

Til en løsning av 2-fluor-5-aminobenzonitril (1,4 g, 10,3 mmol) i HCl (konsentrert, 15 ml) ved 0°C ble dråpevis tilsatt en løsning av natriumnitritt (0,71 g, 10,3 mmol) i kaldt vann (3 ml). Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 0°C i 0,5 timer, og dråpevis tilsatt en løsning av tinn(II)-klorid (6,95 g, 30,9 mmol) i kaldt vann (5 ml). Slurryen ble
30 avkjølt i kjøleskap natten over, det faste stoffet ble filtrert og vasket med saltløsning (20 ml) petroleumseter: eter (2:1, 30 ml) og lufttørket, og man får 3-cyano-4-fluorfenylhydrazin-tinnklorid (2,5 g).

Del C: Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat.

35

Til en blanding av 3-cyano-4-fluorfenylhydrazin tinnklorid (0,9 g, 2,65 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble tilsatt oksim. Reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakeløp natten

over. Eddiksyre ble fjernet på en rotasjonsfordamper under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat (30 ml) og natriumbikarbonat (25 ml). Den organiske fasen ble adskilt og vasket med vann (3 x 20 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert; flash-kromatografi (etylacetat:heksan, 1:5) som gir etyl-1-(3-cyano-4'-fluorfenyl)-3-
5 metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat (0,7 g).

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol.

10 Til en løsning av bifenyamin (167 mg, 0,55 mmol) i metylenklorid (5 ml) ble tilsatt trimetylaluminium (2,0M i heksan, 0,55 ml, 1,1 mmol) ved anvendelse av en sprøyte ved 0°C. Blandingen ble langsomt oppvarmet til værelsestemperatur og omrørt i 20 minutter etterfulgt av porsjonsvis tilsetning av en løsning av etyl-1-(3-cyano-4'-fluorfenyl)-3-metyl-pyrazol-5-yl-karboksylat (100 mg, 0,37 mmol) i metylenklorid
15 (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 45°C under nitrogen natten over. Metylenklorid ble fjernet, resten stoppet med HCl (10%, 5 ml) og fordelt mellom etylacetat (20 ml) og HCl (10%, 15 ml). Den organiske fasen ble adskilt og vasket med HCl (10%, 3 x 10 ml) og vann (2 x 10 ml); tørket over MgSO₄; filtrert og konsentrert, og man får 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (150 mg) som en ren forbindelse. ¹HNMR (CDCl₃) δ:
20 8,21 (s, 1H), 8,17-8-14 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60-7,46 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,03 (s, 9H)ppm; ESI m/z (rel. intensitet) 554 (M+Na, 100).

25 Del E: Fremstilling av 1-(3-amidino-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol, trifluoreddiksyresalt og 1-(3-karboksamid-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol.

1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (150 mg) ble oppløst i en mettet HCl-løsning av vannfri
30 metanol (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer. Deretter ble metanolen fordampet. Resten ble oppløst igjen i metanol (10 ml) og tilsatt overskudd av ammoniumkarbonat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. Metanol ble fordampet og resten ble rensset ved hjelp av HPLC,
35 som gir 1-(3-amidino-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol som TFA-salt (20 mg). ¹HNMR(CD₃OD) δ: 8,07-8,04 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (s,

1H), 2,34 (s, 3H)ppm; ESI m/z (rel. intensitet) 493 (M+H, 100 og 1-(3-aminokarbonyl-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (10 mg). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ:10,59 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,21 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). Høy oppløsnings-massespektrum beregnet for C₂₄H₂₀FN₅O₄S (M+H): 494.129829, funnet 494.131923.

Eksempel 110

1-Metyl-3-(3-amidino)fenyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)

aminokarbonyl]pyrazol

Del A: En blanding av etyl-3-cyanobenzoylacetat (2,01 g) og *N, N*-dimetyldietylacetal (50 ml) ble oppvarmet forsiktig under tilbakeløp natten over. Fordampning av løsningsmidlet *in vacuo* ga en tykk viskøs rødlig olje som ble oppløst igjen i vannfri metanol (50 ml). Til denne løsningen ble deretter dråpevis tilsatt *N*-metylhydrazin (0,43 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. Deretter konsentrert til en viskøs olje som inneholder en regioisomer blanding av pyrazoler. Uten ytterligere rensning ble blandingen av pyrazoler som er oppnådd ovenfor (0,45 g, 1,79 mmol) tilsatt til en diklormetan (50 ml) løsning av 2'-*tert*-butylsulfonamid-1-amino-bifeny (0,54 g, 1,79 mmol) og trimetylaluminium (5,37 ml, 10,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over og deretter stoppet med fortynnet HCl (1N). De organiske materialer ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml), tørket (MgSO₄) og fordampet til en fargeløs rest. Silikagel-kolonnekromatografi (diklormetyl:MeOH, 9:1) ga regioisomere blandinger av koblede pyrazoler. Preparativ HPLC omvendt fase (acetonitril:vanngradient strømning) tillater adskillelse av ren 1-metyl-3-(3-cyano)fenyl-4-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol som en fargeløs olje (0,35 g); ¹HNMR(CDC₁₃)δ: 8,14 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83-7,65 (m, 4H), 7,60-7,41 (m; 6H), 7,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 1,00 (s, 9H)ppm; ESI massespektrum 536 (M+Na, 45), 514 (M+H, 100).

Del B: Produktet fra Del A ble deretter underkastet Pinner-amidinreaksjonssekvens som angitt i store trekk i Eksempel 10, og får etter preparativ HPLC-adskillelse og lyofilisering fargeløse krystaller av tittelforbindelsen (0,15 g); ¹HMR(DMSO-d₆): δ; 9,90 (s, 1H), 9,37 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1,5 H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69-7,50 (m, 4H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,17 (bs, 1H), 3,98 (s, 3H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 475.3 (M+H, 100).

Eksempel 111**1-(3-amidinofenyl)-5-[[4-(pyrazol-4'-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: 4-Jodpyrazol (20 mmol) ble behandlet med Et₃N (30 mmol) og (Boc)₂O (22 mmol) i THF (60 ml) ved værelsestemperatur i 2 timer og ga *N*-Boc-4-jodpyrazol (5,88 g, 100%). *N*-Boc-4-jodpyrazolyl i THF (100 ml) ble omsatt med heksametylditin (20 mmol) i nærvær av Pd(Ph₃P)₄ (1,1 g, 1 mmol) under nitrogen ved 78°C natten over. Til dette ble tilsatt vandig 10% KF og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter
- 10 og ble deretter filtrert gjennom en pute av celite. Filtratet ble ekstrahert med EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Filtrering og konsentrering ble etterfulgt av rensning av blandingen ved kolonnekromatografi som ga 3-trimetyl-tinnpyrazol-derivatet (5 g, 75%) som et hvitt fast stoff.
- 15 Del B: Produktet fra Del A (10 mmol) ble behandlet med 4-nitrobrombenzen (10 mmol) i nærvær av Pd(Ph₃O)₄ (0,36 g, 0,3 mmol) under nitrogen ved 78°C natten over, etterfulgt av opparbeidelse som beskrevet ovenfor, ga 4-pyrazolo-nitrobenzen-derivatet (0,95 g, 33%). Hydrering (0,85 g, 2,94 mmol) i MeOH (150 ml) i nærvær av Pd (5% på C, 0,09 g) ved værelsestemperatur i 16 timer ga anilin-derivatet (0,76 g, 100%).
- 20 Del C: Vanlig kobling av produktet fra Del B med pyrazol syreklorid under tilbaketilbake i 1,5 timer med Et₃N (1 ml) etterfulgt av vanlig opparbeidelse og rensning, ga det koblede amidpyrazol-benzonitril-derivatet (255 mg, 55%) som ble underkastet Pinner-amidinsekvensen, som etter rensning gir en fargeløs tittelforbindelse (148 mg, 70%).
- 25 ¹HNMR(CD₃OD)δ: 7,93 (bs, 2H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,4 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD)δ: 167,92, 159,84, 151,36, 142,27, 139,28, 137,30, 131,40, 131,07, 130,51, 128,33, 126,99, 125,48, 122,48, 110,77, 13,29; ESMS: m/z 386 (M+H, 100); HRMS beregn. for C₂₁H₂₀N₇O₁ 386.1729, funnet 386.1738.

30

Eksempel 112**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol-trifluoreddiksyre**

- 35 Del A: Fremstilling av 2-(*tert*-butoksykarbonyl)amino-5-brompyridin og 2-[*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-brompyridin.

Natriumhydrid (1,27 g, 60%, 32 mmol) ble tilsatt til 2-amino-5-brompyridin (5,0 g, 29 mmol) i THF (75 ml) ved 0°C. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i 25 minutter ved værelsestemperatur. Det ble tilsatt Di-*t*-butyl-dikarbonat (6,94 g, 32 mmol) og reaksjonsblandingen ble kjørt under tilbakeløp i 15 timer. Etter avkjøling ble omsetningen omhyggelig stoppet med vann og ekstrahert i EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med mettet NH₄Cl og mettet NaHCO₃, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Urenset blanding ble kromatografert på silikagel (5-7,5% EtOAc/heksaner, etterfulgt av 100% CHCl₃), som gir både den mono-beskyttede (2,85 g, 36%) og den *bis*-beskyttede (1,87 g, 17%) produkter. ¹HNMR(mono, CDCl₃)δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,2), 8,13 (bs, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,8), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8, J' = 2,2), 1,54 (s, 9H); ¹HNMR (bis, CDCl₃)δ: 8,53 (d, 1H, J = 2,5), 7,84 (dd, 1H, J = 8,5, J' = 2,5), 7,18 (d, 1H, J = 8,4), 1,45 (s, 18H).

Del B: Fremstilling av 2-[*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metyltiofenyl)pyridin.

2-[*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-brompyridin (1,87 g, 5,0 mmol) ble oppløst i benzen (120 ml). Det ble tilsatt 2-Metyltiofenylboronsyre (1,95 g, 11,5 mmol) vandig natriumkarbonat (12 ml, 2,0 M, 24 mmol), tetrabutylammoniumbromid (80 mg, 0,25 mmol) og *bis*(trifenylfosfin)palladium(II)-klorid (175 mg, 0,25 mmol), og den resulterende blandingen ble spylt med vakuum og argon og deretter kjørt under tilbakeløp i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble fortynnet med EtOAc og vann. Sjøktene ble adskilt og den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (10-20% EtOAc/heksaner) som gir en tykk olje (1,82 g, 87,1%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,51 (d, 1H, J = 2,2), 7,83 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2), 7,30 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 18H).

Del C: Fremstilling av 2-[*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyridin.

2-[*Bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metyltiofenyl)pyridin (1,69 g, 4,1 mmol) ble oppløst i MeOH (20 ml). I et separat begerglass ble fremstilt en løsning av okson (10 g) ved å fortynne med 49 ml vann. En del av denne løsningen (14,5 ml, 4,8 mmol) ble fjernet og justert til pH 4 med mettet Na₃PO₄-løsning (4,0 ml). Denne blandingen ble tilsatt til reaksjonsblandingen og omrørt i 22 timer ved værelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble fortynnet med vann, ekstrahert med CHCl₃, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (40-75% EtOAc (heksaner), som gir sulfonet (1,9 g, 65%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,48 (d, 1H, J =

1,8), 8,26 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5), 7,95 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2), 7,71 (td, 1H, J = 7,4, J' = 1,5), 7,64 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,4), 7,40 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,36 (d, 1H, J = 8,8), 2,68 (s, 3H), 1,48 (s, 18H).

5 Del D: Fremstilling av 2-amino-5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyridin-hydroklorid.

1-[Bis(*tert*-butoksykarbonyl)amino-5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyridin (1,18 g, 2,6 mmol) og 2-(*tert*-butoksykarbonyl)amino-5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyridin (1,62 g, 4,6 mmol) ble suspendert i HCl/dioksan (30 ml, 4,0 M) og omrørt i 23 timer ved værelses-
10 temperatur. Den resulterende blandingen ble fortynnet med Et₂O og filtrert, som gir et gyllent brunt, fast stoff (2,27 g, 100%). ¹HNMR(DMSO)δ: 8,09 (m, 3H), 7,98 (d, 1H, J = 1,8), 7,90 (dd, 1H, J = 9,1, J' = 2,2), 7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,1), 6,98 (d, 1H, J = 9,1), 3,04 (s, 3H).

15 Del E: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol

Oksalyklorid (1,75 µl, 2,0 mmol) DMF (2 dråper) ble tilsatt til 1-(3-cyanofenyl)3-metylpyrazol-5-karboksylysyre (300 mg, 1,3 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) og omrørt under
20 argon i 160 minutter. Den resulterende løsning ble fordampet og oppløst igjen i CH₂Cl₂ (5 ml). Det ble tilsatt 4-dimetylaminopyridin (484 mg, 4,0 mmol) og 2-amino-5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyridin-hydroklorid (376 mg, 1,3 mmol) og omrørt ved værelses-temperatur under argon i dager. Reaksjonsblanding ble fordampet og kromatografert på silikagel (50-100% EtOAc/heksaner) etterfulgt av 1% MeOH/EtOAc, som gir det
25 ønskede produkt (303 mg, 50%). ¹HNMR(CDC₁₃)δ: 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,2), 8,25 (d, 2H, J = 8,4), 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 5H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 6,76 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

30 Del F: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol-trifluoracetat.

1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metyl-sulfonyl-fenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]-pyrazol (300 mg, 0,66 mmol) ble oppløst i tørr CHCl₃ (15 ml) og tørr MeOH (5 ml) og avkjølt til 0°C. HCl (g) ble fremstilt ved tilsetning av H₂SO₄ (45 ml) til NaCl (200 g) i
35 løpet av 90 minutter, og boblet inn i reaksjonsblanding. Generatoren ble fjernet og reaksjonsblanding ble lukket med en propp og plassert i kjøleskap (4°C) natten over. Reaksjonsblanding ble fordampet og oppløst igjen i tørr MeOH (10 ml). Det ble

tilsatt ammoniumkarbonat (316 mg, 3,3 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer ved værelsestemperatur og fordampet. Råproduktet ble rensset ved preparativ HPLC på en C-18 omvendt fase-kolonnes (10-70% MeCN/H₂O/0,05% TFA), som gir et hvitt pulver (161 mg, 42%). ¹HNMR(DMSO)δ: 11,21 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 8,96 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,3), 7,99 (d, 1H, J = 8,5), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 6H), 7,42 (d, 1H, J = 7,7), 7,16 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), HRMS beregn. for C₂₄H₂₃N₆O₃S: 475.1552; funnet 475.1554.

Eksemplene 113, 114 og 115

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol-trifluoracetat (Eksempel 113), 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 114) og 1-(3-aminokarbonylfenyl)pyrimid-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 115)

Del A: Fremstilling av 2-metyltiofenylboronsyre.

2-Bromtioanisol (29,0 g, 143 mmol) ble oppløst i tørr THF (400 ml) og avkjølt til -75°C. *N*-BuLi (62,0 ml, 2,5 M i heksan, 155 mmol) ble tilsatt i løpet av 50 minutter. Etter omrøring i 25 minutter ble triisopropylborat (46 ml, 199 mmol) tilsatt i løpet av 35 minutter. Kjølbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Den resulterende oppløsning ble avkjølt i et isbad og 6 M HCl (100 ml) ble tilsatt. Denne blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 5 timer og konsentrert til ca. halve det opprinnelige volumet, Den konsentrerte oppløsningen ble fordelt mellom Et₂O og vann. Det organiske sjiktet ble ekstrahert med 2 M NaOH, som deretter ble surgjort igjen med 6 M HCl og ekstrahert tilbake noen ganger i Et₂O. Disse Et₂O-vaskevæskene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet, som gir et beige, fast stoff (20,4 g, 85%), ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,01 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 7,53 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,43 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,8), 7,34 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 6,22 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Del B: Fremstilling av 2-[bis(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-brompyrimidin.

Natriumhydrid (5,06 g, 60%, 127 mmol) ble tilsatt i to porsjoner til 2-amino-5-brompyrimidin (10,0 g, 57 mmol) i tørr THF (500 ml) ved 0°C. Etter omrøring i 30 minutter, ble di-*t*-butyl-dikarbonat (27,6 g, 126 mmol) tilsatt. Den resulterende blandingen ble kjørt under tilbakesløp i 17 timer, stoppet omhyggelig med vann og

konsentrert. Den konsentrerte blandingen ble fortynnet med EtOAc og ekstrahert med vann. De sammenslåtte vandige sjikt ble ekstrahert med EtOAc. Alle de organiske sjikt ble slått sammen, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (10-15% EtOAc/heksaner), som gir det ønskede produkt
5 (15,48 g, 72%). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,78 (s, 2H), 1,47 (s, 18H).

Del C: Fremstilling av 2-[(*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metyltiofenyl)pyrimidin.

10 2-[*Bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-brompyrimidin (2,00 g, 5,3 mmol) ble oppløst i benzen (130 ml). Det ble tilsatt 2-metyltiofenylboronsyre (2,24 g, 13,3 mmol), vandig natriumkarbonat (13 ml, 2,0 M, 26 mmol), tetrabutylammoniumbromid (86 mg, 0,26 mmol) og *bis*(-trifenyfosfin)palladium(II)-klorid (190 mg, 0,27 mmol) og den resulterende blandingen ble spylt med vakuum og argon og deretter kjørt under tilbakeløp i
15 17 timer. Den avkjølte blandingen ble fortynnet med EtOAc og vann. Sjiktene ble adskilt, og det organiske materialet tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (50% EtOAc/heksaner), fordampet og kromatografert en andre gang på silikagel (30-50%, EtOAc/heksaner), som gir det ønskede produkt (2,13 g, 96%). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,81 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H),
20 2,39 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

Del D: Fremstilling av 2-[(*bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimidin.

25 2-[*Bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metyltiofenyl)pyrimidin (2,13 g, 5,1 mmol) ble oppløst i MeOH (20 ml) og avkjølt til 0°C. I et separat begerglass ble fremstilt en løsning av Okson (5,49 g) (5,49 g) ved å fortynne til 27 ml med vann. En del av denne løsningen (17 ml, 5,6 mmol) ble tatt ut og justert til pH 4,2 med mettet Na_3PO_4 -løsning (4,7 ml). Denne blandingen ble tilsatt til reaksjonsblanding og omrørt i 23 timer ved
30 værelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med CHCl_3 . De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med vann og saltløsning, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (50-100% EtOAc/heksaner), som gir sulfonet (1,28 g, 56%). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,81
(dd, 1H, $J = 7,6$, $J' = 1,4$), 7,72 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,4$), 2,76 (s, 3H), 1,50
35 (s, 1H).

Del E: Fremstilling av 2-amino-5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimidin-hydroklorid.

2-[*Bis*(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimidin (1,28 g, 2,8 mmol) ble suspender i HCl/dioksan (10 ml, 4,0 M) og omrørt i 20 timer ved
5 værelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble tritureert med Et₂O og filtrert, som gir et hvitt, fast stoff (772 mg, 95%). ¹HMR(CDCl₃ + noen få dråper MeOD)δ: 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,8), 7,77 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 7,4, J' = 1,5), 2,94 (s, 3H).

10 Del F: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol.

Oksalyklorid (175 µl, 2,0 mmol) og DMF (2 dråper) ble tilsatt til 1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyre (300 mg, 1,3 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) og omrørt under
15 argon i 120 minutter. Den resulterende oppløsning ble avdampet og oppløst igjen i CH₂Cl₂ (5 ml). Det ble tilsatt 4-dimetylaminopyridin (480 mg, 3,9 mmol) og 2-amino-5-(2'-metyl-sulfonylphenyl)pyrimidin-hydroklorid (377 mg, 1,3 mmol) og omrørt ved romtemperatur under argon i 5 dager. Den urensede reaksjonsblanding ble kromatografert på silikagel (2-5% MeOH/CHCl₃) som gir råproduktet, som ble oppløst
20 igjen i CHCl₃ og ekstrahert med 1 M HCl. De organiske ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet, som gir rent produkt (486 mg, 80%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,69 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,55 (t, 1H, J = 7,6), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 6,79 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

25

Del G: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metyl-sulfonylphenyl)-pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol-trifluoracetat og 1-(3-aminokarbonylphenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol.

30 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrimid-2-yl]amino-karbonyl]-pyrazol (471 mg, 1,0 mmol) ble oppløst i tørr CHCl₃ (15 ml) og tørr MeOH (5 ml) og avkjølt til 0°C. HCl (g) ble fremstilt ved tilsetning av H₂SO₄ (45 ml) og NaCl (480 g) i 30 minutter og boblet inn i reaksjonsblanding. Generatoren ble fjernet og reaksjonsblanding ble lukket med en propp og plassert i kjøleskap (4°C) i 18 timer. Reaksjons-
35 blandingen ble fordampet og oppløst igjen i tørr MeOH (15 ml). Ammoniumkarbonat (487 mg, 5,1 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt i 20 timer ved værelsestemperatur og fordampet. Råproduktet ble oppløst /suspendert i en blanding av

MeCN, vann, TFA, DMSO og MeOH. Den løselige delen ble renset ved preparativ HPLC på en C-18 omvendt fase-kolonne (10-70% MeCN/H₂O/0,05% TFA), som gir det ønskede amidin som TFA salt (0,31 g, 51%). ¹HNMR(DMSO)δ: 11,38 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 8,10 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5), 7,92 (m, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,3m J' = 1,1), 7,06 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). HRMS beregn. for C₂₃H₂₂N₇O₃S: 476.1505; funnet 476.1529. Et andre produkt ble isolert ved preparativ HPLC og slått sammen med det uløselige, faste stoffet ovenfor for rensning på silikagel (10% MeOH/CHCl₃). Urenset amid ble suspendert i toluen og filtrert. Det hvite, faste stoffet som ble oppnådd på denne måten ga det ønskede amidet (52 mg, 11%). ¹HNMR(DMSO)δ: 11,33 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). HRMS beregn for C₂₃H₂₁N₆O₄S: 477.1345; funnet 477.1350.

Eksempel 116

1-(3-(*N*-aminoamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

1-(3-Cyanofenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (150 mg) ble oppløst i vannfri CH₃OH og avkjølt til 0°C. Vannfritt HCl ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 15 minutter. Den resulterende løsningen ble oppvarmet til værelsestemperatur i 18 timer. Blandingen ble konsentrert *in vacuo*. LRMS (M+H)⁺=489 C₂₅H₂₃N₅O₄S₁. 50 mg ble oppløst i 10 ml vannfri CH₃OH. Det ble tilsatt hydrazin (0,10 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 4 timer. Blandingen ble konsentrert under vakuum. Rensningen ble utført ved HPLC, og gir 2,5 mg 985 renhet ved HPLC). HRMS for C₂₈H₃₁N₇O₃S₁ (M+H)⁺ beregn. 490.162947, funnet 490.164868. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,53 (t, 1H, 7,69 Hz), 6,64-7,85 Um, 7H), 8,085 (d, 1H, J = 8,06 Hz).

Eksempel 117

1-(3-(*N*-aminoamidino(fenyl)-3-metyl-5-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

3-[4-(2-(*N*-butylaminosulfonyl)fenyl)aminofenyl-3-metyl-5-karboksy-pyrazol)-cyanofenyl (1,0 g) ble oppløst i vannfri CH₃OH og avkjølt til 0°C. Vannfritt HCl ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 15 minutter. Den resulterende løsningen ble oppvarmet til værelsestemperatur i løpet av 18 timer. Blandingen ble konsentrert

in vacuo. LRMS (M+H)⁺=489 C₂₅H₂₃N₅O₄S₁. 300 mg ble oppløst i 10 ml vannfri CH₃OH. Det ble tilsatt hydrazin (0,023 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 4 timer. Blandingen ble konsentrert under vakuu. Rensning ble utført ved HPLC, og gir 23 mg (98% renhet ved HPLC). HRMS for C₂₄H₂₃N₇O₃S₁ (M+H), beregn. 546.228735, funnet 546.228086. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 2,38 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,495 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 7,59-7,86 (m, 7H), 8,08 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

Eksempel 118

10 **1-(3-*N*-metyl-*N*-hydroksyamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

3-[4-(2-(*t*-butylaminosulfonyl)fenyl)aminofenyl-3-metyl-5-karboksy-pyrazol]cyanofenyl (300 mg) ble oppløst/suspendert i 25 ml av CH₃OH. Det ble tilsatt trietylamin (0,098 ml) sammen med *N,N*-metylhydroksylamin-hydroklorid (0,048 g). Reaksjonsblanding ble omrørt ved 50°C i 15 timer. Blanding ble deretter konsentrert i vakuu. Rensning ble utført på silikagel ved å anvende CH₃OH/CH₂Cl₂ som elueringsmiddel, som gir 360 mg. HRMS for C₂₉H₃₂N₆O₄S₁ (M+H) + beregn. 561.228401, funnet 561.22987. ¹HNMR(CD₃OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 3,53 (t, 1H, J = 8,06 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,06 Hz), 7,70-7,78 (m, 4H), 8,085 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

Eksempel 119

25 **1-(3-*N*-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

1-(3-(*N*-Metyl-*N*-hydroksy-amidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-*n*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (300 mg) ble oppløst i eddiksyre (25 ml). Trifluoreddiksyreanhydrid (0,106 ml) ble tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt ved værelsestemperatur i 35 minutter. 10% Pd/C (300 mg) ble tilsatt og reaksjonskaret ble plassert på et Parr-risteapparat (3,4 bar H₂) i 17 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom celite og blanding ble konsentrert i vakuu. Rensning ble utført ved HPLC, som gir 33 mg (97% renhet ved HPLC). HRMS for C₂₉H₃₂N₆O₃S₁ (M+H)⁺beregn. 545.233486, funnet 545.233079. ¹HNMR(CD₃OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,425 (d, 2H, J = 8,42 Hz), 7,50 (t, 1H, J

= 7,69 Hz), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,685 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,085 (d, 1H, J = 7,70 Hz)..

Eksempel 120

5 1-(3-(*N*-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

1-(3'-(*N*-Metyl-*N*-hydroksy-amidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-*n*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (347 g) ble oppløst i trifluoreddiksyre (10 ml) og omrørt ved 50°C i 1 time. Blandingen ble konsentrert *in vacuo* (346 mg). LRMS for C₂₅H₂₄N₆O₄S₁ (M+H)⁺=505. Dette materialet (3,46 mg) ble oppløst i eddiksyre (100 ml). Det ble tilsatt trifluoreddiksyreanhydrid (0,116 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 35 minutter. Det ble tilsatt 10% Pd/C (300 mg) og reaksjonsblandingen ble plassert i et Parr-rysteapparat (3,4 bar H₂) i 18 timer.

15 Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celite og blandingen ble konsentrert *in vacuo*. Rensningen ble utført ved HPLC, som gir 80 mg (98% renhet ved HPLC). HRMS for C₂₅H₂₄N₆O₃S₁ (M+H)⁺ beregn. 489.172971, funnet 489.172971. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 2,38 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,395 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,57-7,68 (m, 6H), 8,085 (d, 1H, J = 7,47 Hz).

20 Eksempel 121

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonylfenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere (Eksempel 24); ¹HNMR(DMSO)δ: 8,40-6,95 (m, 11H), 9,25 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), MS (ESI) 464.17 (M+H)⁺.

30 Eksempel 122

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[-5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyridin-2-yl]tetrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ:8,40-7,39 (m, 11H), 11,55 (s, 1H), MS (ESI) 465.11 (M+H)⁺.

Eksempel 123**1-(3-amidinofenyl)-5-{{5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl}aminkarbonyl}tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ:8,40-7,49 (m, 11H), 9,25 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), MS (ESI) 453.20 (M+H)⁺.

10 Eksempel 124**1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-bromfen-1-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk
15 tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ:8,20-7,55 (m, 8H), 9,20 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), MS (ESI) 386.03 (M+H)⁺.

Eksempel 125**20 1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-{{5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl}aminokarbonyl}tetrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som fargeløse krystaller ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen og rensningsfremgangsmåter som angitt i store trekk
25 tidligere. ¹HNMR(DMSO)δ:8,40-7,50 (m, 11H), 11,60 (s, 1H), MS (ESI) 454.12 (M+H)⁺.

Eksempel 126**30 5-(3-amidinofenyl)-1-[(2'-trifluormetyl)-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Fremstilling av *N*-(4-bromfenylmetyl)-3-cyanobenzamid.

4-Brombenzylamin HCl (3,36 g, 15,1 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (100 ml).
35 Trietylamin (8,4 ml, 60 mmol) ble tilsatt etterfulgt av 3-cyanobenzylklorid (2,50 g, 15,1 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 15 minutter. Den ble for-tynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltløsning. CH₂Cl₂-løsningen ble

tørket over MgSO_4 og konsentrert til 3,5 g av det ønskede produkt. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 4,60 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,20 til 8,20 (m, 8H). MS (DCI- NH_3) 315 (M+H) $^+$.

Del B: Fremstilling av 1-(4-bromfenylmetyl)-5-(3-cyanofenyl)tetrazol.

5

Materialet fra Del A (3,2 g, 10 mmol) ble oppløst i CH_3CN (100 ml) og tilsatt NaN_3 (0,7 g, 10 mmol). Blandingen ble avkjølt på et isbad og tilsatt triflikanhydrid (1,7 ml, 10 mmol). Deretter ble isbadet fjernet og omrørt ved værelsestemperatur under N_2 natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann og saltløsning. Den ble tørket over MgSO_4 , konsentrert og kromatografert på silikagel (CH_2Cl_2), som gir 2,0 g av det ønskede produkt. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5,60 (s, 2H), 7,05-7,90 (m, 8H), MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) 340, 342 (M+H) $^+$.

10

Del C: Fremstilling av 5-(3-cyanofenyl)-1-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol.

15

Materialet fra Del B (0,36 g, 1,06 mmol) ble oppløst i benzen (30 ml). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur og det ble boblet inn N_2 i 30 minutter. Deretter ble tilsatt K_2CO_3 (2 ml av 2M, 4 mmol), tetrabutylammoniumbromid (50 mg, 0,15 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (200 mg, 0,17 mmol). Blandingen ble kjørt under tilbakeløp under N_2 i 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet, resten ble oppløst i CH_2Cl_2 og vasket med vann og saltløsning. Den ble tørket over MgSO_4 , konsentrert og kromatografert på silikagel (eluert med CH_2Cl_2) som gir 0,41 g av det ønskede produkt. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5,70 (s, 2H), 7,10 til 7,85 (m, 12H), MS ($\text{NH}_3\text{-Cl}$) 406.1 (M+H) $^+$.

20

25

Del D: Fremstilling av 5-(3-amidinofenyl)-1-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt.

Materialet fra Del C ble oppløst i 10 ml vannfritt CHCl_3 og 10 ml vannfritt CH_3OH . Blandingen ble avkjølt i et isbad og HCl-gass ble boblet inn inntil løsningen var mettet. Reaksjonsblandingen ble lukket med en propp og holdt ved 0°C i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og det faste stoffet ble tørket *in vacuo*. Det resulterende faste stoffet ble oppløst igjen i 20 ml vannfri CH_3OH og ble tilsatt ammoniumacetat (0,77 g, 10 eq). Blandingen ble lukket med en propp og omrørt ved værelsestemperatur i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ og renset ved omvendt fase HPLC, som gir 150,0 mg av det ønskede produkt. $^1\text{HNMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 5,95 (s, 1H), 7,19-8,20 (m, 12H), 9,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), (ESI) 423.17 (M+H) $^+$.

30

35

Eksempel 127**1-[(3-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5

Del A: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat.

Til en løsning av etyl-3-metylpyrazol-5-karboksylat (2,0 g, 13,0 mmol) i 50 ml dimetylformamid ble tilsatt 3-cyanobenzylbromid (2,54 g, 13,0 mmol) og kaliumjodid (6,46 g, 38,9 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 65°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, fortynnet med etylacetat, vasket med mettet, vandig tiosulfat (to ganger) og saltløsning (to ganger), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved flash-kromatografi (eluering med 1:1 heksaner/etylacetat), som gir 2,5 g (71%) av tittel forbindelsen. MS (ESI) 270 (M+H)⁺.

15

Del B: Fremstilling av 1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat.

Til en løsning av etyl-1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (2,37 g, 8,80 mmol) i 20 ml metanol og 20 ml vann ble tilsatt natriumhydroksid (0,70 g, 17,6 mmol) og den resulterende løsning ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Blandingene ble surgjort med 10% vandig HCl, fortynnet med etylacetat, vasket med saltløsning (to ganger), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir tittel forbindelsen (1,9 g, 90%) som ble anvendt uten rensning. MS (ESI) 242 (M+H)⁺.

25 Del C: Fremstilling av 1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av 1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (1,80 g, 7,46 mmol) i 20 ml dimetylformamid ble tilsatt (2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin (2,50 g, 8,21 mmol), benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat (BOP reagens, 4,95 g, 11,19 mmol) og trietylamin (1,13 g, 11,19 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og ble deretter fortynnet med etylacetat, vasket med saltløsning (fire ganger), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved flash-kromatografi (eluering med 1:1 heksaner/etylaceta), som gir 1,9 (49%) av tittel forbindelsen. MS (ESI) 528 (M+H)⁺.

35

Del D: Fremstilling av 1-[(3-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-[(3-cyanofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (1,77 g, 3,35 mmol) i 40 ml metylacetat, ble tilsatt vannfri metanol (1,36 ml, 33,5 mmol). Løsningen ble avkjølt til 0°C. Vannfritt HCl ble deretter boblet gjennom løsningen i 15 minutter. Løsningen ble lukket med en propp og omrørt natten over ved værelsestemperatur. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*. Resten ble tørket under høyvakuum i 1 time. Resten ble deretter oppløst i 100 ml vannfri metanol. Det ble tilsatt ammoniumkarbonat (1,93 g, 20,21 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved værelsestemperatur. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo* og resten ble rensed ved preparativ HPLC (C-18 omvendt fase-kolonne, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5 TFA, som gir tittelforbindelsen som et hvitt pulver. MS (ESI) 489 (M+H)⁺.

Eksempel 128

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

Del A: Fremstilling av etyl-1-[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat.

Etyl-3-metylpyrazol-5-karboksylat (2,50 g, 16,21 mmol) ble reagert med 4-cyanobenzylbromid (3,18 g, 16,21 mmol) og kaliumjodid (8,07 g, 48,65 mmol) som gir 3,1 g (70%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) 270 (m= H)⁺.

Del B: Fremstilling av 5-karboksy-1-[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol.

Etyl-1-[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (2,96 g, 10,99 mmol) ble overført til 2,4 g (91%) av tittelforbindelsen ved å følge fremgangsmåten angitt i store trekk tidligere. MS (ESI) 242 (M+H)⁺.

Del C: Fremstilling av -[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

5-karboksy-1-[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (2,29 g, 9,49 mmol) ble overført til 2,0 g (40%) av tittelforbindelsen ved å følge fremgangsmåten angitt i store trekk tidligere. MS (ESI) 528 (M+H)⁺.

Del D: Fremstilling av [(4-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

- 5 1-[(4-cyanofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl] ble overført til tittelforbindelsen ved å følge fremgangsmåtene som er angitt i store trekk tidligere. MS (ESI) 489 (M+H)⁺.

Eksempel 129

- 10 **1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol, trifluoreddiksyresalt.**

- Del A: 3-Fluorbenzonitril (4,84 g, 40 mmol) ble oppvarmed med imidazol (2,75 g, 40 mmol) i nærvær av K₂CO₃ i DMF ved 100°C i 8 timer, som gir det koblede produkt
15 som et hvitt, fast stoff i kvantitativt utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); LRMS 170 (M+H)⁺.

- Del B: Produkt fra Del A (1,52 g, 9 mmol) ble langsomt behandlet med n-BuLi
20 (1,6 M, 6,3 ml) i THF (60 ml) ved -78°C i 40 minutter og ble deretter langsomt stoppet med klormetylformat (942 mg, 10 mmol) ved denne temperaturen. Den resulterende blanding ble omrørt ved -78°C og oppvarmet til værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Ble deretter helt ned på vann og etylacetat. Det organiske sjiktet ble adskilt og vasket med vann, saltløsning og tørket over MgSO₄. Etter fjernelse av etylacetat, ble resten
25 rensset ved kolonnekromatografi med etylacetat og metylenklorid (1:1), som gir 2-imidazolylfenyleylester-derivatet (1,33 g, 75%) som et hvitt, fast stoff.
¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), LRMS; 228 (M+H)⁺.

- 30 Del C: Til en omrørt løsning av 4-[(*o*-SO₂tBu)-fenyl]anilin (304 mg, 1 mmol) i CH₂Cl₂ (20 ml) ble langsomt tilsatt trimetylaluminium (2M i heksan, 1ml) ved 0°C og den resulterende blanding ble oppvarmet i værelsestemperatur i løpet av 15 minutter. Produktet fra Del B i CH₂Cl₂ (5 ml) ble tilsatt dråpevis og den resulterende blanding ble
kjørt under tilbakeløp i 2 timer. Omsetningen ble stoppet med vann, fortynnet med etyl-
35 acetat og filtrert gjennom celite. Det organiske sjiktet ble adskilt, vasket med vann, salt-
løsning og tørket over MgSO₄. Etter fjernelse av etylacetat ble en rest rensset ved kolonnekromatografi med etylacetat og metylenklorid (1:1) som elueringsmiddel, som

gir det kobledeprodukt (260 mg, 52%) som et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H), LRMS; 500,1 (M+H)⁺.

Del D: Vanlig Pinner-amidin og rensningsfremgangsmåter gir deretter tittelproduktet (120 mg, 50%). ¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dde, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); ESMS: 461 (M+H)⁺.

Eksempel 130

1-(3-amidinofenyl)-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol

Etyl-1-(3-cyanofenyl)-4-metyl-imidazolyl-2-karboksylat ble fremstilt ved å følge vanlige koblingsfremgangsmåter angitt i store trekk tidligere. Forbindelsen ble koblet ved å følge vanlige Weinreb-betingelser (trimetylaluminium) og underkaste Pinner-amidinreaksjonsfremgangsmåten etterfulgt av vanlige fremgangsmåter for rensning, som gir tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,72 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD)δ: 167,73m 158m04, 143,04, 141,49, 140,47, 139,62, 138,64, 137,53, 133,65, 133,45, 132,93, 132,76, 132,35, 131,25, 130,55, 129,09, 128,74, 128,63, 126,69, 120,87, 13,27; ESMS; m/z 475.19 (M+H, 100); HRMS; beregn. for C₂₄H₂₃N₆O₃S₁ 475.1552, funnet 475.1548.

Eksempel 131

1-(3-amidinofenyl)-5-klor-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol

Klorering av etyl-1-(3-cyanofenyl)-4-metyl-imidazol-2-karboksylat med NCS i karbontetraklorid under tilbaketilføring, gir 5-klorimidazol-derivatet som deretter ble underkastet Pinner-amidinreaksjonsfremgangsmåten etterfulgt av vanlige fremgangsmåter for rensning, som gir tittelforbindelsen som fargeløse krystaller (145 mg,

34,8%). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 167,63, 157,44, 143,05, 141,47, 139,26, 138,46, 138,32, 137,59, 135,51, 134,27, 133,63, 132,91, 131,48, 131,22, 130,48, 129,98, 128,74, 128,61, 128,43, 120,98, 12,22; ESMS: m/z 509.1 (M+H, 100); HRMS: beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$ 509.1163, funnet 509.1172.

Eksempel 132

10 1-(3-amidinofenyl)-2-metyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol

Del A: Etyl-2-metyl-4-(3'-cyano)fenyl-5-karboksylat ble fremstilt ved omsetningen av etyl-2-brom-(3-cyano)benzoylacetat og ammoniumacetat i iseddik i 20% utbytte.

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10,03 (BS, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,17 (bd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,30 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (t, 3H)ppm; Ammoniakk-CI-massespektrum 272 (M+H, 100).

Del B: Weinreb-kobling av produktet fra Del A med -2'-*tert*-butylaminosulfonyl-1-aminobifenyl og trimetylaluminium ga det ønskede koblede produkt som deretter ble underkastet den vanlige Pinner-amidinreaksjonen og vanlige rensningsfremgangsmåter, som gir tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,29 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (bs, 2H), 7,61 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,53 (bs, 3H); ESMS; m/z 475.1 (M+H, 100) for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_1$.

Eksemplene 133 og 134

30 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]-pyrazol og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Del A: Fremstilling av *N*-(4-nitrofenyl)benzimidazol.

35 Fremstilte en suspensjon av 1,26 g 4-bromnitrobenzen og 0,74 g benzimidazol i 50 ml i dimetylformamid. Tilsatt 0,94 g kaliumkarbonat til reaksjonsblandingen. Oppvarmet reaksjonsblandingen til 80°C i 72 timer. Fortynnet reaksjonsblandingen med 100 ml

vann og ekstraherte tre ganger med 50 ml etylacetatporsjoner. Ekstraktene ble slått sammen og tørket, filtrerte og konsentrerte de resulterende organiske ekstraktene *in vacuo*, som gir råproduktet. LRMS (NH₃-CI); 240 (M+H, 100). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,50 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (kompleks, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (kompleks, 1H), 7,42 (kompleks, 2H).

Del B: Fremstilling av *N*-(4-aminofenyl)benzimidazol.

Fremstilte en suspensjon av 0,6 g urensset *N*-(4-nitrofenyl)benzimidazol og en katalysatormengde på 10% palladium-på-karbon i 20 ml metanol. Blandingen ble plassert under en atmosfæres hydrogen og ble omrørt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble ført gjennom en 2,5 cm pute av celite, filtratet ble konsentrert *in vacuo*, som gir råproduktet. LRMS (NH₃-CI); 210 (M+H, 100). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,25 (s, 1H), 7,83 (kompleks, 1H), 7,60 (kompleks, 1H), 7,47 (kompleks, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (d, 2H).

Del C: Fremstilling av *N*-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til 0,16 g av *N*-(3-cyanofenyl)3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre og 25 ml diklormetan ble tilsatt 0,07 ml oksalyklorid og to dråper DMF. Reaksjonen fortsatte natten over. Konsentrering av reaksjonsblandingen og plassering under høyvakuum ga urensset syreklorid som deretter ble koblet til produktet i Del B under vanlige betingelser, som gir urensset *N*-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-*N*-benzimidazol-1-yl-fenyl)aminokarbonyl]pyrazol. LRMS (ESI): 419 (M+H, 20), 210 (M+2H)⁺⁺.

Del D: Fremstilling av *N*-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig omdannelse av det oppnådde benzonitril i Del C til benzamidin via etylimidatet overførte 0,24 g av urensset benzonitril til 0,02 g benzamidin-*bis*-TFA-salt etter vanlig HPLC-rensning. LRMS (ES+); 436.21 (M+H), HRMS (FAB); Beregn. 436.188584 masse; 436.191317 og 0,003 g benzamid LRMS (ES+); 437 (M+H), 459 (M+Na), HRMS (NH₃-CI); beregn. 437.172599, masse:437.173670. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,76 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (kompleks, 3H), 7,64 (kompleks, 4H), 7,32 (kompleks, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Eksemplene 135 og 136

**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metylimidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol
og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metyl-imidazolyl) fenyl)
aminokarbonyl]pyrazol**

5

Del A: Fremstilling av *N*-(4-nitrofenyl)-2-metylimidazol.

2-Metylimidazol (1,04 g) ble behandlet med 0,56 g 60% natriumhydrid i en olje-
dispersjon i 60 ml DMF under kjøling. Etter 0,33 timer ble tilsatt 4-bromnitrobenzen i
10 tre porsjoner i løpet av 0,5 timer.

Lot reaksjonsblandingen oppvarmes til omgivelsestemperatur natten over. Fortynnet
blandingen med 100 ml av en 1,0M HCl-løsning og ekstraherte tre ganger med 30 ml
porsjoner av etylacetat. Ekstraktene ble slått sammen og tørket over MgSO₄. De
15 resulterende organiske ekstrakter ble konsentrert *in vacuo*. Urenset materiale ble rensed
ved standard kromatografiske fremgangsmåter, som gir det rensede produkt som et
krystallinsk, fast stoff. LRMS (NH₃-CI): 204 (M+H, 100); ¹HNMR (CDCl₃)δ: 8,45 (d,
2H), 7,50 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

20 Del B: Fremstilling av 1-(4-aminofenyl)-2-metylimidazol.

N-(4-nitrofenyl)-2-metylimidazol (0,47 g) ble behandlet med en katalytisk mengde av
10% palladium-på-karbon i 15 ml metanol. Blandingen ble plassert under en atmo-
sfæres hydrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og deretter ført gjennom en
25 2,5 cm pute av celite. Det resulterende filtratet ble konsentrert under redusert trykk,
som gir tittelforbindelsen. LRMS (NH₃-CI); 174 (M+H, 100) ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,05
(d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Del C: Fremstilling av *N*-(3-cyanofenyl)3-metyl-5-((4'-2-metylimidazolylfenyl)pyrazol.

30

Til 0,24 g *N*-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylsyre og 20 ml diklormetan ble
tilsatt 0,14 ml oksalyklorid og 2 dråper DMF. Omsetningen fortsatte natten over.
Konsentreringen av reaksjonsblandingen og plassering under høyvakuu ga urensed
syreklorid som deretter ble koblet til produktet i Del D under vanlige betingelser, som
35 gir tittelforbindelsen isolert som hydrokloridsalt. LRMS (ESI); 383 (M+H, 100).
¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,83 (m,
2H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-2-metyl-imidazolyl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-2-metylimidazolyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol.

5

N-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-2-metylimidazolyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol ble overført til det tilsvarende benzamidin ved Pinner-syntese og amidinering med påfølgende behandling av imidatet med ammoniumkarbonat. Den urensede blanding ble deretter rensset ved vanlig HPLC-fremgangsmåte, som gir benzamidinet som et hvitt, fast stoff etter lyofilisering LRMS (ES+):400 (M+H,100); HRMS; beregn. 400.188584, masse; 400.188113. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,30 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (s,1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Det tilsvarende benzamid ble isolert som et biprodukt under rensningen. LRMS (ES+): 401 (M+H) HRMS (NH₃-Cl): beregn. 401.172599 masse: 410.170225; ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,77 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (kompleks, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Eksempel 137

20 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1,2,4-triazol-2-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1,2,4-triazolyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol.

Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,18 g av kommersielt tilgjengelig 4-(1-*N*-1,2,4-triazol)anilin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol. Råproduktet ble rekrystallisert fra 2:1 metylenklorid til metanol, som gir produktet som et hvitt, fast stoff. LRMS (NH₃-Cl): 370 (M+H), ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (kompleks, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

30

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1,2,4-triazolyl)fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol.

35 Vanlig omdannelse av benzonitril oppnådd i Del A til benzamidin via etylimidatet overfører 0,13 g benzonitril til benzamidin-*bis*-TFA-salt etter vanlig HPLC-rensning. LRMS (ES+): 387 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 387.168182 masse: 387.166790;

¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,70 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,20 (2, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

Eksempel 138

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((4'-cyklo-heksylfenyl)amino-karbonyl)pyrazol.

- 10 Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,19 g av kommersielt tilgjengelig 4-cykloheksylanilin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl)pyrazol. LRMS (NH₃-Cl); 385 (M+H), 402 (M+NH₄). ¹HNMR(DMSO, 300 MHz)δ: 10,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 15 1H), 3,31 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (kompleks, 5H), 1,13 (kompleks, 5H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-cyklo-heksylfenyl)amino-karbonyl)pyrazol.

- 20 Vanlig omdannelse av oppnådd benzonitril i Del A til benzamidin via etylimidatet overfører urensset benzonitril til benzamidin-TFA-salt. Råproduktet ble rensset ved standard HPLC-rensning. LRMS (ES+); 402 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 402.229386 masse; 402.227504. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,30 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,07 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 25 2H), 6,93 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71 (kompleks, 5H), 1,32 (kompleks, 5H).

Eksempel 139

30 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-ylaminokarbonyl]pyrazol

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol.

- 35 Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,19 g av kommersielt tilgjengelig aminobifenyl, ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol. LRMS (NH₃-Cl): 379 (M+H), 396 (M+NH₄) HRMS (NH₃-Cl): Beregn. 396.182436 masse; 396.181736:

¹HNMR(DMSO-d₆), 300 MHz)δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (kompleks, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig overføring av benzonitrilen oppnådd i Del B til benzamidin via etylimidatet overfører urensset benzonitril til benzamidin-TFA-salt. Råproduktet ble rensset ved standard HPLC-rensningsfremgangsmåte. LRMS (ES+); 396 (M+H) HRMS (NH₃-CI); Beregn. 396.181736 masse; 396.182436. ¹HNMR(DMSO, 300 MHz)δ:10,60 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,80 (kompleks, 5H), 7,61 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Eksempel 140

15 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-morfolinfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

Del A: 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-morfolinfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt fra pyrazol-syren ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,26 g av kommersielt tilgjengelig 4-morfolinanilin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-morfolinfenyl)aminokarbonyl]pyrazol. LRMS (NH₃-CI); 388 (M+H). ¹HNMR(DMSO, 300 MHz) δ: 10,30 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (t, 6H), 7,49 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 2,25 (s, 3H).

Del B: Vanlig omdannelse av benzonitril oppnådd i Del A benzamidinet via etylimidatet overfører urensset benzonitril til benzamidin-*bis*-TFA-salt. Råproduktet ble rensset ved standard HPLC-rensning. LRMS (ES+); 405 (M+H) HRMS (NH₃-CI); Beregn. 405.203899 masse; 405.201545. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,80 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 2,29 (s, 3H).

Eksempel 141

35 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-((2-trifluormetyl)tetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

Del A: Fremstilling av 4-(2-trifluormetyltetrazolyl)nitrobenzen.

3,0 g av kommersielt tilgjengelig 4-nitroanilin ble trifluormetylacetylet i nærvær av trifluoreddiksyreanhydrid, som gir urensset *N*-trifluoracetyl-4-nitroanilin. LRMS (NH₃-Cl); 252 (M+NH₄); ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 11,75 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,92 (d, 2H). Råmaterialene ble deretter behandlet med trifenylfosfin i karbontetraklorid, som gir kloriminet. ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz)δ: 8,35 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). Urenset klorimin ble cyclisert til 4-(2-trifluormetyltetrazol)nitrobenzen med natriumazid i acetonitril. ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz)δ: 8,54 (d, 2H), 7,80 (d, 2H). Urenset 2-trifluormetyltetrazolanilin ble tritureret for å gi urensset produkt som ble katalytisk redusert til anilin med 10% palladium-på-karbon. LRMS (NH₄-Cl); 230 (M+H), 247 (M+NH₄). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,256 (d, 2H), 6,65 (d, 2H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-trifluormetyl)tetrazolyl)fenyl]aminokarbonylpyrazol.

Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt etter vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,49 g 4-(2-trifluormetyltetrazol)anilin ved å anvende den vanlige DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((4'-(2-trifluormetyltetrazol)-1-yl)fenyl)aminokarbonylpyrazol. LRMS (NH₃-Cl); 439 (M+H), 461 (M+Na⁺), 877 (2 M+H), 899 (2M+Na). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-trifluormetyl)tetrazolyl)fenyl]aminokarbonylpyrazol.

Vanlig omdannelse av benzonitrilen oppnådd i Del B til benzamidin via etylimidat overførte urensset benzonitril til benzamidin-TFA-salt etter HPLC-rensning. LRMS (ES⁺); 456 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 456.150816 masse; 456.150428); ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,92 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 7,90 (kompleks, 3H), 7,78 (med mer 2H), 7,67 (kompleks, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

Eksempel 142

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-trifluormetyl)tetrazolyl)fenyl]aminokarbonylpyrazol

0,06 g 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-trifluormetyl)tetrazolyl)fenyl]aminokarbonylpyrazol ble omsatt med 10% palladium-på-karbon i TFA-metanol under hydrogenatmosfære. Etter noen få timer ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom en 2,5

cm pute av celite. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensed ved standard HPLC-fremgangsmåte, som gir den ønskede forbindelsen. LRMS (NH₄-Cl); 443 (M+H) HRMS (NH₄-Cl); Beregn. 443.155567 masse; 443.155567; ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,90 (s, 1H), 8,20 (brd, s, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,62 (s, 1H) 7,42 (kompleks, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

Eksempel 143

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[4'-(*N,N*-dimetyl-amino)karbonylamino]fen-1'-yl]aminokarbonyl]pyrazol

10

Del A: Fremstilling av 4-((*N,N*-dimetyl-amino)karbonylamino)-1-nitrobenzen.

1,56 g 4-nitroanilin ble behandlet med 0,50 g natriumhydrid i 60% oljedispersjon i DMF ved 0°C. Etter 20 minutter ble dråpevis tilsatt 1,04 ml *N,N*-dimetyl-karbonylchlorid.

15

Lot blandingen oppvarmes til omgivelsestemperatur natten over. Heller reaksjonsblandingene ned i 150 ml isvann. Lot stå i 1 time. Utfelningene ble isolert ved hjelp av vakuumsfiltrering. LRMS (NH₃-Cl); 210 (M+H), 227 (M+NH₄). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 2,91 (s, 6H).

20

Del B: Fremstilling av 1-amino-4-((*N,N*-dimetyl-amino)karbonylamino)benzen.

Behandlet 1,66 g 4-*N,N*-dimetylurinstoffnitrobenzen med en katalytisk mengde av 10% palladium-på-karbon i metanol og ble plassert under 2,4 bar hydrogen i 1 time. Ble ført gjennom en 2,5 cm pute av celite og filtratet ble konsentrert, som gir et fast stoff etter høyvakuumsfiltrering. LRMS (NH₃-Cl); 180 (M+H).

25

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[[4'-(*N,N*-dimetyl-amino)karbonylamino]fen-1'-yl]aminokarbonyl]pyrazol.

30

0,37 g 4-*N,N*-dimetylurinstoffanilin ble koblet til 0,46 g *N*-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyreklorid ved vanlig DMAP-kobling i diklormetan. Det ble tilsatt noen få dråper DMF for å katalysere omsetningen. *N*-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyreklorid ble fremstilt ved hjelp av den tidligere angitte fremgangsmåten. Det ønskede produktet ble rensed ved standard rensingsfremgangsmåter. LRMS (ES⁺): 389 (M+H), 411 (M+Na⁺), 777 (2M+H); 789 (2M+Na). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).

35

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-((*N,N*-dimetyl-amino)karbonylamino)]pyrazol.

- 5 Vanlig omdannelse av benzonitrilen oppnådd i Del C til benzamidin via etylimidatet overførte urensset benzonitril til benzamidin-TFA-salt etter HPLC-rensning. LRMS (ES+): 506 (M+H), 811 (H+-dimer), HRMS (NH₃-Cl): Beregn.: 406.199148 masse; 406.198887. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,37 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).

10

Eksempelene 144 og 145

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N,N*-dietyl-amino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 144) og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-*N,N*-dietyl-amino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 145)

15

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N,N*-dietyl-amino)fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol.

- Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,24 g av kommersielt tilgjengelig *N,N*-dietyl-1,4-fenylendiamin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-*N,N*-dietyl-amino-anilin)aminokarbonyl]pyrazol. LRMS (NH₃-Cl): 374 (M+H), 747 (2M+H). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (M, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (t, 6H).

25

- Vanlig omdannelse av benzonitrilen oppnådd i Del B til benzamidin via etylimidatet og overført til 0,24 g av urensset benzonitril til 0,256 g benzamidin-*bis*-TFA-salt etter HPLC-rensning. LRMS (ES+): 391 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 391.224635 masse, 391.224109. 0,017 g av benzamidet var også isolert under HPLC-rensningen.
- 30 LRMS (ESI+); 392 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 392.208650, masse 392.207700.

Eksemplene 146 og 147

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 146) og 1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol (Eksempel 147)

5

Del A: Fremstilling av 4-*N*-formylaminonitrobenzen.

Behandlet 0,69 g 4-aminonitrobenzen med eddiksyre-maursyre anhydrid i THF ved 0°C. Varmet deretter opp reaksjonsblandingen til 55°C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og resten plassert i høyvakuum, som gir råproduktet. LRMS (NH₃-CI): 184 (M+NH₄).

10

Del B: Fremstilling av 4-(1-tetrazolyl)nitrobenzen.

Fremstilte en løsning av forbindelsen ovenfor, 2,63 g trifenylfosfin, 1,15 g TMS-azid og 1,75 g DEAD-reagens i THF. Løsningen ble omrørt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med metylenklorid. De organiske ekstrakter ble tørket og konsentrert, som gir råproduktet som ble rensset ved standard kromatografisk fremgangsmåte. LRMS (NH₃-CI); 209 (M+NH₄). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,35 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).

20

Del C: Fremstilling av 4-(1-tetrazolyl)anilin.

Behandlet 4-(1-tetrazolyl)nitrobenzen med 10% palladium-på-karbon i metanol og plasserte under 2,8 bar hydrogen i 2 timer. Førte reaksjonsblandingen gjennom en 2,5 cm pute av celite og filtratet ble konsentrert, som gir råproduktet. LRMS (NH₃-CI): 162 (M+H), 179 (M+NH₄), ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 9,79 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,67 (d, 2H).

25

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

30

Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt ved vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,26 g 4-(1-tetrazolyl)anilin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol. Dette råmaterialet ble anvendt direkte.

35

Del E: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

Vanlig overføring av benzonitril oppnådd i Del D til dens amidin via etylimidat
 5 overførte urensset benzonitril til 0,014 g benzamidin-TFA-salt etter HPLC-rensning.
 LRMS (ES+); 388 (M+H) HRMS (NH₃-CI): Beregn. 388.163431 masse: 388.165343
¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,79 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,40 (bs, 2H), 8,99 (bs,
 2H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).
 0,007 g av benzamidet var også isolert under HPLC-rensningen. LRMS (ESI+), 799
 10 (2M+Na) 777 (2M+H) HRMS (NH₃-CI): Beregn. 389.147447 masse: 389.149952;
¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,77 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m,
 6H), 7,51 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Eksemlene 148, 149 og 140

15 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-acetylpiperizin-1-yl)fenyl)
 aminokarbonyl]pyrazol, 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-*tert*-butyloksy-
 karbonylpiperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol og 1-(3-amidinofenyl)-3-
 metyl-5-((4'-piperizin-1-yl-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol**

20 Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-*tert*-butyl-oksykarbonyl-
 piperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Pyrazol-syrekloridet ble fremstilt etter vanlig fremgangsmåte og koblet til 0,25 g 4-(*N*-
 boc-piperizin)anilin som er lett tilgjengelige fra kommersielt tilgjengelig 1-(4-nitro-
 25 fenyl)piperazin ved å anvende vanlig DMAP-kobling, som gir urensset 1-(3-cyano-
 fenyl)-3-metyl-5-((4'-*N*-*tert*-butyloksykarbonylpiperazin-1-fenyl)amino-karbonyl)-
 pyrazol. Råproduktet ble rensset ved vanlig kromatografisk fremgangsmåte. LRMS
 (NH₃-CI); 487 (M+H) ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81
 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,41
 30 (kompleks, 4H), 3,01 (kompleks, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidoksimfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-*tert*-butyloksykarbonyl-
 piperizin-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol.

35 Behandlet 0,29 g 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((4'-*N*-*tert*-butyloksykarbonylpiperizin-1-
 ylfenyl)aminokarbonyl)pyrazol med 0,15 g hydroksylamin-hydroklorid og 0,11 g
 natriumkarbonat i etanol/vann. Oppvarmet reaksjonsblandingen til

tilbakeløpstemperatur i 5 timer. Opparbeidet reaksjonsblandingen med vandige vaskinger, tørket den organiske blandingen og konsentrert *in vacuo*, som gir urensset amidoksim.

- 5 Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-*tert*-butyloksykarbonylpiperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol og 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-acetylpiperazin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Behandlet urensset amidoksim med eddiksyre og eddiksyreanhydrid i 0,5 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt en katalytisk mengde på 10% palladium-på-karbon og plassert i et Parr-hydreringsapparat ved 3,4 bar i 4 timer. Ble ført gjennom en 2,5 cm pute av celite og filtratet ble konsentrert, som gir urensset benzamidin. Renset ved standard HPLC-fremgangsmåte. *N*-acetyl-forbindelsen LRMS (ES+); 446 (M+H, 100) HRMS (FAB+); Beregn. -446.230448 masse: 446.231327. ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 10,33 (s, 1H), 9,39 (bs, 2H), 9,04 (bs, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-acetylpiperizazin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol ble isolert som et biprodukt i tillegg til *N*-*boc*-forbindelsen LRMS (ES+); 504 (M+H) HRMS (NH₃-CI); Beregn. 504.272313 masse: 504.272536. ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 10,34 (s, 1H), 9,38 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

- 25 Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-piperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

0,043 g 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-(*N*-*tert*-butyloksykarbonylpiperizin-1-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol ble behandlet med TFA ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, som gir råproduktet. Råmaterialene ble rensset ved vanlig HPLC-fremgangsmåte (NH₃-CI): Beregn. 404.219884 masse: 404.221193. ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 10,36 (s, 1H), 9,39 (bs, 2H), 9,18 (bs, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 3,22 (m, 8H), 2,29 (s, 3H).

Eksempel 151**1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl)pyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)-aminokarbonyl)pyrazol.

0,25 g *N*-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre ble overført til det tilsvarende syrekloridet ved vanlig fremgangsmåte og omsatt med 0,15 g 4-cykloheksylanilin i nærvær av DMAP i metylenklorid, som gir tittelforbindelsen etter opparbeidelse og rensning ved vanlig kromatografisk fremgangsmåte. LRMS (ES+); 461 (M+Na+), 899 (Na+-dimer). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (kompleks, 1H), 1,70 (kompleks, 5H), 1,25 (kompleks, 5H).

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)-aminokarbonyl)pyrazol.

Cyanoderivater ble overført til amidino-derivatet via amidoksim-derivatet som tidligere omtalt. Amidoksimet ble redusert til benzamidin ved overføring til tilsvarende acetat med eddiksyre/eddiksyreanhydrid og katalytisk reduksjon med 10% palladium-på-karbon i hydrogenatmosfære, som også tidligere omtalt. Råproduktet ble rensset ved vanlig HPLC-fremgangsmåte, som gir TFA-saltet. LRMS (ES+): 456 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 456.199783 masse: 456.201120. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,62 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,16 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 2,41 (kompleks, 1H), 1,69 (kompleks, 5H), 1,25 (kompleks, 5H).

Eksempel 152**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-morfolin)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-morfolin)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

N-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre ble overført til det tilsvarende syrekloridet ved vanlig fremgangsmåte. 0,30 g av syrekloridet ble omsatt med 0,26 g av kommersielt tilgjengelig 2-klor-4-morfolinanilin i nærvær av DMAP i metylenklorid,

som gir produktet etter opparbeidelse og rensning ved vanlig kromatografisk fremgangsmåte. LRMS (ES+): 422 (M+H). ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (kompleks, 1H), 1,70 (kompleks, 5H), 1,25 (kompleks, 5H).

5

Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-morfolin)-3'-klorfenyl)-aminokarbonyl]pyrazol.

Cyanoderivatet ble overført til amidinoderivatet via amidoksimet som tidligere omtalt.

10 Amidoksimet ble redusert til benzamidin ved overføring til det tilsvarende acetat med eddiksyre/eddiksyreanhydrid og katalytisk reduksjon av acetatet med 10% palladium-påkarbon i hydrogenatmosfære, som også tidligere er omtalt. Råproduktet renses ved vanlig HPLC-fremgangsmåte, som gir *bis*-TFA-saltet. LRMS (ES+); 439 (M+H) HRMS (NH₃-Cl); Beregn. 439.164927 funnet 439.163814. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300
15 MHz) δ: 10,54 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,06 (s, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 2,46 (m, 3H).

Eksempel 153

20 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av etyl-*N*-(3-cyanofenyl)glycin.

25 Til en løsning av 15,11 g (128 mmol) 3-aminobenzonitril i 200 ml DMF under N₂, ble tilsatt 23,50 g (141 mmol) etylbromacetat og 14,95 g (141 mmol) vannfritt natriumkarbonat. Blandingen ble oppvarmet i 70°C i 5 timer, og ble deretter avkjølt til værelsestemperatur. Det ble tilsatt vann og blandingen ble omrørt kraftig inntil det ble dannet en utfelning. Det faste stoffet ble tatt vare på, vasket med 100 ml vann og tørket *in vacuo*, som gir 19,97 g (76%) av den ønskede forbindelsen som et gul-oransje, fast
30 stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,26 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,92 (d, 2H), 1,21 (t, 3H).

Del B: Fremstilling av *N*-(3-cyanofenyl)glycin.

35 Til en løsning av 17,00 g (83,2 mmol) etyl-*N*-(3-cyanofenyl)glycin i 100 ml THF under N₂ ble tilsatt 3,67 g (87,4 mmol) litiumhydroksid-monohydrat i 20 ml vann. Etter 15

timer ble blandingen surgjort med konsentrert hydroklorisyre til pH 3, og det dannet seg en utfelning. Det faste stoffet ble tatt vare på, vasket med 100 ml vann og tørket *in vacuo*, som gir 14,15 g (97%) av den ønskede forbindelsen som et lysegult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,28 (dt, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,00 (s, 2H).

Del C: Fremstilling av *N*-(3-cyanofenyl)-*N*-nitrosoglycin.

Natriumnitritt (5,54 g, 80,3 mmol) i 15 ml vann ble til en suspensjon av *N*-(3-cyanofenyl)glycin (14,15 g, 80,3 mmol) i 65 mmol vann under N₂. Dette ble omrørt ved værelsestemperatur i 14 timer. Løsningen ble surgjort med konsentrert hydroklorisyre til pH 3, og det dannet seg en utfelning. Det faste stoffet ble tatt vare på, vasket med 50 ml vann og deretter tørket *in vacuo*, som gir 16,06 g (98%) av den ønskede forbindelsen som et grått, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 13,22 (br s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 4,78 (s, 2H).

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-oksy-1,2,3-oksadizol.

N-(3-cyanofenyl)-*N*-nitrosoglycin (6,97 g, 34 mmol) ble oppløst i 32 ml eddiksyreanhydrid og oppvarmet til 70°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og deretter helt ned i 200 ml isvann. Etter omrøring i 30 minutter for å spalte overskudd av eddiksyreanhydrid, ble reaksjonsblandingen filtrert, som gir 5,99 g (94%) av et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,99 (d, J = 7,7, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,7, 1H), 6,81 (s, 1H).

Del E: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-4-oksy-5-metyltio-1,2,3-oksadizol.

1-(3-cyanofenyl)-4-oksy-1,2,3-oksadiazol (1,48 g, 7,9 mmol) ble oppløst i 30 ml tørr DMSO og avkjølt til 0°C.

Acetylklorid (1,25 g, 15,9 mmol) ble tilsatt meget langsomt ved hjelp av en sprøyte under overflaten av væsken under N₂. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 100 ml Et₂O og vasket to ganger med 25 ml mettet, vandig NaHCO₃. Deretter vasket tre ganger med 25 ml vann for å fjerne DMSO. Det organiske sjiktet ble tørket med MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*, som gir 1,5 g av et rødt, fast stoff som ble anvendt uten ytterligere rensning. MS (NH₃-CI) m/z 234.0 (M+H).

Del F: Fremstilling av metyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyltio-pyrazol-5-karboksylat.

Urenset 1-(3-cyanofenyl)-4-oksy-5-metyltio-1,2,3-oksadiazol (0,95 g, 3,90 mmol) og metylpropiolat (3,28 g, 39,1 mmol) ble oppløst i 40 ml CH₂Cl₂ og kvartsreaksjonskaret ble spylt med N₂. Reaksjonsblandingen ble bestrålt i en Rayonet RPR-100 fotokjemisk reaktor i 14 timer. Råproduktet ble konsentrert *in vacuo* og ble deretter kromatografert med 20% EtOAc/heksaner på silisiumoksid, som gir 0,34 g (32%) av et gult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,77 (t, J = 1,8, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (t, J = 8,1, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Del G: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(tiometyl)pyrazol.

4-Amino-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl (65,7 mg, 0,216 mmol) ble suspendert i 2 ml CH₂Cl₂ og ble langsomt tilsatt 0,51 ml av en 2M løsning av trimetylaluminium i heptan ved hjelp av en sprøyte. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved værelses-temperatur og ble tilsatt metyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyltio-pyrazol-5-karboksylat (56,2 mg, 0,206 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i ytterligere 14 timer. Aluminiumreagensen ble stoppet ved omhyggelig tilsetning av 1N HCl til pH 2. Deretter ble reaksjonsblandingen ekstrahert tre ganger med 10 ml CH₂Cl₂. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet ble fordampet. Det ønskede produkt ble oppnådd (83 mg, 74%) etter silikagel-kromatografi med 30% EtOAc/heksan. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,16 (dd, J = 7,7, 1,5, 1H), 7,84 (brs, 1H), 7,84 (t, J = 1,8, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70-7,46 (m, 8H), 7,50 (d, J = 8,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 6,81 (s, 1H); 2,62 (s, 3H).

Del H: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

1-(3-Cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(tiometyl)pyrazol (83 mg, 0,15 mmol) ble oppløst i 5 ml metanol og 10 ml kloroform. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad og HCl-gass ble boblet inn i 30 minutter for å mette løsningen. Blandingen ble lukket med en propp og ble omrørt ved værelses-temperatur i 14 timer. Løsningsmidlene ble fjernet *in vacuo* og det resulterende faste stoffet ble anvendt i neste trinn.

Imidatet fremstilt ovenfor ble tilsatt til 0,15 g (1,6 mmol) ammoniumkarbonat og 10 ml metanol. Blandingen ble omrørt under N₂ i 14 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved redusert trykk. Urenset benzamidin ble renset ved HPLC (C18 omvendt fase) og eluering med 0,5 % TFA i H₂O(CH₃CN, som gir 64 mg (84%) av det ønskede salt.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,66 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,79-7,66 (m, 7H), 7,63 (d, J = 9,9, 2H), 7,56 (t, J = 6,6, 1H), 7,33 (d, J = 9,0, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), HRMS 507.1268 (M+H).

Eksempel 154 og 155

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfinyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 154) og 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfinyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt (Eksempel 155)

Til en løsning av 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt (54 mg, 0,11 mmol) i 10 ml metanol ble tilsatt Oxone (66 mg, 0,11 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 14 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved redusert trykk. Urenset sulfoksid ble renset ved HPLC (C18 omvendt fase) ved å eluere med 0,5% TFA i H₂O/CH₃CN, som gir 22 mg (38%) av det ønskede salt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,84 (s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,00 (br s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,6, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4, 2H), 7,27 (m, 3H), 2,99 (s, 3H). HRMS 523.1220 (M+H). Et annet produkt, sulfonet (28 mg, 47%), ble isolert fra kolonnen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,89 (s, 1H), 9,52 (br s, 2H), 9,09 (br s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,3, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (t, J = 9,9, 1H), 7,72 (d, J = 8,8, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4, 2H), 7,33 (m, 3H), 3,45 (s, 3H). HRMS 539.1175 (M+H).

Eksempel 156

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt etter fremgangsmåten beskrevet tidligere.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 5,85 (s, 2H), 7,10-8,25 (m, 12H), MS (ESI) 424.14 (M+H)⁺.

Eksempel 157

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol

35

Tittelforbindelsen ble fremstilt etter fremgangsmåten beskrevet tidligere.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 5,85 (s, 2H), 7,15-8,25 (m, 12H), MS (ESI) 435.12 (M+H)⁺.

Eksempel 158

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-cyklopentylloksyfenyl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Vanlig koblingsfremgangsmåte av 4-cyklofenylloksy-anilin (oppnådd ved utbytting av 4-fluornitrobenzen med anionet av cyklopentanol, etterfulgt av katalytisk (10% Pd/C) reduksjon i metanol) med syrekloridet avledet fra N1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre, gir amid-precursoren som en svak gul olje.

¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,79 (bs, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 6H), 1,60 (bm, 2H), 2,30 (m, 3H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 387 (M+H, 100).

Del B: Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløse krystaller etter rensning (ved standard fremgangsmåte) ved å følge den vanlige Pinner-amidinreaksjonsekvensen.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,39 (s, 1H), 9,42 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,68 (cp, 3H), 7,71 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84-1,59 (cp, 8H) ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 404.2 (M+H, 100).

Eksempel 159

1-(3-amidinofenyl)-5-[(3-(pyrid-2-yl)metylamino)fenyl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Vanlig kobling av 3-((pyrid-2-yl)metylamino)anilin (oppnådd i en to-trinns sekvens (kondensasjon og reduksjon) fra 3-nitroanilin og 2-pyridinkarboksaldehyd som ga det ønskede *bis*-anilin-derivatet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,58 (d, J = 5,13, 1H), 7,67 (t, J = 7,69, 1H), 7,35 (d, J = 7,69, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,69, 8,06, 1H), 6,14 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 4,66 (brd, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,56 (brd, 2H) ppm:

massespektrumanalyser (NH₃Cl) 200 (M+H, 100).

Syrekloridet avledet fra 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre ga den koblede benzonitril-precursoren som deretter ble underkastet den vanlige Pinner-amidin-reaksjonsekvensen, som ga den ønskede benzamidinforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO)δ: 10,28 (s, 1h), 9,42 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 8,58 (d, J = 4,39, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,06, 1H), 7,40 (t, J = 5,49, 6,59, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,05, 1H), 6,34 (d, J = 8,06, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)ppm;

ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 426.1 (M+H, 100); HRMS for C₂₄H₂₄N₇O 426.204234 (bereg.), 426.201998 (obs.).

Eksempel 160

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol

Del A: Fremstilling av *N*-(4-nitrofenyl)imidazol.

4-Imidazolo-nitrobenzen (5g) ble hydrert (10% Pd/C) i 200 ml metanol i 20 timer.
10 Reksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av celite og løsningsmidlet ble fordampet, som gir 3,99 g av råproduktet som ble anvendt direkte i neste trinn. Massespektrumanalyse (H₂O-GC/MS:160 (M+H, 100).

15 Det B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Produktet fra Del A ble deretter koblet til 1-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyre ved syreklorid-metoden beskrevet tidligere, som gir det ønskede amid som deretter ble rensset ved vanlig omvendt fase HPLC-fremgangsmåte, som gir det
20 ønskede materialet. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,73 (s, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,60 (kompleks, 8H), 7,0 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 369 (M+H, 100), HRMS beregn. masse 369.146384.

25 Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(*N*-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Produktet fra Del B ble deretter underkastet den vanlige Pinner-amidin-reaksjonssekvensen, som gir det ønskede benzamidin etter HPLC-rensning. ¹HNMR(DMSO-d₆,
30 300 MHz)δ: 10,65 (s, 1H), 9,40 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,55 (kompleks, 8H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 386 (M+H, 100). HRMS (FAB), bereg. Masse 386.172933; funnet 386.173388.

Eksempel 161**1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(4'-(N-morfolin)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

- 5 Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(4'-(N-morfolin)-3-klorfenylaminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig kobling av kommersielt tilgjengelig 2-klor-4-morfolinoanilin med *N*-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-karbonsyre via syrekloridet ved vanlige
10 betingelser gir det ønskede koblede produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (kompleks, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 476 (M+H, 100).

- 15 Del B: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(4'-(N-morfolin)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Cyanoforbindelsen fra Del A ble overført til amidinoderivatet via amidoksimet som tidligere omtalt. Amidoksimet ble redusert til tittelforbindelsen (eddiksyre/
20 eddiksyreanhydrid og katalytisk reduksjon av acetatet med 10% palladium-på-karbon i en hydrogenatmosfære) som tidligere beskrevet. Råproduktet ble renset ved standard HPLC-fremgangsmåte, som gir den ønskede forbindelsen som *bis*-TFA-salt.
¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,73 (s, 1H), 9,41 (bs, 2H), 9,09 (bs, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (kompleks, 3H) 7,50 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,69 (kompleks, 4H), 2,89 (kompleks, 4H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 493
25 (M+H, 100); HRMS(FAB+): Beregn. 493.136662, obs. 493.136951,

Eksempel 162**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-pyrrolidinokarbonyl)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

Del A: Fremstilling av 4'-pyrrolidinokarbonyl-3-klornitrobenzen.

Til en diklormetan-løsning av 4-nitro-3-klorbenzoesyre (1,61 g) ble tilsatt
35 *N*-metylmorfolin (1,9 ml) og isobutylklorformat (1,04 ml) etterfulgt av tilsetningen av pyrrolidin (0,67 ml) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. Konsentrering av reaksjonsblandingen etterfulgt av vandig opparbeidelse og ekstraksjon

med etylacetat, ga råproduktet som ble anvendt direkte i neste omsetning. LRMS(NH₃-CI): 255 (M+H).

Del B: Fremstilling av 4'-(pyrrolidinokarbonyl)-3-kloranilin.

5

Urenset 4'-(pyrrolidinokarbonyl)-3-klornitrobenzen ble behandlet med en katalytisk mengde 10% palladium-på-karbon i 20 ml metanol og plassert under 0,7 bar hydrogen i 15 timer. Ble ført gjennom en 2,5 cm pute av celite og filtratet ble konsentrert. Resten ble vasket med etylacetat og 3 x 20 ml porsjoner av 1,0M HCl, tørket (MgSO₄) og

10

konsentrert *in vacuo*. Rekrystallasjonen fra metylenklorid/metanol gir en 1,80 g av krystallinsk 4'-karboksamidpyrrolidino-3-kloranilin. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 6,94 (d, 1H, J = 8,42), 6,55 (d, 1H), J = 1,83), 6,47 (dd, 1H), J = 8,43, J = 7,69), 3,36 (t,

2H,

J = 6,23, J = 6,95), 3,09 (t, 2H, J = 6,22, J = 6,23), 1,78 (m, 4H)ppm:

15

massespektrumanalyse (NH₃-CI): 225 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(pyrrolidinokarbonyl)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

20

Vanlig kobling av produktet fra Del B med syrekloridet avledet fra 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol 5-karboksylysyre ga det ønskede koblede produkt. ¹NHMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,71 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (m, 4H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 434 (M+Na, 100).

25

Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(pyrrolidinokarbonyl)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Benzonitrilproduktet fra Del C ble deretter overført til det ønskede benzamidin via

30

vanlige betingelser som tidligere beskrevet. Rensning ved omvendt fase HPLC ga tittelforbindelsen som trifluor-acetat-salt. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,73 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,04 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (m, 4H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 451 (M+H, 100), HRMS(CI):

35

obs. 451.164788, beregn. 451.164927.

Eksempel 163**1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolinokarbonyl)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol**

5 Del A: Fremstilling av 4-(N-morfolinokarbonyl)-3-klornitrobenzen.

Til en diklormetan-løsning av 4-nitrobenzoylchlorid (2,41 g) ble tilsatt morfolin (3,40 ml) i 75 ml metylenklorid ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur i løpet av 20 timer, og ble deretter fortynnet med vann (100 ml).

10 Det organiske sjikt ble adskilt, og vasket med vann (50 ml). 1,0M HCl (50 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Råmaterialene ble anvendt direkte i neste trinn uten ytterligere rensning. Massespektrumanalyse (NH₃-Cl); 237 (M+H, 100). Produktet oppnådd ovenfor ble deretter underkastet katalytisk reduksjon (10% palladium-på-karbon i 60 ml metanol og plassert under 4,1 bar hydrogen i 3 timer, filtrert gjennom en
15 pute av celite og fordampet, som gir det ønskede anilinderivat. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 7,09 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 3,54 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,29 (s, 2H)ppm; massespektrumanalyse (NH₃-Cl); 2007 (M+H, 100).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[4'-(N-morfolinkarbonyl)-3-
20 klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig kobling av produktet fra Del A med syrekloridet avledet fra N-(3-cyanofenyl)-3-metylpyrazol-5-karboksylysyre, etterfulgt av vanlig opparbeidelse ga det ønskede produkt etter silikagel-kolonnekromatografi (olje); ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,63 (s,
25 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,69), 7,75 (dd, 1H, J = 8,06, J = 8,06), 7,70 (d, 2H, J = 8,42), 7,63 (t, 1H, J = 7,69, J = 8,05), 7,37 (d, 2H, J = 8,06), 6,98 (s, 1H), 3,28 (d, 8H, J = 6,96), 2,28 (s, 3H): ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 438 (M+Na), 416 (M+H, 100).

30 Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig overføring av produktet fra Del B til benzamidin ga etter rensning ved omvendt fase HPLC det ønskede produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 10,66 (s, 1H), 9,38
35 (bs, 2H), 9,04 (bs, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 9,52), 7,78 (d, 1H, J = 7,33), 7,73-7,62 (kompleks, 4H), 7,37 (d, 2H, J = 8,42), 7,00 (s, 1H), 3,55-3,46 (kompleks, 8H), 2,30 (s,

3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 433 (M+H, 100); HRMS obs. 433.199045; beregn. 433.198814.

Eksempel 164

5 1-(3-Cyanofenyl)-5-[(4'-(*N*-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluor metylpirazol, trifluoreddiksyre

1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre (0,5 mg, 1,8 mmol) ble koblet med 4-imidazolyl-anilin (0,3 g, 1,8 mmol) ved vanlige betingelser og rensset med
10 HPLC, som gir 0,67 g (71%) produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,99 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H)ppm: HRMS 423.118119 (beregnet.), 423.116015 (obs.); Analyse beregnet for C₂₁H₁₃F₃N₆O (TFA): C: 51,50, H:2,63, N:15,67, funnet C:51,52, H:2,71, N:15,49.

15

Eksempel 165

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(*N*-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluor- metylpirazol, trifluoreddiksyre

20 1-(3-Cyanofenyl)-5-[(4'-imidazol-1-ylfenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpirazol ble underkastet vanlig Pinner-amidinreaksjonssekvens og rensset under vanlige betingelser, som gir tittelamidinet (79%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,69Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H)ppm; HRMS 440.144668 (beregnet.),
25 440.144557 (obs.); Analyse beregnet for C₂₁H₁₆F₃N₇O(TFA)₂ (H₂O)₁: C:43,81, H:2,94, N:14,30, funnet C:43:76, H:2,70, N:13,95.

Eksempel 166

30 1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(*N*-metyltetrazolon-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3- trifluormetylpirazol, trifluoreddiksyre

Del A: 4-Nitrobenzoesyre ble overført til 4-nitrofenyltetrazolon, etter fremgangsmåten fra Toselli, M. og Zaneratio, P., *J.C.S. Perk. Trans.*, **1992**, 1, 1101.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ:8,46 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 9,16 Hz, 2H).

35

Del B: til 4-nitrofenyltetrazolon (0,8 g, 3,9 mmol) i DMF (10 ml) ved 0°C ble tilsatt jodmetan (0,38 ml) og 60% natriumhydrid (0,23 g). Reaksjonen ble til varmet opp til

omgivelsestemperatur og omrørt i 24 timer. Omsetningen ble stoppet med vann og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO_4). Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel og rekrystallisert fra metylenklorid/heksan, som gir 0,35 g (41%) produkt, MZ (DCI) m/z 192 ($\text{M}+\text{H}+\text{NO}$)⁺, 209 ($\text{M}+\text{NH}_4-\text{NO}$)⁺.

5

Del C: Nitroforbindelsen (0,215 g, 0,97 mmol) fra Del B ble hydrert i 1 atmosfære hydrogen i nærvær av en katalytisk mengde av 10% palladium-på-karbon til anilinet, massespektrumanalyse (DCI) m/z 192 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 209 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

10 Del D: 1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre (0,38 g, 1,4 mmol) ble koblet med anilinet fra Del C ved vanlig fremgangsmåte, som gir nitrilen i 43% utbytte. ¹HNMR(CDCl_3) δ : 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,16$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm: MS (ESI) $m/z = 454,9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 477 ($\text{M}+\text{Ha}$)⁺.

15

Del E: Nitrilen fra Del D ble underkastet vanlige Pinner-betingelser, som gir tittelamidinet i 53% utbytte. ¹HNMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,93 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,12 (s, 1,5H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,69$ Hz, 2H), 7,84 (s, 4H), 7,81 (m, 2H), 3,61 (s, 3H)ppm: HRMS 472.145731 (bereg.) 472.145205 (obs.); Analyse beregn. for

20 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2$ (TFA) 1,2: C:44,23, H, 2,85, N:20,73, funnet C:44,40, H:2,85, N:20,15.

Eksempel 167

1-(3'-Aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonylfenyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-3-metyl-pyrazol

25

Tittelamidet ble isolert fra Pinner-reaksjonen via HPLC-adskillelsesfremgangsmåtene.

¹HNMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,63 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,19, 7,32$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (m+d, $J = 7,33$ Hz, 3H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,21 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)ppm: ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 497

30 ($\text{M}+\text{Na}$, 100) 433 ($\text{M}+\text{H}$).

Eksempel 168**1-(3-amidinofenyl)-5-[4'-(pyrrolidinometyl)fenyl]aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Vanlig kobling av 4-(pyrrolidinometyl)anilin med syrekloridet avledet fra 1-(3-cyano-
fenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyre, ga den koblede benzonitril-precursor som
deretter ble underkastet den vanlige Pinner-amidinreaksjonssekvensen, som gir etter
rensning tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO)δ: 10,69 (s, 1H),
9,42 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 4H), 7,48 (d, 2H, J
10 = 8,79), 7,04 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,35 (brd, 2H), 3,05 (brd, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05
(brd, 2H), 1,85 (brd, 2H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 403 (M+H, 100),
HRMS funnet for C₂₃H₂₇N₆O 403.224635 (beregnet) 403.222719 (obs.).

Eksempel 169**15 1-(3-aminofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]
pyrazol**

Del A: Til kommersielt tilgjengelig 3-nitrofenylhydrazin-hydroklorid (1,00 g, 5,27
mmol) i 15 ml absolutt etanol ble tilsatt 1,1,1-triklor-4-metoksy-3-penten-2-on (1,15 g,
20 5,27 mmol) og reaksjonsblandingen ble satt under tilbakeløp i 12 timer. Løsningsmidlet
ble fordampet og resten underkastet silikagel flash-kromatografi og eluering med 20%
etylacetat i heksaner. Den første fraksjonen som eluerer, var det ønskede etyl-(3-
nitrofenyl)-3-metyl-5-pyrazol-karboksylyat. MS (ES+) 276.1 (M+H)⁺ (100%). Esteren
(110 g, 0,400 mmol) ble koblet med (2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin
25 (122 mg, 0,400 mmol) ved anvendelse av Weinrebs trimetylaluminium-fremgangsmåte.
Etter preparativ TLC (elueringsmiddel 50% etylacetat/hexaner) ble isolert 178,2 mg
(83% utbytte) av 1-(3-nitrofenyl)-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol som et fargeløst, fast stoff. MS (ES+) 551.24 (M+NH₄)⁺
(30%); 556.18 (M+Na)⁺ (100%).

30

Del B: Produktet fra Del A 170,5 mg (0,320 mmol) ble kjørt under tilbakeløp i 5 ml
trifluoreddiksyre i 12 timer. Preparativ TLC (elueringsmiddel 10% metanol/kloroform),
ga 1-(3-nitrofenyl)-3-metyl-5-[(2'-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]
Pyrazol som et fargeløst, fast stoff. MS (ES+) 478.23 (M+H)⁺ (30%); 500.21 (M+Na)⁺
35 (100%). HRMS (FAB+)(M+H)⁺; beregnet 478.118516, funnet 478.117673.

Del C: Produktet fra Del B 64, 3 mg (0,135 mmol) ble underkastet katalytisk hydrering (5% Pd/C i etanol i 1 atmosfære hydrogen), som gir tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. $^1\text{HNMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61-7,30 (m, 8H), 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,72 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), MS (ESI+): 448,11 (M+H) $^+$ (35%); 470,16 (M+Na) $^+$ (100%). HRMS (FAB+)(M+H) $^+$; beregn. 448.144337, funnet 448.144965.

Eksempel 170

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

10

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som Eksempel 169.

$^1\text{HNMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,14-8,03 (m, 2H), 7,58-6,74 (m, 11H), 2,47 (s, 3H), MS (ES+), 448,12 (M+H) $^+$ (60%), 470,16 (M+Na) $^+$ (100%).

15 Eksempel 171

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

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som Eksempel 169.

20 $^1\text{HNMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,07-7,23 (m, 8H), 6,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,43, 2,56$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), MS (ES+), 482,0 (M, H) $^+$ (80%), 484,0 (30%), 504,0 (M+Na) $^+$ (100%), 506,0 (40%).

Eksempel 172

25 1-(3-amino-4'-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som Eksempel 169.

30 $^1\text{HNMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,14-8,03 (m, 2H), 7,58-6,74 (m, 11H), 2,47 (s, 3H), MZ (ES+), 466 (M+H) $^+$ (5%); 488,0 (M+Na) $^+$ (100%).

Eksempel 173**1-(3-amino-4'-metoksyfenyl)-3-metyl-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som Eksempel 169.
 $^1\text{HNMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 8,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63-7,31 (m, 7H), 6,89-6,72 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), MS (ES+), 478,1 (M+H)⁺ (25%), 500,0 (M+Na)⁺ (100%).

Eksempel 174**10 1-(3-amino-4'-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Fremstilling av 1-(3-nitro-4-klorfenyl)-5-karboetoksyttetrazol.

- 15 4-Klor-3-nitroanilin (10,36 g, 60 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2 (100 ml). Trietylamin (10 ml, 70 mmol) ble tilsatt etterfulgt av etyloksalylchlorid (6,8 ml, 60 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N_2 i 15 minutter. Det ble fortynnet med CH_2Cl_2 og vasket med vann og saltløsning. CH_2Cl_2 -løsningen ble tørket over MgSO_4 og konsentrert til et lysegult, fast stoff (15,53 g).

- 20 Amidet ovenfor (5,5 g, 20,2 mmol) ble kjørt under tilbakeløp i 4 timer med en løsning av trifenyfosfin (7,87 g, 30 mmol) i 100 ml CCl_4 . (Løsningen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter før amidet ble tilsatt). Reaksjonsblandingen ble avkjølt og utfelningen ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert til et fast stoff. Det ble deretter oppløst i 100 ml
- 25 CH_3CN og ble tilsatt NaN_3 (1,31 g, leq). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N_2 i 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Det faste stoffet ble oppløst i EtOAc og vasket med vann og saltløsning. Det ble tørket over MgSO_4 , konsentrert og kromatografert på silikagel (CH_2Cl_1), som gir 3,19 g av det ønskede produkt.

- 30 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,35 (t, 3h), 4,42 (q, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 8,10 (s, 1h), MS (DCI- NH_3) 315 (M+ NH_4)⁺.

Del B: Fremstilling av 1-(3-nitro-4-klorfenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl]tetrazol.

- 35 2'-*t*-Butylaminosulfonyl-4-amino-[1,1']-bifenyl (1,33 g, 4,37 mmol) oppløst i 40 ml vannfritt CH_2Cl_2 og ble langsomt tilsatt trimetylaluminium (11 ml av en 2,5 løsning i heptan). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N_2 i 15 minutter. Deretter

ble det tilsatt en løsning av materialet fra Del A (1,30 g, 4,37 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ i 18 timer. Reaksjonen ble stoppet omhyggelig med 1N HCl. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltløsning. Den organiske løsningen ble deretter tørket over MgSO₄,
5 konsentrert og kromatografert på silikatel (CH₂Cl₂), som gir 1,5 g av det ønskede produkt MS (ESI) 554,1 (M+H)⁺.

Del C: Fremstilling av 3-(nitro-4-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol.

10

Materialet fra Del B (1,5 g, 2,7 mmol) og trifluoreddiksyre (20 ml) ble omrørt ved værelsestemperatur under N₂ natten over. Trifluoreddiksyre ble fjernet og kromatografert på silikagel (10% EtOAc(CH₂Cl₂), som gir 0,72 g av det ønskede produkt. ¹HNMR (DMSO-d₆)δ: 7,25-8,20 (m, 11H), 8,69 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), MS
15 (ESI) 497.9:499.9 (3:) (M-H)⁺.

Del D: Fremstilling av 1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt.

20

Materialet fra Del C (0,72 g, 1,44 mmol) ble oppløst i EtOAc (30 ml). Det ble tilsatt SnCl₂ 2H₂O (2,59 g, 11,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble satt under tilbakeløp i 1 time og deretter avkjølt til værelsestemperatur. Det ble tilsatt mettet NaHCO₃ til blandingen inntil pH 8,0. Blandingen ble fordelt mellom EtOAc og NaHCO₃-sjikt. EtOAc-sjiktet ble vasket med vann og saltløsning. Det ble tørket over MgSO₄ og
25 konsentrert. Det faste stoffet ble oppløst i CH₃CN/TFA og rensset ved omvendt fase HPLC, som gir 300 mg av det ønskede produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 6,80-8,00 (m, 11H), 11,40 (s, 1H). MS (DCI, NH₃) 470,0 (M+H)⁺.

Eksempel 175

30

1-(3-amino-4'-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt.

Tittelforbindelsen ble fremstilt etter fremgangsmåten i Eksempel 171. .

¹HNMR(DMSO-d₆)δ:6,80-8,40 (m, 10H), 11,70 (s, 1H), MS (ESI) 471,20 (M+H)⁺.

35

Eksempel 176**1-(3-amino-4'-metoksyfenyl)-5--((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol, trifluoreddiksyre**

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt etter fremgangsmåten i Eksempel 174.
¹HNMR(DMSO-d₆)δ:6,80-8,05 (m, 11H), 11,15 (s, 1H), MS (ESI) 466,0 (M+H)⁺.

Eksempel 177**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonylfenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]3-
10 metylpyrazol, trifluoreddiksyre**

- Del A: Etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-pyrazol-karboksylat (2,7 g, 10,58 mmol) ble oppløst i metanol (50 ml). Til denne løsningen ble tilsatt iseddik (2 ml) og 10% palladium-på-karbon (kat.). Reaksjonsblandingen ble hydret (3,4 bar) i 12 timer,
15 filtrert over celite og fordampet til urensset benzylaminsalt. Uten ytterligere rensning ble det urensede aminet overført til karbobenzyloksi-derivatet ved behandling med CBzCl i mettet natriumbikarbonatløsning. Den organiske løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml), tørket over MgSO₄ og fordampet til råproduktet (oppnådd
2,15 g). Oljen ble deretter hydrolysert med LiOH (0,22 g, 5,5 mmol) i vandig THF i 16
20 timer. Reaksjonen ble stoppet med vann (500 ml) og uomsatte produkter ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). Det vandige sjiktet ble omhyggelig surgjort (1N HCl), etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat (2 x 100 ml), tørket (MgSO₄) og fordampet til ren syre (1,23 g); ESI(-ve) 362 (M-H, 100).

- 25 Del B: Vanlig kobling (TBTU, trietylamin i vannfritt THF) av produktet fra Del A med 2-amino-5-(2'-*tert*-butylaminosulfonylfenyl)pyridin ga det ønskede amidderivat som ble dehydret (10% Pd/C, metanol, ballong) natten over. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celite og fordampet til en lysegul olje. Det ønskede produkt ble oppnådd som fargeløse krystaller etter rensning ved vanlige omvendte fasefremgangsmåter. ¹HNMR
30 (DMSO-d₆)δ: 8,35 (d, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,77-7,37 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 463,3 (M+H, 100).

Eksempel 178**1-(3-aminometyl-4'-metylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Del A: Etyl-1-(3-cyano-4-metylfenyl)-3-metyl-5-pyrazol-karboksylat ble fremstilt som fargeløse krystaller etter vanlig kondensasjons-reaksjonsfremgangsmåte som angitt tidligere (3-cyano-4-metylfenyl-hydrazin og etyl-2-(*N*-(metoksy)imino)-4-oksopentanoat i eddiksyre). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 2,40 (s, 3H) 2,37 (s, 3H), 1,27 (t, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse
10 (270 (M+H, 100).

Del B: Vanlig Weinreb-koblingsfremgangsmåte av produktet fra Del A med 1-amino-2'-*tert*-butylaminosulfonyl-bifenyl, ga det ønskede koblede produkt. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,30 (bs, 1H), 8,13 (bd, 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1h), 3,68 (s, 1H), 2,60 (s, 3H),
15 2,40 (s, 3HO), 1,01 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 550 (M+Na, 100).

Del C: Produktet fra Del B ble deretter hydrert ved 3,4 bar i sur metanol som tidligere omtalt. Deretter behandlet med TFA (ufortynnet) og rensset ved vanlige omvendt
20 fasekromatografi, som gir tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,6 (s, 1H), 8,14 (bs, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (bd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 476 (M+H, 100).

25 Eksempel 179**1-(3-amino-4'-fluormetyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen, benzylaminet, ble oppnådd fra 3-cyano-4-fluorfenyl-hydrazin, etter
30 fremgangsmåter som er beskrevet tidligere. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,25 (bs, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)ppm; ESI massespektrum m/z (rel. intensitet) 480 (M+H, 100).

Eksempel 180**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(4'-(*N*-pyrrolidino-karbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyre**

- 5 Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-(*N*-pyrrolidino-karbonyl)fenyl)-aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol.

1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-yl-karboksylysyre (0,5 g, 1,8 mmol) ble koblet med 4-(*N*-pyrrolidinokarbonyl)anilin (0,3 g, 1,8 mmol) etter vanlige betingelser, som gir 0,4 g (56%) av et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,72 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,23 (s, 4H), 3,67 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 1,98 (q, J = 6,23 Hz, 2H), 1,89 (q, J = 6,23 Hz, 2H)ppm; ESI masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 476 (M+Na, 100) 454,1 (M+H).

- 15 Del B: Nitrilen fra Del A (0,4 g, 0,8 mmol) 10% palladium-på-karbon (50 mg) og etanol (20 ml) ble plassert i et Parr-apparat og hydrert 18 timer ved 2,8 bar. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved omvendt fase HPLC og frysetørret, som gir 0,38 g (76%) av tittelaminet. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,91 (s, 1H), 8,23 (brd s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 7,32 Hz, 4H), 1,83 (brd m, 4H)ppm; Analyse beregn. for C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ (TFA)1 (H₂O)0,5: C:51,73, H:4,17, M:12,06, funnet C:51,45, H:3,93, N:11,73.

Eksempel 181

- 25 **1-(3-Etylkarboksyamidinofenyl)-5-[2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol**

Til 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol (88 mg, 0,15 mmol) i DMF (5 ml) ble tilsatt etylklorformat (0,01 ml, 0,17 mmol) og trietylamin (0,05 ml, 0,037 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 72 timer. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket etter hverandre med vann og saltløsning og tørket (MgSO₄). Rensning ved kromatografi på silikagel ved å anvende 3-10% metanol/metylenklorid som elueringsmiddel, ga 27 mg (33%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,62 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (5H, m), 7,37 (d, 1h), 1,20 (t,3H)ppm: HRMS 547.176365 (beregnet), 547.178880 (obs.).

Eksemplene 182 og 183

1-(3-(1'-imino-1'-(*N*-morfolin)metyl)fenyl)-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt og 1-(3-(1'-imino-1'-(*N*-morfolin)metyl)fenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Morfolino-amidinforbindelsen ble fremstilt fra precursor-nitrilen etter vanlig Pinner-reaksjonsfremgangsmåte, med vannfritt morfolin som nukleofil. Vanlig HPLC-rensning ga deretter den ønskede morfolino-amidin-forbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO)δ: 11,39 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,09 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,81 (brd, 2H), 3,74 (brd, 2H), 3,63 (brd, 2H), 3,37 (brd, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 603.2 (M+H, 100).

Del B: Fjernelse av *tert*-butylgruppen ble deretter utført ved å oppvarme produktet fra Del A i TFA, etterfulgt av vanlig HPLC-rensningsfremgangsmåte, ga den ønskede morfolino-amidinforbindelser som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO)δ: 11,38 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 5H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,81 (brd, 2H), 3,74 (brd, 2H), 3,62 (brd, 2H), 3,37 (brd, 2H), 2,31 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z rel. intensitet) 547.0 (M+H, 100), HRMS for C₂₆H₂₇N₈O₄S, 547.187599 (bereg.), 547.186294 (obs.)

Eksempel 184

1-(3-*N*-[(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyloksykarbonyl]amidino]-fenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol

Del A: Til 4-hydroksymetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on (0,277 g, 1,75 mmol) (Alpegiano, M. *et al.*, *Syn. Com.* **1992**, 22 (9), 1277) i kloroform (5 ml) ved 0°C ble tilsatt pyridin (0,15 ml) og 4-nitrofenyl-kloroformat (0,387 g, 1,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, saltløsning og tørket (Na₂SO₄). Det urensede dioksolonet ble anvendt i neste trinn.

Del B: Til 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol (80 mg, 0,14 mmol) i DMF (1 ml) ble tilsatt dioksolonet fra Del A og

trietylamin (0,038 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann og tørket (MgSO₄). Rensning ved kromatografi på silikagel ved å anvende 3-5% metanol i metylenklorid, ga 47 mg (55%) av tittelforbindelsen, dioksolonet. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)ppm; HRMS 631.161109 (bereg.) 631.160927 (obs.).

Eksempel 185

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

Tittelforbindelsen ble fremstilt etter den tidligere omtalte metoden ved å anvende 2-pyridin-hydrazin•HCl. LRMS (M+H)⁺ m/z 452.

Eksempel 186

1-(6-Brompyridin-2-yl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Ved å anvende den tidligere angitte metode ble oppnådd etyl-3-metyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazolkarboksylat. Denne forbindelsen ble deretter behandlet med *N*-bromsuccinamid etter den følgende fremgangsmåte.

En blanding av 3-metyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazolkarboksylsyre (7,0483 mmol, 1,63 g) og *N*-bromsuccinimid (2,51 g, 2,0 eq.) i karbontetraklorid (40 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celite for å fjerne fast forurensning og vasket med karbontetraklorid (30 ml). Filtratet ble fordampet og renset ved flash-kromatografi på en silikagel-kolonne (200 g) eluert med 3:1 heksan/etylacetat, som gir 0,258 g ren 3-metyl-1-(6-brompyridin-2-yl)-1H-pyrazolkarboksylsyre (12%).

Deretter ble, ved å følge de tidligere beskrevne fremgangsmåter, syrekloridet av 3-metyl-1-(6-brompyridin-2-yl)-1H-pyrazolkarboksylsyren koblet med 3-fluor-4-(2-*N*-*t*-buytilsulfonamid)fenyl)anilin og *t*-butyl-beskyttende grupper ble fjernet ved å kjøre trifluoreddiksyre under tilbakeløp, og får tittelforbindelsen LRMS (M+H)⁺ m/z: 530.

Eksempel 187**1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt etter den samme fremgangsmåten som beskrevet i Eksempel 174. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,90 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,89 (bs, 2H). Høyresolusjons massespektrumanalyse: beregn. 504.1412, funnet 504.0411.

10 Eksempel 188**1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(4'-(1-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

- Tittelforbindelsen ble fremstilt etter den samme fremgangsmåten som beskrevet i Eksempel 174. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 1,26 (bs, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,4 og 2,6 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85 (m, 4H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 430.0 (M+H)⁺, (M+Na)⁺.

20 Eksempel 189**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 1-(3-cyanofenyl)-5-[2'-(*t*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol fremstilt som vist i Del B i Eksempel 24 (0,20 g, 0,40 mmol) ble oppløst i 10 ml EtOAc og 10 ml EtOH. Det ble tilsatt TFA (1 ml) og palladium-på-karbon (10%). Blandingen ble hydrert ved 2,1 bar i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celite og vasket med EtOAc. Filtratet ble konsentrert til en brun olje. Den ble oppløst i 5 ml TFA og kjørt under tilbakeløp under N₂ i 30 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo* og det resulterende materiale ble rensert ved omvendt fase HPLC, som gir 59,8 mg av tittelforbindelsen med 98% renhet. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,54 (s, 1H), 8,25 (bs, 3H), 8,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,18 (bs, 2H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 450,2 (M+H, 100)⁺.

Eksempel 190**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt etter den samme fremgangsmåten som beskrevet i Eksempel 189. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,28 (s, 1H), 8,23 (bs, 3H), 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 467.9, (M+H, 100)⁺.

10

Eksempel 191**1-(3-aminometylfenyl)-5-[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol, trifluoreddiksyresalt**

15 Del A: En løsning av 3-amino-benzonitril (6,3 g, 53,4 mmol) i etyl-alkohol (50 ml) ble behandlet med *n*-butyl-glyoksylat (7,0 g, 53,8 mmol). Etter omrøring i 18 timer ved værelsestemperatur, ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, Resten ble rensset ved flash-kromatografi (heksan/etylacetat, 1:1), og man får et amin (4,0 g, 38%) som en fargeløs olje. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 232 (M+H, 20 100).

Del B: Til løsningen av iminet fra Del A (1,6 g, 6,9 mmol) i metyl-alkohol (10 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (1,9 g, 13,9 mmol) og tosylmetylisocyanat (2,3 g, 11,8 mmol). Løsningen ble omrørt i 1 time ved værelsestemperatur, deretter ble løsningsmidlet 25 fjernet under redusert trykk, Resten ble behandlet med mettet natriumkloridløsning, og blandingen ble ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstraktet ble konsentrert og triturerert med metylalkohol. Utfelningen ble tatt vare på og tørket, som gir det ønskede metyl-1-(3-cyanofenyl)-imidazol-5-karboksylat (1,5 g, 94%). ESI masse- spektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 227 (M+H, 100).

30

Del C: En løsning av (2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin (3,5 mmol) i metylenklorid (3 ml) ble dråpevis behandlet med AlMe₃ (2M heksan, 1,8 ml, 3,5 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 0,5 timer ved værelsestemperatur, ble deretter behandlet med produktet fra Del B (0,16 g, 0,7 mmol) og ble omrørt i 18 timer. 35 Omsetningen ble omhyggelig stoppet med 10% HCl, ekstrahert med metylen-klorid, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Rensning ved flash-kromatografi (metanol/-metylenklorid, 1:9), ga den koblede amidforbindelsen (0,22 g, 28%). ESI masse-

spektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 500 (M⁺, 100). Reduksjon av benzonitrilen til benzylamin etterfulgt av vanlig HPLC-rensningsfremgangsmåter etter metoder som er omtalt tidligere, ga ren tittelforbindelse som fargeløse krystaller. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,61 (bs, 1H), 8,14 (bs, 1H), 8,09 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 12H), 7,40 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 448.2 (M+H, 100).

Eksempel 192

**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]imidazol, trifluoreddiksyresalt**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på lignende måte som Eksempel 197.

¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,57 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 12H), 7,40 (m, 3H), 4,22 (s, 2HO), 2,72 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 447 (M+H, 100).

Eksempel 193

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol, trifluoreddiksyresalt

Benzonitrilen oppnådd i Del C i Eksempel 197 ble underkastet Pinner-amidin-fremgangsmåten og ytterligere rensset etter fremgangsmåter som tidligere er beskrevet, og får tittelforbindelsen og fargeløse krystaller. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): ¹HNMR(CD₃OD)δ: 8,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 461.2 (M+H, 100).

Eksempel 194

1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av etyl-1-[3-(*N*-*t*-butoksykarbonyl-aminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylat.

Til løsning av 1,52 g (5,14 mmol) og etyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-metyl-pyrazolkarboksylat-hydroklorid i 10 ml THF under N₂ ble tilsatt 1,49 g (14,7 mmol)

trietylamin og 1,35 g (6,17 mmol) di-*t*-butyl-dikarbonat. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Det ble tilsatt vann (25 ml) og blandingen ble ekstrahert tre ganger med 25 ml eter. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet ble fordampet, som gir det ønskede produkt (1,85 g, 74%) som et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,34 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,87 (b s, 1H), 4,37 (d, J = 7, 2H), 4,22 (q, J = 7,2H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, 9H), 1,24 (t, J = 7,3H).

Del B: Fremstilling av etyl-1-[3-(*N-t*-butoksykarbonyl-*N*-metylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylat.

Til en løsning av 1,85 g (5,15 mmol) etyl-1-[3-(*N-t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylat i 10 ml THF under N₂ ble tilsatt 0,15 g (5,88 mol) 95% natriumhydrid. Etter 1 time opphørte gassutviklingen og det ble tilsatt 0,83 g (5,88 mol) metyljodid. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Det ble tilsatt vann (25 ml) og blandingen ble ekstrahert tre ganger med 25 ml i eter. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet fordampet og deretter kromatografert med 20% EtOAc/heksaner på silisiumoksid, som gir det ønskede produkt (0,52 g, 27%) som et hvitt, fast stoff. En ytterligere mengde på 0,83 g av ikke-metylert utgangsmateriale ble også isolert. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,47 (b s, 2H), 4,22 (q, J = 7, 2H), 2,83 (b m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (b s, 9H), 1,23 (t, J = 7, 3H).

Del C: Fremstilling av 1-[3-(*N-t*-butoksykarbonyl-*N*-metylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylatsyre.

Til en løsning av 0,52 g (1,39 mmol) etyl-1-[3-(*N-t*-butoksykarbonyl-*N*-metylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylat i 5 ml THF ble tilsatt 1,4 ml (1,4 mmol) av 1M vandig litiumhydroksid. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 6 timer. Det ble tilsatt vann (10 ml) og blandingen ble ekstrahert to ganger med 25 ml eter. Det vandige sjiktet ble surgjort med 1N HCl til pH 4 og ekstrahert tre ganger med 25 ml eter. De sammenslåtte organiske sjikt fra det andre settet av ekstraksjoner ble tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet fordampet, som gir det ønskede produkt (0,35 g, 74%) som et hvitt stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,38 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (b s, 2H), 2,83 (b m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (b s, 9H).

Del D: Fremstilling av 1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyl)pyrazolkarboksamid, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-[3-(*N*-*t*-butoksykarbonyl-*N*-metylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazol-
5 karboksylsyre (0,176 g, 0,509 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt 10 µl DMF og oksalyklorid (97 mg, 0,763 mmol). Løsningen ble omrørt i 1,5 timer under Ar og løsningsmidlet ble deretter fordampet under høyvakuum. Det resulterende faste stoffet ble oppløst igjen i 10 ml og ble tilsatt trietylamin (0,15 g, 1,53 mmol) og 2'-(*t*-butylaminosulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifenyl (0,172 g, 0,534 mmol). Etter omrøring i 16 timer
10 under Ar, ble reaksjonsblandingen tilsatt vann og ekstrahert med etylacetat. Løsningsmidlet ble fordampet og blandingen ble oppløst i 5 ml TFA. Denne løsningen ble oppvarmet til 50°C i 4 timer, avkjølt til værelsestemperatur og løsningsmidlet fordampet. Urenset benzylamin ble rensset ved HPLC (C18 omvendt fase) og eluert med 0,5% TFA i H₂O/CH₃CN som gir 60 mg (19%) av det ønskede salt.
15 ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 8,75 (br s, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,63-7,15 (m, 10H), 6,94 (s, 1H), 4,15 (b t, J = 6, 2H), 2,54 (t, J = 5, 2H), 2,45 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 494.1 (M+H, 100).

Eksempel 195

20 **1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Til en løsning av 1-[3-(*N*-*t*-butoksykarbonyl-*N*-metylaminometyl)fenyl]-3-metylpyrazolkarboksylsyre (0,176 g, 0,509 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt 10 µl DMF
25 og oksalyklorid (97 mg, 0,763 mmol). Løsningen ble omrørt i 1,5 timer under Ar og deretter ble løsningsmidlet fordampet under høyvakuum. Det resulterende faste stoff ble oppløst igjen i 10 ml og ble tilsatt trietylamin (0,15 g, 1,53 mmol) og 2'- (metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifenyl (0,172 g, 0,534 mmol). Etter omrøring i 16 timer under Ar, ble reaksjonsblandingen tilsatt til vann og ekstrahert med etylacetat.
30 Løsningsmidlet ble fordampet og blandingen ble oppløst i 5 ml TFA. Denne løsningen ble oppvarmet til 50°C i 4 timer, avkjølt i værelsestemperatur og løsningsmidlet ble fordampet. Urenset benzylamin ble rensset ved HPLC (C18 omvendt fase) og eluert med 0,5% TFA i H₂O/CH₃CN, som gir 140 mg (45%) av det ønskede salt. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 8,76 (br s, 2H), 8,06 (dd, J = 8, 1, 1H), 7,77-7,61 (m, 4H), 7,52-7,31 (m, 5H), 7,19
35 (dd, J = 8, 1,5, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,17 (b t, J = 6, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,54 (t, J = 5, 2H), 2,29 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 492.2 (M+H).

Eksempel 196**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-metoksy-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt.**

5 Del A: Til 1-(3-cyanofenyl)-4-metoksy-3-trifluormetylpyrazol-karboksylysyre (0,69 g, 2,2 mmol) ble tilsatt CH₂Cl₂ (15 ml), oksalyklorid (0,27 ml, 3,1 mmol) og tre dråper DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Løsningsmidlene ble fjernet og tilsatt ytterligere CH₂Cl₂, (15 ml), 4-brom-anilin (0,38 g, 2,2 mmol) og DMAP (0,68 g, 5,5 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer. Ble fortynnet med CH₂Cl₂,
10 etterfulgt av vasking etter hverandre med 1N HCl, mettet NaHCO₃, saltløsning, tørking (MgSO₄) og rekrySTALLISERING med CO₂Cl₂/heksaner, ga 0,5 g (48%) rent produkt og 0,43 g fra filtratet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,90 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,46 (s, 4H), 4,15 (s, 3H)ppm; ESI masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet), 484-484 (M+H, 100).

15

Del B: Til bromforbindelsen (0,4 g, 0,86 mmol) fra Del A ble tilsatt 2-tiometyl-fenylboronesyre (0,18 g, 1,1 mmol), 2M Na₂CO₃ (1 ml), toluen (15 ml) og etanol (15 ml). Blandingen ble avgasset og ble tilsatt tetrakistriphenylfosfin-palladium(0) (40 mg) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Reak-sjonsblandingen ble avkjølt, filtrert, konsentrert og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Forbindelsen ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med (4:1) heksaner/etylacetat, som gir 0,195 g (46%) gult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,95 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)ppm.

25

Del C: Til produktet (0,19 g, 0,37 mmol) av Del B i CH₂Cl₂ (15 ml), avkjølt til 0°C, ble tilsatt m-klorperbenzoesyre (0,33 g, 1,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, natriumbisulfittløsning, NaHCO₃ og tørket (MgSO₄). Forbindelsen ble rensset ved
30 kromatografi på silikagel og eluering med (1:1) heksaner/etylacetat, som gir 0,192 g (95%) som et gult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,02 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); ESI massespektrum-analyse m/z (rel. intensitet); 563 (M+Na, 100).

35

Del D: Produktet i Del C ble hydrert i EtOH/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga

tittelforbindelsen 0,16 g, (69,6%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,1 (s, 1H), 8,25 (brd s, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s+d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,69 (s+d, J = 7,32 Hz, 3H), 7,60 (s+m, 3H), 7,41 (m, 3H), 4,15 (brd s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H)ppm; HRMS 545.147037 (beregnet), 545.146284 (obs.): Elementær analyse beregnet for C₂₆H₂₃F₃N₄O₄S(TFA)(H₂O)_{1,3}: C:49,31, H:3,93, N:8,22, funnet C:49,46, H:3,62, N:8,09.

Eksempel 197

1-(3-aminometylphenyl)-5-[2-fluor-4-(*N*-pyrrolidinokarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]- 3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Til 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-karboksylysyre (0,29 g, 1,0 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble tilsatt oksalyklorid (0,135 ml, 1,6 mmol) og noen dråper DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer og ble deretter konsentrert. Til syrekloridet ble tilsatt ytterligere CH₂Cl₂ (40 ml), 2-trifluor-4-(*N*-pyrrolidinokarbonyl)anilin (0,22 g, 1 mmol) og DMAP (0,32 g, 2,6 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket etter hverandre med 1N HCl, NaHCO₃ og tørket (MgSO₄).

Forbindelsen ble rensset ved kromatografi på silikagel ved eluering med (1:1,5) heksaner/etylacetat, som gir 0,345 g (71%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,03 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,63 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,67 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,02 (q, J = 6,22 Hz, 2H), 1,92 (q, J = 6,22 Hz, 2H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 472.1 (M+H)⁺, 494 (M+Ha)⁺.

Del B: Produktet i Del A ble hydrert i EtOH/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring ga 0,34 g (80%) produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,72 (m+d, J = 8,06 Hz, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 1,84, 11,36 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,06, 1,83 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 5,86 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z; 476.2 (M+H)⁺. Elementæranalyse beregnet for C₂₃H₂₁F₄N₅O₂ (TFA)(H₂O)_{0,5}: C:50,17, H:3,87, N:11,70, funnet C:50,05, H:3,87, N:11,43.

Eksempel 198**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Del A: 1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-karboksylysyre og 3-fluor-4-(N-karbonylpyrrolidino)anilin ble koblet via syrekloridet som i det foregående eksempel i 91% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 10,01 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,84, 10,99 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,83, 8,05 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,00 (q, J = 6,59 Hz, 2H), 1,94
10 (q, J = 6,59 Hz, 2H)ppm; massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 472.1 (M+H)⁺, 494 (M+Na)⁺.

Del B: Produktet i Del A ble hydrert i EtOA/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga
15 0,38% g (84% produkt). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,07 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 4,16 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H)ppm; HRMS 476.170963 (bereg.), 476.171044 (obs.); elementæranalyse beregn. for C₂₃H₂₁F₄N₅O₂ (TFA) (H₂O)0,5: C:50,17, H:3,87, N:11,70, funnet C:50,17, H:3,85, N:11,48.

20

Eksempel 199**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

25 1-(3-Cyanofenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol (syntese som tidligere beskrevet) ble hydrert i EtOA/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring ga tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,92 (s, 1H), 8,24 (bd s, 2H), 8,10 (J = 7,69 Hz, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (s+d, J = 8,79 hz, 3H), 4,17 (q, J = 5,12 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H)ppm; HRMS 515.136472 (bereg.), 515.137193 (obs.).
30

Eksempel 200**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

35

Del A: 1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-karboksylysyre og 1-(2'-tert-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-3-fluorbifenyl)anilin ble koblet via syrekloridet vist i tidligere

eksempler i 76% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,31 (t, J = 8,43 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,83, 11,72 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,07 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 607.9 (M+Na, 100).

Del B: Produktet i Del A ble oppvarmet under tilbakeløp i TFA i 30 minutter og ble deretter hydrogenert i EtOH/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer og deretter med platina (II)-oksid-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer.

10 Rensning ved omvendt fase i HPLC og frysetørring ga 0,16 g (44%) produkt.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,71 (s, 1H), 8,24 (bd s, 2H), 8,05 (dd, J = 1,47, 6,96 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (m, 6H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 5,49 Hz, 2H)ppm; ESMS 534.1 (M+H):elementæranalyse beregn. for C₂₄H₁₉F₄N₅O₃S(TFA)1.1 (H₂O) 0,6; C:46,99, H:3,21, N:10,46, funnet C:47,06, H:2,86, N:10,37.

Eksemplene 201 og 202

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)-[1,6-dihydro]pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt og 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

1-(3-Cyanofenyl)-5-[(5-(2'-*tert*-butylaminosulfonylfenyl-4-yl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluor-metyl-pyrazol (0,3 g, 0,5 mmol) (syntese som tidligere beskrevet) ble hydrert i etanol/eddiksyre i 24 timer, 2,8 bar, først med 10% palladium-på-karbon og deretter med tilsatt platina(II)-oksid. Reaksjonsblandingen ble filtrert, konsentrert og oppvarmet under tilbakeløp i TFA i 30 minutter. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring ga små mengder av to produkter. Dihydro-forbindelsen var det første produktet som ble oppnådd (64,5 mg). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,76 (s, 1h), 9,10 (s, 1H), 8,22 (brd, 2H), 7,95 (dd, J = 1,10, 7,69 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 1,46, 7,32 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,10 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,86 Hz, 2H)ppm; HRMS 520.137869 (bereg.); 520.138256 (obs.); elementæranalyse beregn. for C₂₂H₂₀F₃N₇O₃S(TFA)2: C:41,77, H:2,97, N:13,12, funnet C:41,98, H:3,02, N:12,97. Det andre produktet var pyrimidylanalogen.

¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,61 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,24 (brd, 2H), 8,08 (dd, J = 2,20, 6,95 Hz, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,60 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 4,16 (m, 2H); HRMS 518.122219 (bereg.); 518.122803 (obs.); elementæranalyse beregn. for

$C_{22}H_{18}F_3N_7O_3S(TFA)_{1,3} (H_2O)$ C:43,79, H:3,03, N:14,53, funnet C:43,92, H:2,99, N:14,37.

Eksempel 203

5 1-[3-(2'-etylaminofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Til 1-(3-cyanofenyl)-5-hydroksymetyl-3-trifluormetyl-pyrazol (1,8 g, 6,7 mmol) i DMF (12 ml) ble tilsatt *tert*-butyldimetylsilylchlorid (1g, 7,1 mmol) og imidazol (0,94 g, 10 13,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer, og ble deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Ekstraksjon med etylacetat, tørking ($MgSO_4$) og rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (4:1) heksaner/etylacetat, gir 1,88 g (73%).

Del B: Til produktet i Del A (0,4 g, 1,0 mmol) i THF (15 ml) ved 0°C ble tilsatt 15 metylmagnesiumklorid (0,9 ml, 2,6 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etter avkjøling til 0°C ble tilsatt metanol (25 ml) og deretter natriumborhydrid (0,2 g, 5 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Omsetningen ble stoppet med vann, filtrert og konsentrert. Resten ble ekstrahert i etylacetat og tørket ($MgSO_4$). Den urensede oljen ble oppløst i CH_2Cl_2 , avkjølt til 0°C 20 og ble tilsatt di-*tert*-butylkarbammat (0,23 g, 1,1 mmol) og trietylamin (0,15 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, deretter vasket med mettet ammoniumklorid, saltløsning og tørket ($MgSO_4$). Urenset materiale ble oppløst i THF (1,46 ml) og ble tilsatt tetrabutylammoniumfluorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og ble deretter konsentrert. Resten ble oppløst i CH_2Cl_2 og vasket med vann, saltløsning og 25 tørket ($MgSO_4$). Rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (2:1) heksaner/etylacetat ga 0,187 g (47%). 1H NMR($CDCl_3$) δ : 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,92 (bd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 2,91 (bd, 1H), 1,49 (d, $J = 6,96$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H)ppm; MS ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 407.8 ($M+Na$, 100).

30 Del C: Til produktet i Del B (0,17 g, 0,44 mmol) i acetonitril (5 ml) ved 0°C ble tilsatt noen få krystaller av rutenium (III)-klorid og vandig løsning av natriumperiodinat (0,2 g, 0,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, deretter filtrert og konsentrert. Den vandige resten ble ekstrahert med etylacetat og tørket ($MgSO_4$). ESI 35 (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 398 ($M-H$, 100).

Del D: Til produktet i Del C (0,17 g, 0,4 mmol) og 4-bromanilin (0,073 g, 0,4 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble tilsatt 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,11 g, 0,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, deretter vasket med vann, saltløsning og tørket (MgSO₄). Filtrering gjennom en plugg av silikagel ved eluering med (1:1) heksaner/etylacetat ga 0,84 g av et hvitt skum. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 575:577 (M+Na)⁺.

Del E: Produktet i Del D (0,14 g, 0,26 mmol) ble koblet til 2-*tert*-butylsulfonamid-fenylboronsyre etter vanlig Suzuki-fremgangsmåte. Råproduktet fra denne omsetningen ble oppvarmet til tilbakelep i TFA i 20 minutter. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring ga 77 mg produkt (46%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,86 (s, 1H), 8,32 (brd, 2H), 8,04 (dd, J = 7,69, 1,42 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,67 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9, 1,32 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,96 Hz, 3H)ppm; HRMS 530.147371 (beregnet.), 530.148939 (obs.); elementæranalyse beregnet for C₂₅H₂₂F₃N₅O₃S(TFA)1.1: C:49,88, H:3,55, N:10,69, funnet C:49,49, H:3,49, N:10,60.

Eksempel 204

1-[3-(1-(*N*-morfolino)imino)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Til 1-(3-cyanofenyl)-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol (0,23 g, 0,39 mmol) i (2:1) CHCl₃/MeOH (30 ml) ved 0°C ble boblet HCl-gass i 15 minutter. Kolben ble lukket og plassert i kjøleskap i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og tilsatt morfolin (0,2 ml) og ny metanol. Reaksjonsblandingen ble stoppet med en propp og omrørt i 48 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og resten ble oppvarmet under tilbakelep i TFA i 15 minutter. Rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring ga 0,146 g produkt (51%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,70 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,96, 2,20 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,52 Hz, 1H), 3,81 (bs, 2H), 3,74 (bd s, 2H), 3,56 (bd s, 2H), 3,32 (bd s, 2H)ppm; ESMS 616.9 (M+H). Elementæranalyse beregnet for C₂₈H₂₄F₄N₆O₄S(TFA) 1.1 (H₂O)1.2: C:47,50, C:47,50, H:3,63, N:11.01, funnet C:47,39, H:3,28, N:10.69.

Eksempel 205**1-(3-aminometylfenyl)-5-[2-(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-1-hydroksyetyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: Til 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksylsyre (1 g, 3,6 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble tilsatt oksalyklorid (0,4 mg, 4,9 mmol) og noen dråper med DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet *in vacuo*. I en separat kolbe ble dibrom-etan (0,1 ml) tilsatt til aktivert Zn (0,35 g, 5,3 mmol) i THF (5 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 5 minutter,
- 10 deretter avkjølt til 0°C og ble langsomt tilsatt 4-brom-benzylbromid (1,1 g, 4,3 mmol) i THF (5 ml) i løpet av 0,5 timer. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i 3 timer, ble deretter innført ved hjelp av en kanyle i en blanding av CuCN (0,38 g, 4,3 mmol), LiCl (0,36 g, 8,5 mmol) og THF (10 ml) ved -78°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -20°C i 5 minutter, og ble deretter avkjølt igjen til -78°C. Det faste syrekloridet ble
- 15 suspendert i THF (20 ml) og tilsatt til den kalde blandingen ovenfor. Reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til værelsestemperatur, ble deretter filtrert og konsentrert. Rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (2:1) heksaner/etylacetat, ga 0,55 g (37%) hvitt skum. MS (ESI) *m/z* = 433.9-432 (M-H)⁺.
- 20 Del B: Produktet fra Del A (0,53 g, 1,2 mmol) ble koblet ved vanlige Suzuki-fremgangsmåter til 2-*tert*-butylaminosulfonyl-fenylboronsyre (0,39 g, 1,7 mmol). Rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (4:1) heksaner/etylacetat, ga 0,32 g (46%) av keto-nitrilkoblet produkt. MS (ESI) *m/z* = 565 (M-H)⁺.
- 25 Del C: Til produktet fra Del B (0,05 g, 0,08 mmol) ble tilsatt CH₂Cl₂ (10 ml) og tetra-*N*-butylammoniumborhydrid (0,08 g, 0,31 mmol) og blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og erstattet med 10% HCl og oppvarmet under tilbaketilbake i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, ekstrahert med dietyleter, gjort basisk med 50% NaOH, ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄).
- 30 Dietyletersjiktet inneholdt *tert*-butyl-beskyttet mellomprodukt. Eteren ble konsentrert og resten oppvarmet i TFA i 15 minutter. Alt produkt ble slått sammen og renses ved omvendt fase HPLC og frysetørring, og 0,01 g av produktet (18%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,23 (brd, 2H), 8,03 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,28 (s+d, *J* = 7,69 Hz, 3H), 7,18 (s, 2H), 7,11 (s+d, *J* = 6,59 Hz, 3H), 5,83 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,15 (m,
- 35 2H), 3,09 (d, *J* = 6,60 Hz, 2H)ppm; HRMS 517.152122 (bereg.), 517.152222(obs.).

Eksempel 206**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Del A: Til 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksylysyre (1 g, 3,6 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble tilsatt oksalyklorid (0,43 ml, 4,9 mmol) og noen dråper av DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, deretter ble løsningsmidlet fjernet *in vacuo*. Ny CH₂Cl₂ (40 ml) ble tilsatt etterfulgt av 4-brom-2-fluoranilin (0,68 g, 3,6 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (1,09 g, 8,9 mmol). Etter omrøring i 18 timer, ble reaksjons-
10 blandingen vasket med 1N HCl, mettet NaHCO₃, tørket (Na₂SO₄), filtrert, konsentrert, som gir 1,50 g urensset bromid. ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 450.8-452.8 (M-H, 100).

Del B: Bromidet fra Del A (0,5 g, 1,1 mmol), 2-tiometylfenylboronsyre (0,26 g, 1,5
15 mmol) og 2M Na₂CO₂ (2 ml) ble slått sammen i (1:1) etanol/toluen (20 ml) og avgasset ved å boble nitrogen gjennom i 30 minutter. Det ble tilsatt tetrakis-trifenylfosfin-palladium(0) (50 mg), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, konsentrert, ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄). Det koblete produkt ble rensset gjennom en propp av silikagel ved å anvende
20 (1:1) heksan/etylacetat som elueringsmiddel og ble anvendt i neste trinn. Tiometylforbindelsen ble oppløst i CH₂Cl₂ (50 ml), avkjølt til 0°C og ble tilsatt MCPBA (0,67 g, 2,2 mmol). Omsetningen ble omrørt i 48 timer, ble deretter vasket etter hverandre med vandig natriumbisulfitt, saltløsning og tørket (MgSO₄). Sulfonet ble rensset gjennom en propp av silikagel ved å anvende (1:1) heksan/etylacetat som elueringsmiddel, som gir
25 1,34 g. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,25 (t, 1H), 7,90-7,15 (m, 12H), 2,39 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z 550.7 (M+Na)⁺, 526.7 (M-H)⁺.

Del C: Produktet fra Del B (0,34 g, 0,6 mmol) ble hydrert i (1:2)metanol(etanol (70 ml) og TFA (1 ml) med 105 palladium-på-karbon-katalysator ved 3,4 bar i 24 timer.
30 Rensning ved omvendt fast HPLC og frysetørring, ga 0,21 g (50%) produkt.
¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,75 (s, 1H), 8,23 (m, 3H), 8,11 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 6,96, 1,47 Hz, 1H), 7,81 (m, 8H), 7,26 (dd, J = 1,47, 8,06 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 5,49 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z 532.9 (M+H, 100); elementæranalyse beregn. for C₂₅H₂₀F₄N₄O₃S(TFA)1.1; C:49,65, H:3,23, N:8,52, funnet
35 C:49,73, H:2,98, N:8,40.

Eksempel 207**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-metylsulfonyl-fenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: 1-(3-Cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-karboksyl-5-syre (2,2, 7,8 mmol) ble oppvarmet under tilbakesløp i metanol som inneholder konsentrert svovelsyre (1 ml) i 48 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og resten ble oppløst i etylacetat, vasket med NaHCO₃ (mettet), saltløsning og tørket (MgSO₄). Esteren ble hydrert i MeOH/TFA med 10% palladium-på-karbon-katalysator ved 2,8 bar i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble
- 10 filtrert og konsentrert. Resten ble suspendert i CH₂Cl₂, avkjølt til 0°C og ble tilsatt 1N NaOH (35 ml) og benzyklorformat (1,2 ml, 8,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, ble deretter adskilt og den organiske løsningen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble oppløst i MeOH, avkjølt til 0°C og ble tilsatt en løsning av LiOH (0,5 g, 11,8 mmol) i vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer.
- 15 Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble surgjort og ekstrahert med etylacetat og tørket (MgSO₄), som gir 1,83 g (57%) av et hvitt, fast stoff. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 417.9 (M-H, 100).

- Del B: Syren fra Del A (0,46 g, 1,1 mmol) ble koblet med 2-amino-5-(2'-metyl-sulfonylfenyl)pyrimidin (0,31 g, 1,1 mmol) ved vanlig syrekloridfremgangsmåte, som
- 20 gir 0,3 g (42%) av karbobenzyloksi-beskyttet mellomprodukt. Mellomproduktet ble oppvarmet under tilbakesløp i TFA i 45 minutter og rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga 0,16 g (totalt 23%) produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,65 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,24 (bd, 2H), 8,15 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,58 (s+m, 3H), 7,54 (d,
- 25 J = 7,32 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 5,49 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H)ppm; HRMS 517.126970 (beregnet), 517.125600 (obs.); elementæranalyse beregnet for C₂₃H₁₉F₃N₆O₃S(TFA)1.2: C:46,70, H:3,12, N:12,86, funnet C:46,78, H:3,04, N:12,56.

Eksempel 208

- 30 **1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- Nitrilen fremstilt som i Eksempel 206 ble underkastet vanlige Pinner-reaksjonsbetingelser og rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga 0,067 g (27%) av
- 35 det ønskede tittelproduktet. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,74 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 8,11 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H),

7,44 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 2,94 (s, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 546 (M+H, 100).

Eksempel 209

5 **1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Nitrilen fremstilt i Eksempel 207 ble underkastet vanlige Pinner-reaksjonsbetingelser og rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga 0,042 g, (25%) produkt, HRMS
10 547.117549 (beregnet), 547.117400 (obs.).

Eksempel 210

15 **1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylmetyl]-3-trifluormetyl-pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

Del A: Til *N*-karbobenzyloksi-beskyttet karboksylsyre (5 g, 11,9 mmol) (omtalt i Eksempel 207) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble tilsatt oksalyklorid (1,5 ml, 16,7 mmol) og DMF (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer, deretter ble løsningsmidlene fjernet og det resulterende gule, faste stoffet ble satt til side. I en separat kolbe ble
20 dibrometan (0,3 ml) tilsatt til aktivert Zn (1,87 g, 28 mmol) i THF (30 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 minutter. Ble deretter avkjølt til 0°C og 4-brombenzylbromid (5,96 g, 24,9 mmol) i THF (45 ml) ble langsomt tilsatt i løpet av 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i 3 timer, og ble deretter innført ved hjelp av en kanyle til en blanding av CuCN (2,24 g, 25 mmol), Li Cl (1,52 g, 36 mmol)
25 og THF (15 ml) ved -78°C. Reaksjonen ble oppvarmet til -20°C i 5 minutter, og deretter avkjølt igjen til -78°C. Det faste syrekloridet ble suspendert i THF (50 ml) og tilsatt til den kalde blandingen ovenfor. Reaksjonsblandingen ble holdt ved -78°C i 1 time, 0°C i 1 time, og deretter ved 20°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble stoppet med mettet NH₄Cl, filtrert og ekstrahert med etylacetat. Det vandige sjiktet ble omhyggelig
30 surgjort, ekstrahert med etylacetat og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket (Na₂SO₄). Rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (1:1) heksaner/ Etylacetat og rekrySTALLISERING (CH₂Cl₂/heksaner), ga 2,8 g av rent produkt og 2,5 g noe urent produkt fra filtratet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (m, 8H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H),
35 4,09 (s, 2H), 3,11 (AB, $J = 13,5, 46,9$ Hz, 2H)ppm; ESI (-ve)massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 569.7-571.6 (M-H)⁺.

Del B: Produktet i Del A (0,5 g, 0,88 mmol) ble koblet ved vanlige Suzuki-fremgangsmåte med 2-*tert*-butylaminosulfonylfenyl-boronsyre (0,3 g, 1,1 mmol). Rensning ved kromatografi på silikagel og eluering med (2:1) heksaner/etylacetat ga 0,36 g koblet produkt. Fjernelse av beskyttelsesgruppen i kokende TFA (20 minutter), og rensning ved omvendt fase HPLC og frysetørring, ga 0,2 g (64%) produkt. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,16 (m, 3H), 8,13 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 514.8 (M+H, 100); elementæranalyse beregn. for C₂₅H₂₁F₃N₄O₃S(TFA)1.3: C:50,02, H:3,39, N:8,45, funnet C:50,10, H:3,35, N:8,39.

10

Eksempel 211

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonylmetyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Pyrazol (1 g, 3,92 mmol) oppnådd i Del B i Eksempel 10 ble oppløst i CCl₄, deretter ble tilsatt NBS (1,1 g, 6,27 mmol) og benzoylperoksid (0,038 g, 0,5 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Etter fjernelse av løsningsmidlet, ble tilsatt 50 ml vann, og deretter ekstrahert med EtOAc, vasket det organiske sjiktet med saltløsning og tørket over MgSO₄. Filtrering og konsentrering av filtratet *in vacuo* ble etterfulgt av rensning ved anvendelse av flash-kromatografi (2:3/Heksan:Metylenklorid), som gir 0,55 g av det ønskede brommetylproduktet som et lysegult, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,77-7,69 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,69, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32 (q, J = 6,95, 2H), 1,33 (t, J = 6,96, 3H)ppm; Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 334.0 (97) og 336.0 (1009).

25

Del B: Til produktet i Del A (0,55 g, 1,65 mmol) i DMF ble tilsatt KSM_e (0,16 g, 1,81 mmol). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp natten over. Omsetningen ble stoppet med vann (100 ml) og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning og tørket over MgSO₄. Filtrering, gjennombløsing av luft gjennom filtratet i 2 timer og konsentrering av filtratet *in vacuo* ble etterfulgt av rensning ved anvendelse av flash-kromatografi (3:2/Heksan:EtOAc), som gir 0,14 g metylsulfonylmetyl-forbindelsen som en fargeløs olje. Ammoniakk-CI-masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 334.1 (M+H, 100). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,77-7,69 (m, 4H), 7,61 (t, J = 8,05, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (q, J = 6,96, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,96, 3H)ppm.

35

Del C: Vanlige Weinreb-koblingsfremgangsmåter av produktet fra Del B med 2-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-anilin, etterfulgt av vanlig syrestopp og silikagel-

flash-kromatografi, ga 0,13 g av det ønskede koblede produkt. ESI massespektrum-analyse m/z (rel. intensitet): 613,8 (75). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,35 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 8H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,02 (s, 9H)ppm.

5

Del D: Til produktet fra Del C (0,13 g, 0,22 mmol) oppløst i etanol (50 ml) ble tilsatt 10% Pd(C (20 mg) og 2 ml AcOH. Hydrering av denne løsningen i et Parr-apparat ved 3,4 bar i 18 timer etterfulgt av filtrering gjennom en pute av celite og konsentrering, ga et urensert redusert produkt som ble behandlet med TFA (6 ml) og oppfanget under tilbake-
10 bakeløp i 15 minutter. Etter fjernelse av løsningsmidlet og rensning ved vanlige HPLC omvendt fasefremgangsmåter og lyofilisering ga tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 540.1 (M+H, 100).

Eksempel 212

15 **1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylaminosulfonylmetyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt.**

Del A: Til produktet (1,1 g, 3,29 mmol) fra Del A (Eksempel 211) i DMF ble tilsatt NaN_3 (0,24 g, 3,62 mmol). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer.
20 Reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (200 ml) og ekstrahert med EtOAc. Vasket med det organiske sjiktet med vann og saltløsning og tørket over MgSO_4 . Blandingen ble filtrert og konsentrert, som gir 0,93 g av urensert azidometyl-forbindelsen. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 297.1 (M+H, 100). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,77 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7, 2H), 1,31 (t, J = 7,
25 3H)ppm.

Del B: Til produktet (0,54 g, 1,82 mmol) fra Del A i THF, ble tilsatt PPh_3 (0,53 g, 2,01 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 4 timer og løsnings-
30 midlet ble fordampet. Det ble tilsatt HCl (1N, 50 ml) og det organiske materialet ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning og tørket over MgSO_4 . Fordampning *in vacuo* ga den ønskede aminometyl-forbindelsen (0,32 g) som et hvitt, fast stoff. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 271.1 (M+H, 100). $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7, 3H)ppm.

35

Del C: Til produktet (0,43 g, 1,59 mmol) fra Del B i CH₂Cl₂ ble tilsatt trietylamin (1,5 eq.). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og ble tilsatt CH₃SO₂Cl (1 eq.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer, fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med 1N HCl, NaHCO₃ (mettet), saltløsning og deretter tørket over MgSO₄. Fordampning *in vacuo* ble etterfulgt av rensning ved flash-kromatografi (4:1/Heksan/EtOAc), som ga 0,42 g av den ønskede metylsulfonamid-pyrazol-precursor. Ammoniakk-Cl-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 349.0 (M+H, 100). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,76 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 (d, J = 6,3, 2H), 4,29 (q, J = 7,3, 2H), 3,325 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 1,31 (t, J = 7,3, 3H)ppm.

Del D: Vanlige Weinreb-koblingsfremgangsmåter av produktet fra Del B med 2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenylamin etterfulgt av vanlig syrestopp og silikagel-flash-kromatografi, ga det ønskede koblede produkt. ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 6+5.1 (M-H, 100). ¹HNMR(CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,56 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)ppm.

Del C: Vanlig Pinner-amidinreaksjonsfremgangsmåte etterfulgt av rensning ved omvendt fase HPLC-fremgangsmåte og lyofilisering ga den ønskede forbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 10,69 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,1, 2H), 2,97 (s, 3H)ppm. ESI massepektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 568.0 (100)HRMS for C₂₅H₂₆N₇O₅S₂ 568.143686 (beregnet); 568.145471 (obs.).

Eksempel 213

1-(3-aminometylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylaminosulfonylmetyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Vanlig Weinreb-kobling av produktet fra Del C (Eksempel 203) med 4-brom-2-fluoranilin, ga det ønskede amidet. ¹HNMR(CDCl₃) δ: 8,13 (t, J = 8,4, 1H), 7,90 (brd, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,44 (d, J = 6,2, 2H), 3,04 (s, 3H)ppm; ESI(-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 489.8 (85) og 491.8 (100).

Del B: Vanlig Suzuki-kobling av produktet fra Del A med 2-tiometylboronsyre, ga det ønskede 2'-tiometyl-bifenyl-melloproduktet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,25 (brd, 1H), 8,00 (brd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 6,96 (s, 1h), 4,85 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,9, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,39 (s, 1H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 557.9 (M+Na, 100). ESI(-ve)massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 533.8 (M-H, 100).

Del C: Til produktet fra Del B (0,54 g, 1,01 mmol) i CH₂Cl₂) ble tilsatt MCPBA (0,52 g, 3,03 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. Blandingen ble deretter tilsatt CH₂Cl₂, vasket med NaHCO₃ (mettet), natriumbisulfitt, saltløsning og tørket over MgSO₄. Filtrering og konsentrering av filtratet *in vacuo* ble etterfulgt av rensning ved anvendelse av flash-kromatografi (1:1/Heksan:EtOAc), som gir 0,53 av sulfonylmetyl-derivatet som et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 10,53 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,8 (m, 6H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,89 9(s, 3H)ppm; ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 565.8 (70).

Del D: Produktet fra Del C ble hydrert som beskrevet tidligere, som gir den ønskede benzylamin-analogen som fargeløse krystaller etter omvendt fase HPLC og lyofiliseringsfremgangsmåter. ¹HNMR(DMSO)δ: 10,53 (s, 1H), 8,16 (brd, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 4,23 8d, J = 6,2, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 571.9 (M+H, 100). HRMS beregn. for C₂₆H₂₇N₅O₅FS₂ 572.143766 (bereg.); 572.145154 (obs.).

Eksempel 214

1-(3-(N-karboksymetyl)amidinofenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-metyl pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Til forbindelsen i Eksempel 92 (100 mg, 0,19 mmol) i DMF ble tilsatt metylklorformat (36 mg, 0,38 mmol) og Et₃N. Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2,5 timer. Fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med EtOAc, det organiske sjiktet ble vasket med vann, saltløsning og tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo* og rensnet ved å anvende omvendt fase HPLC-fremgangsmåter, som gir det ønskede karbamat [ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 590.9 (100)], som deretter ble behandlet med TFA og oppvarmet forsiktig under tilbakeløp i 0,5 timer. Fordampning av TFA etterfulgt av rensning ved HPLC omvendt fase og lyofilisering, ga

tittelforbindelsen. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})\delta$: 11,34 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 535.0 (M+H, 100). HRMS beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ 535.151213 (bereg.);
 5 535.151600 (obs.).

Eksempel 215

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

10

Del A: Vanlig Weinreb-kobling av 2'-sulfonylmetyl-bifenylamin til pyrazolesteren oppnådd i Del B i Eksempel 10 etterfulgt av vanlig opparbeidelse, ga etter silikagelrensning den ønskede koblede amid-precursor. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,24 (d, J = 7,7m 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H),
 15 6,71 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 478.9 (M+Na, 100). ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 454.9 (M-H, 100).

20

Del B: Til produktet fra Del A (0,48 g, 1,05 mmol) i EtOH ble tilsatt 10% Pd/C (80 mg) og 1 ml TFA. Blandingen ble hydrert på et Parr-apparat ved 3,4 bar i 18 timer. Etter filtrering gjennom en pute av celite og konsentrering av filtratet *in vacuo*, og rensning ved anvendelse av omvendt fase prep. HPLC, ga tittelforbindelsen. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})\delta$: 10,65 (s, 1H), 8,17 (brd, 2H), 8,06 (d, J = 7,7, 1H), 7,75 (m, 5H), 7,49 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 460.9 (M+H, 100). HRMS beregn. for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 461.164738 (bereg.);
 25 461.164405 (obs.).

Eksempel 216

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

30

Del A: Vanlig Weinreb-kobling av 2'-tert-butylaminosulfonyl-2-metyl-bifenylamin med den tidligere oppnådde pyrazolesteren ga den ønskede koblende amid-precursor. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,17 (s, J = 7,7, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,4
 35 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 604.1 (M+Na, 100). ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 580.3 (M-H, 100).

Del B: Reduksjon av benzonitrilet til benzylamin etterfulgt av fjernelse av *tert*-butylgruppen og vanlig omvendt fase HPLC-rensning, ga titelforbindelsen.

¹HNMR(DMSO)δ: 10,33 (s, 1H), 8,23 (bd, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (m, 6H), 7,40 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (m, 5H), 4,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H)ppm. ESI masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 530.2 (M+H, 100).

Eksempel 217

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol, trifluoreddiksyresalt

Vanlig Weinreb-kobling av 4-brom-2-fluor-anilin med den tidligere oppnådde 1,2,3-triazol-5-karboksylysyre slik som anvendt ved fremstillingen i Eksempel 46, ga etter rensning ved flash-silikagel-kromatografi det koblede amid-triazol-derivatet.

¹HNMR(CDCl₃) δ: 8,23 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,68 (m, 1H), 7,34 (m, 2H)ppm. ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 383.8 (100) og 385.7 (80). Vanlig Suzuki-kobling av dette mellomproduktet med 2-tiometylboronsyre, etterfulgt av oksidasjon med MCPBA i diklormetan, ga det ønskede bifenylylsulfonyl-derivatet. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,34 (m, 3H), 8,05 (bd, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,74 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 2,74 (s, 3H)ppm; ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet); 459.9 (M-H, 100). Dette mellomproduktet ble deretter redusert til benzylamin og rensset ved vanlige betingelser som tidligere beskrevet.

¹HNMR(DMSO)δ: 10,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (bd, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,89 (s, 3H)ppm; ESI (-ve) masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet): 465.9 (M+H, 100). HRMS beregn. for C₂₃H₂₁N₅O₃FS. 466.134915, funnet 466.136900.

Eksempel 218

1-(3-aminometyl-4-metyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Til en kald (0°C) sur (Con HCl, 100 ml) løsning av 2-metyl-4-amino-benzonitril (10 g, 78,12 mmol) ble tilsatt natriumnitritt (8,08 g, 117,19 mmol) på forhånd oppløst i vann (20 ml). Reaksjonstemperaturen ble holdt kald ved tilsetningen av natriumnitritt.

Etter omrøring i ytterligere 0,5 timer ble dråpevist tilsatt en løsning av SnCl₂ i konsentrert HCl (50 ml). Dette resulterte i en umiddelbar utfelning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i ytterligere 18 timer og ble deretter filtrert, vasket med

kaldt vann (1000 ml) etterfulgt av en løsning av Petroleumseter/eter (2:1,500 ml). Resten ble tørket *in vacuo* natten over, som gir en totalvekt på 8,15 g urensset hydrazin-tinnsalt.

5 Del B: Tinnsaltet oppnådd i Del A ble omrørt i iseddik (100 ml). Til denne løsningen ble deretter tilsatt metoksy-oksim avledet fra etyl 2,4-dioksovalerat (4,59 g, 24,55 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet forsiktig under tilbakeløp natten over. Eddiksyre ble fjernet ved fordampning og resten ble deretter stoppet med vann (200 ml). Den organiske blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml), vasket
10 med mettet natriumbikarbonat (2 x 50 ml), saltløsning (50 ml) og tørket (MgSO₄). Kolonnekromatografi (silikagel, etylacetat:heksan 2:8) ga deretter det ønskede pyrazol-karbonsyvat (4 g) som en svak gul olje som krystalliserte ved henstand.

Del C: Produktet fra Del B ble deretter underkastet vanlig Weinreb-trimetylaluminium-
15 fremgangsmåte med 2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl-amin som tidligere beskrevet. Råproduktet ble deretter underkastet silikagel-kolonnekromatografi (metylenklorid:metanol, 9:1), som gir rent materiale i 90% utbytte. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,30 (bs, 1H), 8,13 (bd, 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1h), 3,68 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,01 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 528
20 (M+H, 100).

Del D: Produktet fra Del D ble deretter underkastet reduksjon (Parr-apparat) ved 3,4 bar hydrogentrykk i et surt medium (metanol, eddiksyre), ved anvendelse av 10% palladium-på-karbon natten over. Løsningsmidlene ble fordampet og råproduktet ble
25 deretter omrørt i TFA (tilbakeløp) i 0,5 timer. Fordampning av løsningsmidlene ga deretter urensset benzylaminprodukt som deretter ble underkastet en preparativ HPLC-rensnings-fremgangsmåte (acetonitril:vann, gradient som inneholder 5% TFA), som gir det ønskede benzylamid som fargeløse krystaller som består av flak. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,6 (s, 3H), 8,14 (bs, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,38-
30 7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (bd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 476.2 (M+H, 100).

Eksempel 219**1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

5 Pyrazolforbindelsen ble fremstilt fra lett tilgjengelig 4-fluor-3-cyano-fenyl-hydrazin-tinnsalt (oppnådd fra det tilsvarende anilin) og oksimet avledet fra etyl-2,4-dioksovalerat ved fremgangsmåter som tidligere er beskrevet. Vanlig Weinreb-kobling av pyrazolet med 2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl-amin ga den ønskede koblede amid-precursor, som deretter ble underkastet vanlig reduktiv fremgangsmåte (3,4 bar
10 hydrogentrykk, metanol:eddiksyre) ved anvendelse av 10% palladium-på-karbon. Fordampning av løsningsmidlene etterfulgt av behandling med TFA i 0,5 timer og deretter preparativ HPLC som er beskrevet tidligere, ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,25 (bs, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet)
15 480.2 (M+H, 100).

Eksempel 220**1-(3-aminometyl-4-klor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

20 Pyrazolforbindelsen ble fremstilt fra lett tilgjengelig 4-klor-3-cyano-fenylhydrazin-tinnsalt (oppnådd fra det tilsvarende anilin) og oksimet avledet fra etyl-2,4-dioksovalerat ved fremgangsmåter som er beskrevet tidligere. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,78 (d, 1H), 7,86-7,55 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (t, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 290 (M+H, 100). Vanlig Weinreb-kobling av pyrazolet oppnådd ovenfor med 2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl-amin, ga den ønskede koblede amid-precursor som deretter ble underkastet behandling med tetrabutylammonium-borhydrid (1,5 equiv.) i diklormetan i 24 timer. Løsningsmidlet ble fordampet og resten ble deretter oppvarmet forsiktig under tilbakeløp i TFA i 0,5
30 timer. Fordampning av løsningsmidlet, etterfulgt av preparativ HPLC som beskrevet tidligere, ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,25 (bs, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 497.1 (M+H, 100).

Eksempel 221**1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Reduksjon av benzonitril-precursor fremstilt som omtalt ovenfor (10% palladium-på-karbon, metanol/eddiksyre ved 3,4 bar hydrogen) ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller etter preparativ HPLC-rensnings og lyofiliseringsfremgangsmåter.
- ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,68 (s, 1H), 8,27 (bs, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,29 (dd, 2H), 4,18 (bd, 2H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 551.9 (M+H, 100).
- 10

Eksempel 222**1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 15 Del A: Kobling av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-karboksylat med 2'-*tert*-butyl-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl-amin ved Weinreb-fremgangsmåten som omtalt tidligere, ga den ønskede koblede amidforbindelsen. I dette tilfellet ble anvendt 1,5 ekvivalenter av bifenyl-analogen for å lette koblingen. Rensning ved silikagel
- 20 (metylenklorid/metanol, 9/1), ga rent amid (60%) som en svakt gult olje.
- ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,35 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 553.9 (M+Na, 100). ESI (-ve) masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 529.9 (M-H, 100).

- 25 Del B: Produktet oppnådd fra Del A ble deretter overført til det tilsvarende benzylamin ved den reductive metoden (10% Pd/C, MeOH/AcOH ved 3,4 bar hydrogentrykk) som omtalt tidligere. Fordampning av løsningsmidlet, etterfulgt av vanlig fjernelse av *tert*-butyl-gruppen med TFA og rensning ved preparativ HPLC-fremgangsmåter, ga ren
- 30 tittelforbindelse som fargeløse krystaller (60%). ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,42 (s, 1H), 8,10 (bs, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,55-7,29 (m, 6H), 7,1 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,11 (bd, 2H), 2,50 (s, 2H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 480 (M+H, 100).

Eksempel 223**(1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: Koblingen av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-karboksylat med 2'-metyl-sulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl-amin (tidligere fremstilt ved Suzuki-koblingsmetoden av 2-tiometylfenylboronsyre med 4-brom-2-fluor-anilin) ved Weinreb-fremgangsmåten som omtalt tidligere, ga den ønskede tidligere koblede amidforbindelsen. Rensning med silikagel (metylenklorid/metanol, 9/1) ga rent amid (80%) som et fargeløst, fast stoff.
- 10 Amidet ble også oppnådd ved første kobling (Weinreb) av 2-fluor-4-brom-anilin med pyrazol-karboksylatet ovenfor, etterfulgt av Suzuki-kobling med 2-tiometylfenylboronsyre og oksidasjon av sulfonylderivater. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,39 (t, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,96 (bd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,59 (m, 5H), 7,41-7,35 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet)
- 15 593 (M+Na, 100). ESI (-ve)massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 572 (M-H, 100).

- Del B: Reduksjon av produktet fra Del A ved fremgangsmåter som er omtalt tidligere og HPLC-rensning, ga den ønskede forbindelsen som fargeløse krystaller (70%). ¹HNMR (DMSO-d₆)δ: 10,45 (s, 1H), 8,20 (bs, 3H), 8,08 (dd, 1H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,55-7,37 (m, 5H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 479 (M+H, 100).
- 20

Eksempel 224

- 25 **1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol-bis-trifluoracetat**

- Del A: Fremstilling av N-(3-fluor-4-nitrofenyl)morfolin. 3,4-Difluornitrobenzen (10,0 g, 62,86 mmol) ble dryppet ned i en avkjølt løsning (0°C) av morfolin (6,03 ml, 69,14 mmol) diisopropylamin (11,83 ml, 67,89 mmol) og 35 ml etylacetat i løpet av 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur i 48 timer.
- 30 Fortynnet reaksjonsblandingen med 25 ml metylenklorid, 100 ml etylacetat og 50 ml vann. Sjøktene ble adskilt og det vandige sjiktet ble ekstrahert med 2 x 25 ml EtOAc. De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk, som gir et gult, fast stoff. Råmaterialet ble deretter rekrystallisert fra acetone og vann, som gir 12,55 g av et gult, krystallinsk, fast stoff. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 7,99 (m,
- 35

2H), 7,14 (t, 1H, J = 8,79 Hz), 3,71 (bt, 4H, J = 4,56 Hz), 3,23 (bt, 4H, J = 4,76 Hz).
ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 227 (M+H).

Del B: Fremstilling av *N*-(3-fluor-4-aminofenyl)morfolin.

5

N-(3-fluor-4-nitrofenyl)morfolin (6,01 g, 26,59 mmol) og en katalytisk mengde av palladium-på-karbon (10%) ble suspendert i 100 ml metanol i en Parr-kolbe.

Reaksjonsblandingen ble plassert i Parr-hydreringsapparatet ved 4,1 bar i 2 timer.

Reaksjons-blandingen ble ført gjennom en pute av celite og filtratet ble konsentrert

10 under redusert trykk, som gir 4,50 g *N*-(3-fluor-4-aminofenyl)morfolin, som et grålig, hvitt, fast stoff. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 6,73 (t, 1H, J = 9,34), 6,28 (m, 2H), 3,64 (bt, 4H, J = 4,58 Hz), 2,76 (bt, 4H, J = 4,58 Hz). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 197 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆)δ: -124.455.

15 Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

Dimetylamino-pyridin (0,28 g, 2,25 mmol) ble tilsatt til en løsning av 1-(3-cyanofenyl)-

3-metyl-pyrazol-5-karboxylsyreklorid (0,46 g, 1,88 mmol) og *N*-(3-fluor-4-amino-

20 fenyl)morfolin (0,37 g, 1,88 mmol) i 20 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 72 timer og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensert ved flash-kromatografi, som gir 0,070 g av

ren 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-((3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

1H NMR(DMSO-d₆)δ: 10,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (bt, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (bt, 4H, J = 4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 406 (M+H, 100), 833 (2M+Na). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 300-MHz)δ: -122.081.

30 Del D: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

1-(3-Cyanofenyl)-3-metyl-5-((3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol (0,070 g, 0,173 mmol) ble oppløst i 2 ml kloroform og 2 ml etanol ved 0°C. Det ble

35 boblet inn hydrogenklorid-gass i reaksjonsblandingen i 1 time. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur i 15 timer, og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Det resulterende faste stoffet ble plassert under høyvakuum i 2 timer.

Urenset imidat ble oppløst i 2 ml etanol og ammoniumkarbonat (0,25 g, 2,60 mmol) ble tilsatt til løsningen ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 72 timer og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved standard HPLC-fremgangsmåte, som gir 0,016 g av ren 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,53 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 1,71 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, J = 15 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,01 (m, 2H), 3,72 (bt, 4H, J = 4,52 Hz), 2,95 (bt, 4H, J = 4,6 Hz), 2,29 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 423 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆)δ: -73.790 og -121.040. HRMS beregn. for C₂₂H₂₄N₆O₂F₁: 423.19447, funnet 423.192755.

Eksempel 225

(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol-*bis*-trifluoracetat

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-[(3'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Dimetylaminopyridin (0,18 g, 1,47 mmol) ble tilsatt til en løsning av *N*-(cyanofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylysyreklorid (0,30 g, 1,22 mmol) og tidligere omtalte *N*-(3-fluor-4-aminofenyl)morfolin (0,24 g, 1,22 mmol) i 20 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 72 timer og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble renset ved flash-kromatografi, som gir 0,070 g av rent 1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-(3'-fluor-4'-(*N*-morfolino) fenyl)aminokarbonyl)pyrazol. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,70 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (bt, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (bt, 4H, J = 4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 406 (M+H, 100) 833 (2M+Na). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆)δ: -122.078.

Del B: Fremstilling av 1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-((3'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)-pyrazol.

1-(3-Cyanofenyl)-3-metyl-5-((3'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol (0,21 g, 0,519 mmol) som ble suspendert med en katalytisk mengde av palladium-påkarbon (10%) i 15 ml metanol og 1 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen ble plassert i Parr-hydreringsapparatet ved 4,1 bar i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble ført

gjennom en pute av celite og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble rensert ved standart HPLC-fremgangsmåte, som gir rent 1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-((3'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,53 (s, 1H), 8,18 (bs, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, *J* = 15,0 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H, *J* = 7,33 Hz), 6,98 (dd, 1H, *J*₁ = 9,3 Hz), 6,86 (s, 1H), 4,07 (bt, 2H, *J*₁ = 2,9 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz), 3,69 (bt, 3H, *J*₁ = 4,4 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz), 2,91 (bt, 4H, *J*₁ = 4,9 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz), 2,47 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 410 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆)δ: -74.991 og -122.105. HRMS beregn. for C₂₂H₂₅N₅O₂F: 410.199224, funnet 410.197598.

10

Eksempel 226**1-(3-aminometylfenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-fluor-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol, bis-trifluoracetat**

15 Del A: Fremstilling av 3-fluor-4-(2-metylimidazol-1-yl)nitro-benzen.

2-Metylimidazol (1,0 g, 12, 18 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3,4-difluornitrobenzen i 100 ml DMF. Det ble tilsatt kaliumkarbonat (2,02 g, 14,61 mmol) til reaksjonsblandingen og omrørt kraftig i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble tatt opp i 100 ml etylacetat. Den organiske blandingen ble vasket 6 x 50 ml vann og 3 x 50 ml saltløsning. Den resulterende organiske blandingen ble tørket over magnesiumsulfat og den resulterende organiske blandingen ble konsentrert under et redusert trykk, som gir 1,66 g av urensset 3-fluor-4-*N*-(2-metylimidazol-1-yl)nitrobenzen. ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 8,42 (dd, 1H, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 10 Hz), 8,21 (m, 1H), 7,86 (t, 1H, *J* = 8,4), 7,34 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,21 (s, 1H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 221.9 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆)δ: -118.512.

30

Del B: Fremstilling av 3-fluor-4-(2-metylimidazol-1-yl)-anilin.

3-Fluor-4-*N*-(2-metylimidazol-1-yl)nitrobenzen (1,66 g, 7,51 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av palladium-på-karbon (10%) i 30 ml metanol. Reaksjonsblandingen ble plassert i Parr-hydreringsapparatet ved 4,1 bar i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av celite og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, som gir 1,40 g av urensset 3-fluor-4-*N*-(2-metylimidazol-1-yl)anilin. ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,70 (bs, 1H), 2,07 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet).

35

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ : -124.344.

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-fluor-4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol.

5

Dimetylaminopyridin (0,19 g, 1,56 mmol) ble tilsatt til en løsning av *N*-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-5-karboksytsyreklorid (0,39 g, 1,30 mmol) i 10 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 5 timer og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensed ved flash-kromatografi, som gir 0,16 g ren 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-fluor-4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 455.2 (M+H, 100).

Del D: Fremstilling av 1-(3-aminometylfenyl)-3-trifluor-metyl-5-((3'-fluor-4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat.

15

Vanlig omdannelse av benzonitriet (0,16 g, 0,344 mmol) oppnådd i Del C til benzylamin via katalytisk hydrering, gir 0,050 g 1-(3-metylamino-fenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-fluor-4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat etter HPLC-rensning. ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11,25 (s, 1H), 7,91-7,52 (m, 10H), 4,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 459.1 (M+H, 100). HRMS (NH₃-CI): Beregnet for C₂₂H₁₉N₆OF₄: 459.155647, funnet 459.154688.

20

Eksempel 227

25 **1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol**

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol.

30 Dietylazodikarboksyilat (0,41 ml, 2,59 mmol) ble dryppet ned i en løsning av tidligere omtalte 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetylpyrazol (0,46 g, 1,73 mmol), 4-hydroksy-[1,1']-bifenyl (0,44 g, 2,59 mmol) og trifenylfosfin (0,68 g, 2,59 mmol) i 15 ml THF i 1 time. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 48 timer. Fortynnet reaksjonsblandingen med 30 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble
35 slått sammen, tørket over MgSO₄ og råmateriale ble rensed ved flash-kromatografi, som gir 0,040 g av ren 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)

pyrazol. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,01 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,05 (s, 2H). ESI masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 420 (M+H, 100). 437 (M+NH₄, 63).

5 **Eksemplene 228 og 229**

1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol (Eksempel 228) og 1-(3-Karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol, eksempel 229)

10 Del A: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol og 1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol.

Vanlig Pinner-amidinomdannelse av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol som omtalt tidligere, ga 0,022 g 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol-trifluoracetat. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,42 (bs, 2H), 9,16 (bs, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 5,26 (s, 2H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 437 (M+H, 100). HRMS(NH₃-Cl): Beregn. for C₂₄H₂₀N₄OF₃; 437.158921, funnet 437.157809 og 0,002 g 1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-([(1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol etter HPLC-rensning. ¹HNMR(DMSO-d₆, 300 MHz)δ: 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,68-7,53 (m, 5H), 7,39 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 7,3 Hz, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 7,0 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,21 (s, 2H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 479 (M+H+MeCN). HRMS (NH₃-Cl): Beregn. for C₂₄H₂₀N₄OF₃; 437.15892, funnet 437.157809.

Eksemplene 230 og 231

30 **1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)amino karbonyl)pyrazol-bis-trifluoracetat og 1-(3-Karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol**

Del A: Fremstilling av 2-fluor-4-(N-morfolino)anilin.

35

Morfolin (10,0 ml, 115 mmol) ble tilsatt til en blanding av 4-brom-2-fluoranilin (1,03 g, 5,42 mmol). Kobber(I)-bromid (0,039 g, 0,27 mmol) og kaliumkarbonat (1,50 g, 10,84

mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 130°C i 48 timer, konsentrert under redusert trykk og rensset ved flash-kromatografi, som gir 0,11 g rent 2-fluor-4-(*N*-morfolin)anilin. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 6,73 (dd, 1H, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 9,9 Hz), 6,64 (dd, 1H, *J*₁ = 2,6 Hz, *J*₂ = 13,2 Hz), 6,57 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,02 (m, 4H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 197 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: -133.

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

2-Fluor-4-(*N*-morfolino)anilin (0,11 g, 0,56 mmol) i 5 ml metylenklorid ble dryppet ned i en omrørt løsning av *N*-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-pyrazol-5-karboksylysyreklorid (0,17 g, 0,56 mmol) og dimetylaminpyridin (0,082 g, 0,67 mmol) i 10 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved flash-kromatografi, som gir 0,19 g av ren 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,61 (dd, 2H, *J*₁ = 7,7 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz), 7,12 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluor-metyl-5-((2'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)amino-karbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat og 1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2'-fluor-4'-*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

Vanlig Pinner-amidinomdannelse av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2'-fluor-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol, ga 0,10 g 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol-*bis*-trifluoracetat.

¹HNMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: 10,35 (s, 1H), 9,40 (bs, 2H), 9,11 (bs, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (t, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,84-6,71 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 476.5 (M+H, 100). HRMS(CI): Beregn. for C₂₂H₂₁N₆O₂F₄ 477.166212, funnet 477.166415. ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: -61.354, -74.772 og 0,002 g 1-(3-karboks-amidofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2'-fluor-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol etter HPLC-rensnings. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 477.5 (M+H, 100). ¹⁹F NMR

(DMSO- d_6) δ : -61.274, -74.363. HRMS(CI): Beregn. for $C_{22}H_{20}N_5O_3F_4$ 478.150228, funnet 478.147507.

Eksempel 232

5 1-(3-aminometylfenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-trifluormetyl-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat

Del A: Fremstilling av 3-trifluormetyl-4-*N*-morfolinoanilin.

- 10 3-Trifluormetyl-4-*N*-morfolinonitrobenzen (1,0 g, 3,62 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av palladium-på-karbon (10%) i 25 ml metanol. Reaksjonsblandingen ble plassert under 1 atmosfære H_2 ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble ført gjennom en pute av celite og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, som gir det ønskede anilin i kvantitativt utbytte. 1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7,29 (d, 15 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 2,6$), 6,81 (dd, 1H), $J_1 = 2,9$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz), 3,80 (m, 4H), 3,74 (bs, 2H), 2,83 (br, 4H, $J = 4,4$ Hz), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 247 (M+H, 100).

- Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-trifluormetyl-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

- Dimetylaminopyridin (0,25 g, 2,01 mmol) ble tilsatt til en tynn suspensjon av 3-trifluormetyl-4-*N*-morfolinoanilin (0,41 g, 1,67 mmol) og *N*-3-cyanofenyl-3-trifluormetyl-pyrazol-5-karboksylysyre-klorid (0,50 g, 1,67 mmol) i 20 ml metylenklorid. 25 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer, konsentrert under redusert trykk og renses ved flash-kromatografi, som gir 0,38 g ren 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-trifluormetyl-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol. 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7,79 (m, 5H), 7,62 (dd, 1H, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,15 (s, 1H), 3,83 (bt, 4H), $J = 4,4$), 2,91 (bt, 4H, $J = 4,4$ Hz). 30 Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 510 (M+H, 100). ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ : -61.033 og -62.854.

Del C: Fremstilling av 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-trifluormetyl-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat.

35

1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-trifluor-metyl-4'-(*N*-morfolino)fenyl)

aminokarbonyl)pyrazol (0,38 g, 0,75 mmol) ble omdannet til tilsvarende benzylamin ved vanlig katalytisk reduksjon som omtalt tidligere, som gir 0,19 g 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((3'-trifluormetyl-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-*bis*-trifluoracetat etter HPLC-rensning. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 10,92 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 4H), 4,11 (bs, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 2,78 (bt, 4H, J = 4,4 Hz). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 514 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz)δ: -59.557, -61.305 og -74.290. HRMS(CI): Beregnet for C₂₃H₂₂N₅O₂F₆: 514.167770, funnet 514.166332.

10 Eksempel 233

1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Del A: Fremstilling av etyl-2,4-dioksoheksanoat.

15

Natriummetall (16,50 g, 717,39 mmol) ble oppløst i 200 ml etanol. Da løsningen var avkjølt, ble tilsatt 2-butanon (64,26 ml, 717,39 mmol) til løsningen. Etter 0,10 timer ble tilsatt dietyloksalat (97,43 ml, 717,39 mmol) til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 65°C i 4 timer, konsentrert under redusert trykk og behandlet med 200 ml 1,0M hydroklor-syreløsning. Ekstrahert med 200 ml EtOAc og det organiske materialet ble vasket 2 x 150 ml med vann og 2 x 150 ml med saltløsning. Det resulterende organiske materialet ble tørket over MgSO₄, konsentrert under redusert trykk og rensset ved flash-kromatografi, som gir 21,13 g rent etyl-2,4-dioksoheksanoat. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 14,40 (bs, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,54 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,41-1,36 (m, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

25

Del B: Fremstilling av etyl(2-metylimino)-4-oksoheksanoat.

Etyl-2,4-dioksoheksanoat (21,13 g, 0,12 mmol) og metoksylamin-hydroklorid (10,26 g, 0,12 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av 3Å molfilter (30 g) i 500 ml vannfri etanol. Reaksjonsblandingen ble omrørt mekanisk i 24 timer. Deretter ble suspensjonen filtrert gjennom en pute av celite og det resulterende filtratet ble filtrert, hvilket gir råproduktet. Flash-kromatografi av råproduktet ga 6,07 g rent etyl(2-metylimino)-4-oksoheksanoat. ¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 4,33 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz). Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 201 (M+H, 60), 219 (M+NH₄, 100).

35

Del C: Fremstilling av etyl(*N*-(3-cyanofenyl)-3-etyl)pyrazol-5-karboksylat.

Til en løsning av etyl(2-metoksyimino)-4-oksoheksanoat(1,0 g, 4,98 mmol) i 50 ml is-
eddik ble tilsatt 3-cyano-fenylhydrazin-hydroklorid (0,84 g, 4,98 mmol). Reaksjons-
5 blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur i 4 timer, konsentrert under redusert
trykk og rensset ved flash-kromatografi, som gir 0,98 g etyl(*N*-(3-cyanofenyl)-3-etyl)
Pyrazol-5-karboksylat. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 7,77-7,76 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H),
7,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 2,73 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 1,33-
1,27 (m, 6H). Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 270 (M+H,
10 100).

Del D: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((4-brom-2-fluorfenyl))
aminokarbonylpyrazol.

15 Til en løsning av 4-brom-2-fluoranilin (2,06 g, 10,82 mmol) og etyl-(3-cyanofenyl)-3-
etyl)pyrazol-5-karboksylat (0,97 g, 3,61 mmol) i 20 ml metylenklorid, ble dråpevis
tilsatt trimetylaluminium (2,0M i heksaner, 5,41 ml, 10,82 mmol) i løpet av 0,3 timer.
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 72 timer og ble
omhyggelig stoppet med 1,0M hydroklorisyreløsning, ble vasket med 4 x 50 ml 1,0M
20 hydroklorisyreløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Den
resulterende resten ble rensset ved flash-kromatografi, som gir 0,23 g 1-(3-cyanofenyl)-3-
etyl-5-[(4-brom-3-fluorfenyl)]aminokarbonylpyrazol. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,17 (t,
1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 7,7 Hz),
7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Ammoniakk-CI-
25 massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 415 (M+H, 100).

Del E: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-2-*tert*-butylaminosulfonyl-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

30 Til en nitrogenspylt løsning av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((4-brom-2-fluor-fenyl))
aminokarbonylpyrazol (0,23 g, 0,56 mmol), 2-*tert*-butylamino-sulfonyl-fenylboronsyre
(0,17 g, 0,67 mmol) og natriumkarbonat (0,12 g, 1,12 mmol) i 10 ml etanol og 20 ml
toluen ble tilsatt katalytisk tetrakis(trifenylfosfin)-palladium. Reaksjonsblandingen ble
oppvarmet til 80°C i 15 timer, konsentrert under redusert trykk og rensset ved flash-
35 kromatografi, som gir 0,13 g 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2'-fluor-2-*tert*-
butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ:
8,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,16 (m, 1H), 7,97 (bd, 1H, J = 3,0 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d,

1H, J = 8,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 11,7 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,79 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 8,0 Hz), 1,06 (s, 9H). Ammoniakk-CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 546 (M+H, 100). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)δ: -130.963.

5

Del F: Fremstilling av 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-(2-*tert*-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Vanlig omdannelse av benzonitrilen oppnådd i Del C til benzylamin via katalytisk reduksjon etterfulgt av behandling med trifluoreddiksyre under tilbakeløp overførte 1-(3-cyanfenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-(2-*tert*-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-trifluoracetat. Råproduktet ble rensset ved standard HPLC-rensningsfremgangsmåte. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,66 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 493.9 (M+H, 100). HRMS(CI): Beregn. for C₂₅H₂₄N₅O₃FS 493.158390, funnet 493.156279.

15

Eksempel 234

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

20

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-etylpyrazol-5-karboksylysyreklorid.

Til en avkjølt løsning (0°C) av etyl-1-(3-cyanofenyl)-3-etylpyrazol-5-karboksylat (7,13 g, 26,51 mmol) i 100 ml vann og 150 ml tetrahydrofuran ble tilsatt litiumhydroksid (1,33 g, 31,81 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur natten over og ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende vandige løsningen ble vasket med 3 x 100 ml dietyleter og surgjort med konsentrert hydroklorsyreøsning, som gir en hvit utfelning som blir isolert ved vakuumsfiltrering. Det hvite, faste stoffet ble plassert i høyvakuum i 24 timer og en del (0,31 g, 1,27 mmol) ble behandlet med oksalyklorid (0,17 ml, 1,90 mmol) og dimetylformamid (0,1 ml) i 10 ml metylenklorid. Etter 24 timer ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert og det resulterende faste stoffet plassert under høyvakuum, som gir urensset 1-(3-cyanofenyl)-3-etylpyrazol-5-karboksylysyreklorid. Urenset syreklorid ble anvendt uten ytterligere rensning.

35

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol.

Til en løsning av 2-fluor-2'-metylsulfonylfenyl-anilin-hydroklorid (0,38 g, 1,27 mmol) og urenset 1-(3-cyanofenyl)-3-etylpyrazol-5-karboksylylsyreklorid (1,27 mmol) i 10 ml diklormetan, ble tilsatt dimetylaminopyridin (0,34 g, 2,79 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer, konsentrert under redusert trykk og renses ved flash-kromatografi, som gir 0,23 g 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((2'-fluor-2-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,42 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 6H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,08 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Ammoniakk-Cl-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 489 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol.

Til en suspensjon av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((2'-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol (0,103 g, 0,211 mmol) og koboltklorid (0,003 g, 0,021 mmol) i 10 ml metanol ble tilsatt natriumborhydrid (0,016 g, 0,422 mmol). Etter 1 time ble tilsatt ytterligere natriumborhydrid (0,016 g, 0,422 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk og den resulterende resten ble tatt opp i 1,0M hydroklorsyreløsning, som gir en hvit utfelning. Utfelningen ble isolert ved vakuumfiltrering og det faste stoffet ble renses ved HPLC, som gir 0,030 g av rent 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol-trifluoracetat. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,45 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,77-7,61 (m, 5H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 493 (M+H, 100). HRMS beregn. for C₂₆H₂₆N₄O₃FS; 493.170966, funnet 493.172100.

Eksempel 235

1-(3-Aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-(2-metylsulfonylimidazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl)pyrazol, trifluoracetat

Del A: Fremstilling av 4-(2'-metyltioimidazol-1-yl)nitrobenzen.

Til en omrørt suspensjon av kaliumkarbonat (40,07 g, 22,60 mmol) i 175 ml aceton, ble tilsatt 1-(4-nitrofenyl)imidazolin-2-on (5,0 g, 22,60 mmol). Jodmetan (1,44 ml, 23,05 mmol) ble dryppet ned i reaksjonsblandingen og oppvarmet under tilbakeløpstemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og det resulterende faste stoffet ble tatt opp i 200 ml vann. Den vandige løsningen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Ekstraktene ble slått sammen, tørket over MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*, som gir 5,29 g urensset 4-(2'-metyltioimidazol-1-yl)nitrobenzen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,45 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 2,52 (s, 3H), ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 236 (M+H, 100).

Del B: Fremstilling av 4-(2'-metylsulfonylimidazol-1-yl)nitrobenzen.

Til en avkjølt løsning (0°C) av 4-(2'-metyltioimidazol-1-yl)nitrobenzen (1,05 g, 4,47 mmol) i 40 ml diklormetan ble tilsatt meta-klorperoksybenzoesyre (1,54 g, 8,94 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur i løpet av 20 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med 3 x 75 ml 1,0M natriumhydroksidløsning. Den resulterende organiske løsningen ble tørket over MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk, som 0,98 g urensset 4-(2'-metylsulfonylimidazol-1-yl)nitrobenzen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 3,43 (s, 3H). Ammoniakk-Cl-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 268 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 4-(2'-metylsulfonylimidazol-1-yl)anilin.

Vanlig katalytisk reduksjon av 4-(2'-metylsulfonylimidazol-1-yl)nitrobenzen (0,98 g, 3,67 mmol) med palladium-på-karbon (10%) i metanol, ga 0,80 g 4-(2'-metylsulfonylimidazol-1-yl)anilin. ¹HNMR (CDCl₃)δ: 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (dd, 2H, J₁ = 18,3 Hz, J₂ = 18,6 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,30 (s, 3H). Ammoniakk-Cl-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 238 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-((2'-fluor-4'-(2-metylsulfonylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

35

Dimetylaminopyridin (0,42 g, 3,48 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-(2'-metyl

sulfonylimidazol-1-yl)anilin (0,37 g, 1,58 mmol) og 1-(3-cyanofenyl)-3-etylpyrazol-5-karboksylylsyreklorid (1,58 mmol) i 15 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 15 timer, konsentrert under redusert trykk og rensset ved flash-kromatografi, som gir 0,37 g 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-[(2'-fluor-4'-(2-metyl-
5 sulfonylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 460,9 (M+H, 100), 482,9 (M+Na).

Del D: Fremstilling av 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2'-fluor-4'-(2-metyl-
sulfonylimidazol-1-yl)fenyl)]aminokarbonylpyrazol.

10

Vanlig katalytisk reduksjon av 1-(3-cyanofenyl)-3-etyl-5-[(2'-fluor-4'-(2-metyl-
sulfonylimidazol-1-yl)fenyl)]aminokarbonylpyrazol med palladium-på-karbon (10%) i metanol, ga 0,10 g 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2'-fluor-4'-(2-metylsulfonyl-
imidazol-1-yl)fenyl)]aminokarbonylpyrazol-trifluoracetat etter HPLC-rensning.

15

¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz)δ: 10,78 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 1,1 Hz), 7,49-7,35 (m, 5H), 7,26 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,98 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,35 (d, 3H), 2,67 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 464,9 (M+H, 100). HRMS beregn. for C₂₃H₂₅N₆O₃S: 465.170886, funnet 465.172332.

20

Eksempel 236

1-[(6-(aminometyl)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

25

Del A: Fremstilling av etyl-1-[pyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylylat.

Til en løsning av 2-hydrazinpyridin (0,68 g, 6,24 mmol) i 15 ml iseddik ble tilsatt etyl-2-metoksyimino-4-oksopentanoat (0,90 g, 4,80 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur og konsentrert *in vacuo*. Resten ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet, vandig
30 natriumkarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved flash-kromatografi (eluering med 3:1 heksaner/etylacetat), som gir 0,4 g (36%) av tittel forbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,45 (dd, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (t, 3H). Ammoniakk-
35 CI-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 232 (M+H, 100).

Del B: Fremstilling av etyl-1-[6-cyanopyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylylat.

Til en løsning av etyl-1-[pyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (1,4 g, 6,05 mmol) i 10 ml av iseddik ble tilsatt 6 ml (stort overskudd) av 30% H₂O₂. Reaksjonen ble omrørt ved 100°C i 3 timer og ble deretter avkjølt til værelsestemperatur og helt ned i mettet, vandig natriumkarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende urensede *N*-oksidet ble oppløst i 20 ml tetrahydrofuran og ble deretter tilsatt trimetylsilylcyanid (2,4 ml, 18,2 mmol) etterfulgt av dimetylkarbamoylchlorid (1,7 ml, 18,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 65°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved flash-kromatografi (eluering med 3:1 heksaner/etylacetat) som gir 0,66 g (43%) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,98 (m, 2H), 7,61 (td, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 q, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). Ammoniakk-Cl-massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 257 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 1-[(6-cyanopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av (2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin (0,24 g, 0,78 mmol) i 20 ml metylenklorid ved 25°C ble dråpevis tilsatt trimetylaluminium (1,2 ml av en 2,0M løsning i toluen, 2,34 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt inntil det ikke ble observert noen gassutvikling (-15 minutter). Til denne løsningen ble tilsatt etyl-1-[6-cyanopyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (0,20 g, 0,78 mmol) som en løsning i metylenklorid. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 40°C i 3 timer, og den ble deretter avkjølt i 25°C og stoppet ved tilsetningen av mettet, vandig NH₄Cl. Etter fortynning med etylacetat, ble sjiktene adskilt og det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved flash-kromatografi (eluering med 1:1 heksaner/etylacetat), som gir 0,15 g (38%) av tittelforbindelsen som et fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 10,63 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 515.1 (M+H, 100).

Del D: Fremstilling av 1-[(6-(aminometyl)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-[(6-cyanopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,14 g, 0,27 mmol) i 15 ml absolutt etanol ble tilsatt 12 N HCl (0,023 ml, 0,27 mmol) og 10% Pd/C katalysator (30 mg). Den resulterende
5 blandingen ble omrørt under 1 atmosfære H₂ i 18 timer. Blandingen ble deretter filtrert gjennom en pute av celite og ble konsentrert *in vacuo*. Resten ble tatt opp i 3 ml tri-
fluoreddiksyre og omrørt ved 80°C i 20 minutter. Denne løsningen ble avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved prep. HPLC (C18 omvendt fase kolonne, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA og lyofilisert, som gir 70 mg
10 (45%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,56 (s, 1H), 8,18 (bred, s, 3H), 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (bred q, 2H), 2,30 (s, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 462.9 (M+H, 100).

15 Eksempel 237

1-[(6-(*N*-hydroksyamidino)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Fremstilling av 1-[(6-(*N*-hydroksyamidino)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-
20 butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av 1-[(6-cyanopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,11 g, 0,21 mmol) i 5 ml av absolutt etanol ble tilsatt hydroksylamin-hydroklorid (0,054 g, 0,77 mmol) og natriumkarbonat (0,039 g,
25 0,36 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time og ble deretter avkjølt. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Den faste resten ble triturerert med eter, som gir 80 mg (68%) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 10,79 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,35
30 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (bred s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). ESI massepektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 548.1 (M+H, 100).

Eksempel 238

35 1-[(6-amidinopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Fremstilling av 1-[(6-amidinopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-

4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-[(6-cyanopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol 0,28 g, 0,54 mmol) i 20 ml absolutt ble tilsatt trietylamin (0,38 ml, 2,7 mmol). Hydrogensulfidgass ble boblet langsomt gjennom denne løsningen i 20 minutter (overskudd av H₂S ble vasket gjennom Chlorox-blekemiddel). Kolben ble stoppet tett og fikk stå natten over ved værelsestemperatur. Løsningen ble konsentrert *in vacuo*. Urenset tioamid-rest ble oppløst i 10 ml aceton og ble deretter tilsatt 2 ml (stort overskudd) av metyljodid. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 60°C i 2 timer, og den ble deretter avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i metanol og ble deretter tilsatt ammoniumacetat (1,8 ml av en 1,5 M løsning i metanol, 2,7 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og ble deretter avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i trifluoreddiksyre og omrørt ved 80°C i 20 minutter og ble deretter avkjølt og ble konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved prep. HPLC (C18 omvendt fase-kolonne, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA) og lyofilisert, og gir 78 mg (24%) av tittel-forbindelsen som et hvitt pulver. ¹HNMR(DMSO-d)₆: 10,70 (s, 1H), 9,36 (bred s, 2H), 9,04 (bred s, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (bred s, 2H), 6,87 (s, 1H), 2,33 (s, 3H). ESI masse-spektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 476.2 (M+H, 100). HRMS beregn. for C₂₃H₂₂N₇O₃S: 476.150485; (obs.): 476.152830.

Eksempel 239

1-[6-amidinopyrid-2-yl]-3-metyl-5-[3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av etyl-1-[(6-tiokarbonylamino)pyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat.

Til en løsning av etyl-1-[6-cyanopyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat i 100 ml absolutt etanol ble tilsatt trietylamin (2,7 ml, 19,4 mmol). Hydrogensulfidgass ble langsomt boblet gjennom denne løsningen i 20 minutter (overskudd av H₂S ble vasket gjennom Chlorox-blekemiddel). Kolben ble lukket tett og fikk stå ved værelsestemperatur natten over. Løsningen ble konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i etylacetat, og vasket med 10% vandig HCl og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir 1,1 g (97%) av tittel-forbindelsen, som er tilstrekkelig ren til å anvendes uten rensning. ¹HNMR(CDCl₃)_δ: 9,01 (bred s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,92 (t,

1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (bred s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,22 (q, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 288.9 (M-H, 100).

5 Del B: Fremstilling av 1-[(6-tiokarbonylamino)pyrid-2-yl]-3-metyl-5-[(1-brom-3-fluorfenyl-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av 4-brom-2-fluoranilin (2,17 g, 11,4 mmol) i 150 ml metylenklorid, ble dråpevis tilsatt trimetylaluminium (11,4 ml av en 2M i toluen, 22,8 mmol). Denne løsningen ble omrørt inntil gassutviklingen opphørte (15-20 minutter) og ble deretter
10 tilsatt etyl-1-[(6-tiokarbonylamino)pyrid-2-yl]-3-metylpyrazol-5-karboksylat (1,1 g, 3,8 mmol) i metylenklorid. Den resulterende løsningen ble omrørt under tilbakesløp i 18 timer og ble deretter avkjølt og stoppet ved dråpevis tilsetning av mett, vandig ammoniumklorid. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, sjiktet ble adskilt, det organiske sjiktet ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Den faste resten ble rensed ved triturering med eter og det gjenværende faste stoffet ble tørket *in vacuo*, som gir 1,26 g (76%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,62 (bred s, 1H), 10,20 (bred s, 1H), 8,84 (bred s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)ppm.

20

Del C: Fremstilling av 1-[(6-(*N*-*tert*-butyloksykarbonyl)aminoiminometyl)pyrid-2-yl]-3-metyl-5-[(1-brom-3-fluorfenyl-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av 1-[(6-tiokarbonylamino)pyrid-2-yl]-3-metyl-5-[(1-brom-3-fluorfenyl-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (1,09 g, 2,51 mmol) i 100 ml aceton ble tilsatt 12 ml (stort
25 overskudd) av metyljodid. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og ble deretter avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i metanol og ble deretter tilsatt ammoniumacetat (8,3 ml av en 1,5 M løsning i metanol, 12,5 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og ble deretter avkjølt og konsentrert
30 *in vacuo*, som gir 1,0 g av urent amidin. Til 0,5 g (1,2 mmol) av denne resten i 10 ml pyridin ble tilsatt di-*tert*-butyl-dikarbonat (0,52 g, 2,4 mmol) og 4-dimetylaminyridin (0,29 g, 2,4 mmol). Denne blandingen fikk stå ved værelsestemperatur i 18 timer og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i etylacetat, vasket med vann, 10% vandig HCl og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensed
35 ved flash-kromatografi (eluering med 1:1 heksaner/etylacetat), som gir 0,15 g (24%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 9,08 (bred s, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,95 (d, 1H),

7,85 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)ppm: ESI masse-
spektrumanalyse m/z 516.9/518.9 (M+H)+.

Del D: Fremstilling av 1-[(6-(*N-tert*-butyloksykarbonyl)aminoiminometyl)pyrid-2-yl]-3-
metyl-5-[3-fluor-[2'-tiometoksy-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

Til en løsning av 1-[(6-(*N-tert*-butyloksykarbonyl)aminoiminometyl)pyrid-2-yl]-3-
metyl-5-[(1-brom-3-fluorfenyl-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,15 g, 0,29 mmol) i 15 ml
benzen ble tilsatt 2-tiometoksyfenyl-boronsyre (0,07 g, 0,42 mmol), tetrabutyl-
ammoniumbromid (0,01 g, 0,03 mmol), natriumkarbonat (0,09 g, 0,85 mmol) og 0,80
ml vann. Denne blandingen ble avgasset med en strøm av nitrogen og ble deretter
tilsatt tetrakistriphenylfosfin-palladium (0,06 g, 0,05 mmol). Blandingen ble omrørt ved
80°C i 24 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt og ble deretter fortynnet med etyl-
acetat, vasket med mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄),
filtrert gjennom celite og konsentrert *in vacuo*, som gir 0,157 g (95%) av tittel-
forbindelsen. Dette materialet var tilstrekkelig rent til å kunne anvendes uten rensning.
¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,40 (t, 1H), 8,02 (bred s, 2H), 7,60-7,29 (m, 10H), 6,56 (s, 1H), 2,34
(s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet)
560.9 (M+H, 100).

Del E: Fremstilling av 1-[6-amidinopyrid-2-yl]-3-metyl-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-[(6-(*N-tert*-butyloksykarbonyl)aminoiminometyl)pyrid-2-yl]-3-
metyl-5-[3-fluor-(2'-tiometoksy-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,157 g, 0,28
mmol) i 20 ml metylenklorid ble tilsatt 3-klorperoksybenzoesyre (0,17 g, 0,99 mmol).
Den resulterende blanding ble omrørt ved værelsestemperatur i 24 timer og ble deretter
fortynnet med etylacetat, vasket med mettet, vandig natrium metabisulfitt, mettet,
vandig natrium-bikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*.
Resten ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre omrørt ved 80°C i 20 minutter. Reaksjons-
blanding ble avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved prep. HPLC (C18
omvendt fase-kolonne, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA og lyo-
filisert, som gir 80 mg (47%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,52 (s, 1H), 9,42 (bred s, 2H), 9,08 (bred s, 2H), 8,31 (t, 1H),
8,12 (m, 3H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,89 (s, 1H),
2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 493.9
(M+H, 100).

Eksempel 240**1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-trifluoracetat**

5

Del A: Fremstilling av 1-(3-(*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol.

Til en løsning av 1-(3-(*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karbonsyresyre (183 mg, 0,5 mmol) i DMF (10 ml) ble tilsatt PyBrop (brom-*tris*-pyrrolidino-fosfoniium-heksafluorofosfat, 280 mg, 0,6 mmol) og den resulterende løsningen ble omrørt i værelsestemperatur i 10 minutter. Det ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1 ml) og omrørt i ytterligere 10 minutter. Til denne løsningen ble deretter tilsatt 2-metoksy-4-*N*-morfolin-anilin (125 mg, 0,6 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 3 timer. Etter at blandingen var avkjølt til værelsestemperatur, ble tilsatt *DOWEX* (50WX8-100-ionebytteharpiks, 0,5 g) og omrørt i ytterligere 0,5 timer. Blandingens ble filtrert og resten ble vasket med EtOAc (50 ml). Filtratet ble vasket med saltløsning (5 x 10 ml), tørket over MgSO₄ og renses ved kolonne-kromatografi med EtOAc, som gir produktet (261 mg, 95%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,42-7,31 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,41 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 556 (M+H, 100).

25 Del B: Fremstilling av 1-(3-aminofenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-trifluoracetat.

Til 1-(3-(*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol (100 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt trifluoreddiksyre (5 ml) og den resulterende løsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Løsningen ble konsentrert og renses på TLC-plate med etylacetat, som gir en viskøs væske (60 mg, 80%). ¹HNMR(CD₃OD)δ: 7,58 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 422 (M+H, 100).

Eksempel 241**1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[4'-(3"-metyl-5"-okso-3"-pyrazolin-2"-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol-trifluoracetat.**

- 5 Del A: Fremstilling av 1-(3-*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-5-((4'-(3"-metyl-5"-okso-3"-pyrazolin-2"-yl)-fenyl)aminokarbonyl-pyrazol.

Til en løsning av 1-(3-*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-pyrazol-5-karboksylsyre (150 mg, 0,41 mmol) i DMF (5 ml) ble tilsatt PyBrop (brom-*tris*-pyrrolidin-fosfonium-heksafluorofosfat, 233 mg, 0,5 mmol) og den resulterende løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 10 minutter. Til denne løsningen ble tilsatt *N,N*-dimetylpyridin (70 mg, 0,57 mmol) og omrørt i ytterligere 10 minutter. Det ble tilsatt 2-(4-aminofenyl)-3-metyl-3-pyrazolin-5-on (125 mg, 0,6 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 24 timer. Blandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml), vasket med 1N HCl (10 ml) og saltløsning (5 x 10 ml), tørket over MgSO₄ og rensset ved kolonne-kromatografi med EtOAc, som gir produktet (260 mg). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 537.2 (M+H, 100).

- 20 Del B: Fremstilling av 1-(3-aminofenyl)-3-metyl-5-((2'-metoksy-4'-(*N*-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol-trifluoracetat.

Til 1-(3-*N*-(benzyloksykarbonyl)aminofenyl)-3-metyl-5-((4'-(3"-metyl-5"-okso-3"-pyrazolin-2"-yl)-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol (260 mg) ble tilsatt trifluoreddiksyre (5 ml) og den resulterende løsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsningen ble konsentrert og rensset på TLC-plate med etylacetat til en viskøs væske (120 mg, 74,6% i to trinn). ¹HNMR(CD₃OD)δ: 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (bs, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 403.1 (M+H, 100).

30

Eksempel 242**1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 35 Del A: Fremstilling av 1,1-*di*(metyltio)etylen.

I en 2 liters kolbe utstyrt med mekanisk røreverk, kjøler, under argon, ble metylmagnesiumbromid (3,0 M Et₂O, 84 ml, 252 mmol) fortynnet til en 1,0 M i THF (168 ml), idet man holder satstemperaturen under 40°C. Det ble tilsatt karbondisulfid (22,6 ml, 376 mmol) i THF (23 ml) i løpet av 30 minutter, og reaksjonsblandingen ble holdt ved 40°C i 135 minutter. Oppvarmingen ble fjernet og reaksjonsblandingen ble avkjølt til -72°C. Det ble tilsatt litiumdiisopropylamid (2,0 M i heptan, THF og etylbenzen, 126 ml, 252 mmol) i løpet av 35 minutter, idet man holder den innvendige temperaturen under -60°C. Den resulterende tykke, mørk oransje-røde massen ble holdt ved -60°C i 160 minutter. Det ble tilsatt dimetylsulfat (48 ml, 504 mmol) i løpet av 5 10 minutter og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til værelsestemperatur i løpet av 70 minutter. Det mekaniske røreverket ble slått av og reaksjonsblandingen stod ved værelsestemperatur i 17 timer. Den resulterende blandingen ble fortynnet med Et₂O (300 ml) og dyppet ned i vandig natriumbikarbonat (20%, 500 ml). Det ble anvendt argon-atmosfære ved alle arbeidsoperasjonene. Sjøktene ble adskilt og det organiske sjiktet ble ekstrahert med vandig natriumbikarbonat (25%, 200 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert til ca. 100 ml. Den resulterende oljen ble destillert *in vacuo* (topp-temperatur 70°C, 10 Torr) som gir 25,37 g produkt som er forurenset med etylbenzen, i et beregnet utbytte av rent produkt (15,59 g, 52%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 5,24 (s, 2H), 2,36 (s, 6H)ppm.

20

Del B: Fremstilling av metyl-4,4-di(metyltio)2-okso-but-3-enoat.

En løsning av 1,1'-di(metyltio)etylen (19,73 g som inneholder 9,95 g av forbindelsen, 83 mmol) i Et₂O (125 ml) ble avkjølt til -60°C under argon. Det ble tilsatt oksalyklorid (5,6 ml, 64 mmol) i løpet av 3 minutter og lar den innvendige temperaturen nå -55°C: Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -15°C i løpet av 20 minutter, og ble tilsatt tørr metanol (20 ml, 494 mmol) i løpet av 2 minutter. Reaksjonsblandingen fortsatte å varmes opp, og ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer. Den resulterende blandingen ble fortynnet med Et₂O og filtrert under argon, som gir et gult, fast stoff 30 (8,28 g, 63%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 6,84 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)ppm.

Del C: Fremstilling av metyl-1-(3-cyanofenyl)-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat.

35 En blanding av metyl-4,4-di(metyltio)2-okso-but-3-enoat (2,0 g, 9,7 mmol) trietylamin (1,5 ml, 10,7 mmol) og *m*-cyanofenylhydrazin-hydroklorid (1,81 g, 10,7 mmol) ble slått sammen i tørr metanol (20 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 47 timer. Reaksjons-

blandingen ble fordampet og kromatografert på silikagel (CH₂Cl₂ etterfulgt av 40% EtOAc/heksaner), som gir et delvis rensert mellomprodukt (1,91 g), som ble oppløst igjen i acetonitril (85 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 23 timer. Den urensede reaksjonsblandingen ble kromatografert på silikagel i CH₂Cl₂, som gir ønsket pyrazol
5 (780 mg, 29%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)ppm.

Del D: Fremstilling av metyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat.

10

Til en løsning av metyl-1-(3-cyanofenyl)-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat (777 mg, 2,8 mmol) i tørr DMF (50 ml), ble tilsatt CoCl₂ (39 mg, 0,30 mmol) og NaBH₄ (158 mg, 4,2 mmol). Den opprinnelige løsningen var smaragd-grønn og forandret seg deretter til sort. Etter omrøring i 2 timer, ble tilsatt ytterligere NaBH₄ (145 mg, 3,8 mmol). Etter
15 enda 3 timer ble tilsatt ytterligere CoCl₂ (330 mg, 2,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 17 timer. Det ble tilsatt metanol (10 ml) og omrørt i 40 minutter for å stoppe omsetningen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i 30 ml og kromatografert på silikagel (0%-100% EtOAc/heksaner etterfulgt av 10.30% MeOH(CHCl₃), som gir det ønskede produkt (198 mg, 25%). ¹HNMR(CDCl₃)δ:
20 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 7,3), 6,90 (s, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)ppm.

Del E: Fremstilling av metyl-1-[3-(*t*-butoksykarobnylaminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat.

25

Di-*t*-butyl-dikarbonat (184 mg, 0,84 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av metyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat (195 mg, 0,70 mmol) i tørr THF (8 ml). Etter omrøring i 3 timer ble tilsatt ytterligere THF (5 ml) for å lette løseligheten. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer og det ble tilsatt ytterligere di-*t*-
30 butyl-dikarbonat (54 mg, 0,25 mmol). Etter 5 timer ble tilsatt trietylamin (100 µl, 0,72 mmol), og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og ekstrahert to ganger med H₂O. De vandige ekstraktene ble slått sammen og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble slått sammen, tørket over Na₂SO₄, filtrert, fordampet og kromatografert på silikagel (30% EtOAc), som gir det ønskede produkt
35 (228 mg, 86%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,37 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 5,8), 3,79 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 9H)ppm.

Del F: Fremstilling av 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksytsyre.

Til en løsning av metyl-1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylat (50 mg, 0,13 mmol) i THF (2 ml) ble tilsatt vandig LiOH (1,0 M, 160 μ l, 0,16 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 19 timer. Det ble tilsatt mer LiOH (30 μ l, 0,03 mmol) og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom H₂O og Et₂O/EtOAc. De vandige ekstraktene ble nøytralisert med HCl (0,1 M, 1,0 ml) og is. Denne vandige løsningen ble ekstrahert en gang med Et₂O/EtOAc. Det ble tilsatt mer HCl (0,1 M; 0,5 ml) og deretter ekstrahert med Et₂O/EtOAc. En slutt- pH på 3,5 ble nådd ved tilsetning av HCl (0,1 M, 0,4 ml). Denne ble ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble slått sammen etter surgjøring, tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet, som gir det ønskede produkt (54 mg, 100%). ¹HNMR(CDCl₃) δ : 7,33 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,35 (bd, 2H, J = 4,4), 4,27 (bs, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (s, 9H)ppm.

15

Del G: Fremstilling av 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol.

DMF (3 eller 4 dråper) ble tilsatt til en blanding av 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksytsyre (94 mg, 0,26 mmol) og oksalyklorid (35 μ l, 0,40 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (3 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt i 55 minutter og fordampet. Etter noen få minutter under høyvakuum, ble forbindelsen oppløst igjen i CH₂Cl₂ (3 ml), og ble tilsatt 4-amino-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl hydroklorid (85 mg, 0,30 mmol) og 4-dimetylaminpyridin (85 mg, 0,70 mmol) og omrørt i 20 timer. Reaksjonen ble fortynnet med H₂O og ekstrahert to ganger med EtOAc. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble ekstrahert med vandig NaHCO₃ etterfulgt av vandig HCl (0,1 M, avkjølt med is). Det ble tilsatt fast NaCl for å lette adskillelsen. Det organiske sjiktet ble fjernet og den vandige løsningen ble ekstrahert ytterligere to ganger med EtOAc. De organiske ekstrakter ble slått sammen, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Råproduktet ble kromatografert på silikagel (50% EtOAc/heksaner), som gir det ønskede produkt (65 mg, 43%). ESI massespektrum m/z (M+Na)⁺.

Del H: Fremstilling av 1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

35

1-[3-(*t*-Butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)

aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol (65 mg, 0,11 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (3 ml) og TFA (1 ml) og omrørt i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset ved prep. HPLC (10-90% MeCN/H₂O/0,5% TFA), som gir det ønskede produkt (37 mg, 55%). ¹HNMR(DMSO)δ: 10,78 (s, 1H), 8,21 (bs, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 7,7), 7,70 (m, 5H), 7,45 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 4,13 (bd, 2H, J = 4,8), 2,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z = 493 (M+H, 100).

Eksempel 243

1-(3-aminometyl-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-metyl-pyrazol.

Til en blanding av 3-cyano-4-fluorfenylhydrazin-tinnklorid (10 g, 26,6 mmol) i eddiksyre (150 ml) ble tilsatt 1,1,1-trifluor-2,4-pentandion (4,09 g, 26,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp natten over. Eddiksyren ble fjernet på en rotasjonsfordamper under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat (200 ml) og vann (150 ml). Den organiske fasen ble adskilt og vasket med vann (3 x 100 ml), tørket over natriumsulfat; filtrert, konsentrert og underkastet silikagel-flash-kromatografi (etylacetat:heksan, 1:1), som gir 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-metyl-pyrazol (4,0 g). CI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 270 (M+H, 100).

Del B: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-brommetyl-pyrazol.

Til en løsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-metylpyrazol (4,0 g, 14,87 mmol) i karbontetraklorid (50 ml) ble tilsatt NBS (2,65 g, 14,87 mmol) og benzoylperoksid (0,36 g, 1,48 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp natten over. Løsningsmidlet ble fjernet på rotasjonsfordamper under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat (80 ml) og natriumbikarbonat (mettet, 80 ml). Den organiske fasen ble adskilt og vasket med vann (60 ml); tørket over natriumsulfat; filtrert, konsentrert og underkastet silikagel-flash-kromatografi (etylacetat:heksan, 1:1), som gir 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-brommetyl-pyrazol (2,5 g). CI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 348 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetyl-pyrazol.

Til en løsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-brommetyl-pyrazol (2,5 g, 7,18 mmol) i DMSO (40 ml) ble tilsatt kobber(I)-oksid (2,15 g, 15,08 mmol) og vann (12 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og ble deretter avkjølt til værelsestemperatur og omrørt ved værelsestemperatur natten over. Neste dag ble blandingen filtrert gjennom celite, filterputen ble vasket med etylacetat (20 ml); filtratet ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og vann (50 ml); den organiske fasen ble adskilt og vasket med vann (3 x 30 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert, flash-kromatografert (etylacetat:heksan, 1:6), som gir 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetyl-pyrazol (1,7 g). CI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 286 (M+H, 100).

15 Del D: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylmetyl-pyrazol.

Til en løsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetyl-pyrazol (1,5 g, 5,26 mmol) i acetonitril (30 ml) ble tilsatt NaIO₄ (2,65 g, 11,05 mmol), katalytisk mengde av RuCl₃ og vann (30 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C til værelsestemperatur natten over. Acetonitril ble fjernet på rotasjonsfordamper under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og HCl (10%, 25 ml). Den organiske fasen ble adskilt og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, som gir 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylmetyl-pyrazol (1,4 g). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 298 (M-H, 100).

Del E: Fremstilling av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.

30 Til en løsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylmetyl-pyrazol (0,20 g, 0,67 mmol) i metylenklorid (20 ml) ble tilsatt ClCOCOCl (0,84 g, 6,7 mmol) og en dråpe DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur natten over. Metylenklorid og overskudd av ClCOCOCl ble fjernet på rotasjonsfordamper. Resten ble oppløst igjen i metylenklorid (20 ml) og til løsningen ble tilsatt 2'-metylsulfonyl-[1,1']-3-fluor-4-amino-bifenyl (0,20 g, 0,67 mmol) og DMAP (0,25 g, 2,01 mmol). Blandingen ble omrørt natten over ved værelsestemperatur. Den neste dag ble metylenklorid fjernet på rotasjonsfordamperen under redusert trykk. Resten ble

fordelt mellom etylacetat (30 ml) og HCl (10%, 20 ml). Den organiske fasen ble adskilt og vasket med vann (2 x 20 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, og man får 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (0,32 g). ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 569 (M+Na, 100).

Del F: Fremstilling av 1-(3-aminometyl-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol-trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (50 mg) i etanol (20 ml) ble tilsatt palladium (10% på aktivert karbon, 40 mg). Blandingen ble hydrrert ved 3,1 bar natten over. Den neste dag ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom celite, filtratet ble konsentrert og resten ble rensert på HPLC(RP gradient), som gir 1-(3-aminometyl-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol (40 mg) som trifluoreddiksyresalt. ESI massespektrumanalyse z (rel. intensitet) 551 (M+H, 100).

Eksempel 244

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

Del A: Fremstilling av etyl-4-(2-furyl)-2,4-dioksobutanoat.

Til en løsning av natriumoksid (75 ml) av en 21% løsning i etanol, 0,20 mmol) i 300 ml etanol ble tilsatt en blanding av 2-acetylfuran (20,0 g, 0,18 mmol) og dietyloksalat (26,5 g, 0,18 mmol) i 200 ml tetrahydrofuran i løpet av 30 minutter. Den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og de faste stoffene ble vasket med eter. De faste stoffene ble oppløst i vann og surgjort med 10% HCl. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat og etylacetatsjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir 21,9 g (57%) av tittel forbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,39 (q, 2H), 1,40 (t, 3H)ppm.

Del B: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-5-[fur-2-yl]pyrazol-3-karboksylat.

Til en løsning av etyl-4-(2-furyl)-2,4-dioksobutanoat (3,00 g, 14,3 mmol) i 50 ml absolutt etanol ble tilsatt 3-hydrazinobenzonitril (2,09 g, 15,7 mmol) og *p*-toluen-

sulfonsyre (2,45 g, 14,3 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved 80°C i 2 timer.

Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vacuo* og resten ble tatt opp i etylacetat, filtrert gjennom en pute av silikagel og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rekrystallisert fra heksan, som gir 3,1 g (70%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,80-7,70 (m, 4H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,42 (t, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse m/z 308.1 (M+H, 100).

Del C: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-5-[karboksyl]pyrazol-3-karboksylat.

10 Til en løsning av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-5-[fur-2-yl]pyrazol-3-karboksylat (1,00 g, 3,25 mmol) i 25 ml av en 2:3:2-blanding av acetonitril/vann/karbondetraklorid ble tilsatt natriumperiodat (3,13 g, 14,64 mmol). Blanding ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i etylacetat, vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble triturerert med eter, som 15 gir 0,9 g (96%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 8,15 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)ppm; ESI massespektrumanalyse; (AP+) m/z 286.1 (M+H)+.

Del D: Fremstilling av etyl-1-(3-cyanofenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-20 4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat.

Til en løsning av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-5-[karboksyl]pyrazol-3-karboksylat (0,49 g, 1,72 mmol) i 10 ml benzen ble tilsatt oksalyklorid (0,22 ml, 2,58 mmol) og ca. 3 dråper dimetylformamid. Denne løsning ble omrørt ved værelsestemperatur i 6 timer og ble 25 deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i metylenklorid og deretter ble tilsatt (3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin (0,52 g, 1,72 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (0,63 g, 5,17 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblanding ble fortynnet med etylacetat, vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket 30 (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved flash-kromatografi (eluering med 2:1 heksaner/etylacetat, som gir 0,70 g (76%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,32 (t, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,07 (bred d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,49 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z 533.2 (M+H)+.

35

Del E: Fremstilling av etyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fkyir-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-5-[(3-fluor)-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-2-karboksylat (0,20 g, 0,38 mmol) i 100 ml absolutt etanol ble tilsatt 2 ml trifluoreddiksyre og 50 mg 10% palladium-på-karbon-katalysator. Denne blandingen ble omrørt ved 3,4 bar hydrogen i et Parr-apparat i 24 timer. Blandingen ble
 5 filtrert gjennom en pute av celite og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved prep. HPLC (C18 omvent fase-kolonnes, eluering med en H₂O/CH₃CN-gradient med 0,5% TFA) og lyofilisering, som gir 130 mg (53%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 9,76 (s, 1H), 8,64 (bred s, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,88
 10 (bred s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,19 (t, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z 537.2 (M+H)+.

Eksempel 245

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre, trifluoreddiksyresalt
 15

Til en løsning av etyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat, trifluoreddiksyresalt (0,03 g, 0,05 mmol) i 5 ml 1:1 etanol/vann, ble tilsatt kaliumhydroksid (0,013 g, 0,23 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 3 timer og ble deretter surgjort ved tilsetningen av noen dråper trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingens ble konsentrert
 20 *in vacuo* og resten ble rensert ved prep. HPLC (C18 omvendt fase-kolonnes, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA og lyofilisert, som gir 15 mg (52%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 10,60 (s, 1H), 8,19 (bred s, 3H),
 25 8,06 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,11 (bred s, 2H), 2,90 (s, 3H)ppm: ESI massespektrumanalyse m/z 509.2 (M+H)+.

Eksempel 246

1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-[aminokarbonyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol, trifluoreddiksyresalt
 30

Del A: Fremstilling av etyl-1-[3-(*N*-(*tert*-butyloksykarbonyl)aminometyl)-fenyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat.

35

Til en løsning av etyl-1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat fra Eksempel 244 (0,26 g, 0,40 mmol) i

10 ml metylenklorid tilsatt di-*tert*-butyl-dikarbonat (0,09 g, 0,40 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (0,15 g, 1,20 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingene ble fortynnet med etylacetat og ble deretter vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved flash-kromatografi (eluering med 2:1 heksaner/etylacetat), som gir 0,24 g (80%) av tittelforbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,28 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89 (bred s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 4,86 (bred s, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,33 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,37 (s, 9H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) m/z 635.2 (M-H, 100).

Del B: Fremstilling av 1-[3-(aminometyl)-fenyl]-3-[aminokarbonyl]-5-(3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt.

15 Til en løsning av etyl-1-[3-(*N*-(*tert*-butyloksykarbonyl)aminometyl)-fenyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat (0,24 g, 0,38 mmol) i 20 ml 1:1 tetrahydrofuran/vann ble tilsatt kaliumhydroksid (0,08 g, 1,5 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time og ble deretter avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble fortynnet med vann og ekstrahert med 1:1
20 heksan/etylacetat. De organiske ekstrakter ble kastet. Det vandige sjiktet ble surgjort med vandig HCl og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i 10 ml acetonitril, avkjølt til 0°C og ble deretter tilsatt trietylamin (0,10 ml, 0,71 mmol) og *iso*-butyl-klorformat (0,067 ml, 0,52 mmol). Denne blandingen ble omrørt i 30 minutter og ble deretter tilsatt
25 ammoniakk (0,95 ml av en 2M løsning i metanol, 1,88 mmol) og reaksjonsblandingene ble omrørt med oppvarming til værelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingene ble fortynnet med etylacetat og ble deretter vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre og omrørt ved værelsestemperatur
30 i 2 timer og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved prep. HPLC (C18 omvendt fasekolonne, eluering med en H₂O/CHCN gradient med 0,5% TFA) og lyofilisert, som 115 mg (40%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
¹HNMR(DMSO-*d*₆)δ: 9,53 (s, 1H), 8,78 (bred s, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,15 (bred s, 1H), 3,99 (bred s, 2H), 2,60 (s, 3H)ppm. ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) (ESI) m/z 508.2 (M+H, 100).

Eksempel 247**Etyl-1-[3-(aminometyl)-fenyl]-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat, trifluoreddiksyresalt**

5 Del A: Fremstilling av *N*-(3-cyanofenyl)-trifluoracetohydrasonoyl-bromid.

Til en løsning av 3-hydrazinobenzonitril-HCl-salt (1,3 g, 7,66 mmol) i 20 ml absolutt etanol ble tilsatt trifluoracetaldehyd-etylhemiacetal (1,33 g, 9,19 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 18 timer og deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i 10 ml dimetylformamid og deretter ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1,36 g, 7,66 mmol). Løsningen ble omrørt ved værelses-temperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir 2,1 g (95%) av tittelforbindelsen som var tilstrekkelig ren slik at den kan anvendes uten ytterligere rensning. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,16 (bred s, 1H), 7,47-7,30 (m,4H) ppm.

Del B: Fremstilling av etyl-3-(2-furyl)-3-oksopropanoat.

20 Til en suspensjon av heksan-vasket natriumhydrid (3,5 g av 60% dispersjon i mineralolje, 90,8 mmol) i 200 ml tetrahydrofuran ble tilsatt dietylkarbonat (10,7 g, 90,8 mmol) og 2-acetylfuran (5,0 g, 45,3 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 1 time og ble deretter avkjølt til værelsestemperatur og stoppet ved langsom tilsetning av 10% vandig HCl. Tetrahydrofuran ble fjernet *in vacuo*, den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir 6,9 g (83%) av tittelforbindelsen som er tilstrekkelig ren til å kunne anvendes uten rensning. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,61 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,25 (t, 3H) ppm.

30 Del C: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[furyl-2-yl]pyrazol-4-karboksylat.

Til en løsning av etyl-3-(2-furyl)-3-oksopropanoat (1,87 g, 10,26 mmol) i 20 ml absolutt etanol ble tilsatt natriumetoksid (2,6 ml av en 21% løsning i etanol, 6,84 mmol). Deretter ble tilsatt *N*-(3-cyanofenyl)-trifluoracetohydrasonoyl-bromid (1,0 g, 3,42 mmol) i absolutt etanol. Den resulterende blandingen ble omrørt ved værelses-temperatur i 3 timer og ble deretter fortynnet med eter. Sjøktene ble adskilt og det orga-

niske sjikt ble vasket med vann, mettet natriumkarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved flash-kromatografi (eluering med 4:1, heksan/etylacetat), som gir 0,80 g (63%) av tittel forbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,33 (q, 2H), 1,32 (t, 3H)ppm.

Del D: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[karboksy]pyrazol-4-karboksylat.

Til en blanding av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[furyl-2-yl]pyrazol-4-karboksylat (0,75 g, 2,0 mmol) i 30 ml av en 2:3:2-blanding av acetonitril/vann/karbon-tetraklorid ble tilsatt natriumperiodat (1,92 g, 9,0 mmol) og ruteniumtrikloridhydrat (0,008 g, 0,04 mmol). Blandingen ble omrørt under værelsestemperatur i 18 timer og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i etylacetat, og vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*: Denne resten ble oppløst i 1:1 heksan/etylacetat og ekstrahert med mettet, vandig natriumkarbonat. Det vandige sjiktet ble surgjort med HCl og ble deretter ekstrahert med etylacetat. Disse etylacetatekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*, som gir 0,40 g (56%) av tittel forbindelsen som var tilstrekkelig ren til å anvendes uten rensning.

¹HNMR(CDCl₃)δ: 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 4,55 (q, 2H), 1,47 (t, 3H)ppm. ESI (-ve) massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 352.1 (M-H, 100).

Del E: Fremstilling av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat.

Til en løsning av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[karboksy]pyrazol-4-karboksylat (0,33 g, 0,93 mmol) i 10 ml metylenklorid, ble tilsatt oksalyklorid (0,12 ml, 1,4 mmol) og ca. 3 dråper dimetylformamid. Denne løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 6 timer og ble deretter konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i metylenklorid og ble deretter tilsatt 4-dimetylaminopyridin (0,34 g, 2,79 mmol) og (2-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amin-hydroklorid (0,28 g, 0,93 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig natriumbikarbonat og saltløsning, tørket (MgSO₄), konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved flash-kromatografi (eluering med 2:1, heksan/etylacetat), som gir 0,25 g (45%) av tittel forbindelsen. ¹HNMR(CDCl₃)δ: 11,27 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79 (m, 2h), 7,67-7,52 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (q, 2H),

2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)ppm. ESI (+ve) massespektrumnanalyse m/z (rel. intensitet) 623.1 (M+Na, 100).

Del F: Fremstilling av etyl-1-[3-(aminometyl)-fenyl]-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat, trifluoreddiksyresalt.

Til en løsning av etyl-1-[(3-cyano)fenyl]-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat (0,13 g, 0,22 mmol) i 20 ml absolutt etanol ble tilsatt konsentrert HCl (0,018 ml, 0,22 mmol) og 20 mg 10% palladium-på-karbon-katalysator. Denne blandingen ble omrørt i 1 atmosfære hydrogen i 18 timer. Blandingene ble filtrert gjennom en pute av celite og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved prep. HPLC (C18 omvendt fasekolonne, eluering med en H₂O/CH₃CN gradient med 0,5% TFA) og lyofilisert, som gir 35 mg (21%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. ¹HNMR(DMSO-d₆)δ: 11,22 (s, 1H), 8,21 (bred s, 3H), 8,06 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80-7,40 (m, 6H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,13 (bred q, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)ppm. ESI (+ve) massespektrumnanalyse m/z (rel. intensitet) (AP+) 605.2 (M+H, 100).

Eksempel 248

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol, trifluoreddiksyresalt

Del A: Fremstilling av 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol.

DMF (3 dråper) ble tilsatt til 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-3-(metyltio)pyrazol-5-karboksylsyre (553 mg, 1,5 mmol) og oksalyklorid (260 µl, 3,0 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (30 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time og inndampet. Det resulterende faste stoffet ble oppløst igjen i tørr CH₂Cl₂ (30 ml) og ble tilsatt 4-dimetylaminopyridin (585 mg, 4,8 mmol). Etter omrøring i 4 minutter ble porsjonsvis tilsatt 4-amino-3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifenyl, hydroklorid (530 mg, 1,8 mmol) i løpet av 5 minutter og omrørt i 22 timer. Reaksjonsblandingene ble ekstrahert en gang med mettet NaCH₃, deretter en gang med en avkjølt løsning av 0,1 M HCl. Det organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Råproduktet ble kromatografiert på silikagel (40-50% EtOAc/heksaner), som gir det ønskede produkt (376 mg, 41%). ¹HNMR(CDCl₃)δ: 8,38 (bt, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,81

(bs, 1H), 7,65 (td, 1H, $J = 7,4$, $J' = 1,4$), 7,58 (td, 1H, $J = 7,7$, $J' = 1,5$), 7,43 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,8$), 6,84 (s, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,39 (d, 2H, $J = 6,3$), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (s, 9H)ppm.

- 5 Del B: Fremstilling av 1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol.

1-[3-(*t*-Butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)ainokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol (287 mg, 0,47 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2
 10 (5 ml) og TFA (5 ml) og omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblanding ble inndampet og renset ved prep. HPLC (10-70% MeCH/H₂O/0,05% TFA), som gir det ønskede produkt, (271 mg, 93%). ¹HNMR(DMSO-*d*₆) δ : 10,60 (s, 1H), 8,25 (bs, 2H), 8,13 (d, 1H, $J = 8,1$), 7,82 (td, 1H, $J = 7,3$, $J' = 1,5$), 7,74 (m, 3H), 7,48 (m, 5H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,4$), 7,23 (s, 1H), 4,16 (d, 2H, $J = 5,8$), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)
 15 ppm. ApCI massespektrumanalyse $m/z = 511$ (M+H, 100).

Eksempel 249

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonyl)pyrazol, trifluoreddiksyresalt

20 MCPBA (110 mg, 57-86%) ble tilsatt til 1-[3-(*t*-butoksykarbonylaminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol (89 mg, 0,15 mmol) i CH_2Cl_2 (5 ml) og omrørt ved værelsestemperatur i 6 timer. Reaksjonsblanding ble ekstrahert en gang med mettet Na_3SO_3 , deretter en gang med mettet
 25 NaHCO_3 . Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet. Råproduktet ble oppløst igjen i CH_2Cl_2 (1,5 ml) og TFA (1,5 ml) og omrørt ved værelsestemperatur i 5 timer. Den resulterende løsningen ble fordampet og renset ved prep. HPLC (10,70% MeCN/H₂O/0,05% TFA), som gir det ønskede produkt.
¹HNMR(DMSO-*d*₆) δ : 10,75 (s, 1H), 8,20 (bs, 3H), 8,06 (dd, 1H, $J = 8,0$, $J' = 1,5$), 7,70
 30 (m, 5H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 8,1$ og 1,7 Hz, 1H), 4,11 (d, 2H, $J = 5,5$), 3,36 (s, 3H), 2,91 (s, 3H) ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 543 (M+H, 100).

Eksempel 250**1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[4-(5-(metoksyaminokarbonyl)imidazol-1-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt.**

5 Del A: En løsning av 4-amino-nitribenzen (5,3 g, 38,4 mmol) i etylalkohol (50 ml) ble behandlet med *n*-butyl-glyksylat (10,0 mg, 76,9 mmol). Etter omrøring under tilbakeløp i 18 timer, ble reaksjonsblandingen konsentrert ved redusert trykk. Resten ble anvendt i neste trinn uten rensning. Til løsningen av iminet (10,0 g, 40,0 mmol) i metylalkohol (50 ml) ble tilsatt natriumkarbonat (11,0 g, 80,0 mmol) og tosylmetyl-isocyanat (11,7 g, 60,0 mmol). Løsningen ble omrørt i 1 time ved værelsestemperatur, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Resten ble behandlet med mettet natriumkloridløsning, og blandingen ble ekstrahert med metylenklorid. Det organiske ekstraktet ble konsentrert og triturerert med metylalkohol. Utfelningen ble tatt vare på og tørket, som gir et imidazol (5,9 g, 59%, 2 trinn). Reduksjon til anilin ble utført i MeOH og 10 % Pd/C ved 3,4 bar i 18 timer. MS (ESI) *m/z* (rel. intensitet), 216 ($M^+ + H$, 100).

Del B: Produktet fra Del A ble deretter koblet til 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluor-metylpyrazol-karboksylysyre ved hjelp av syrekloridmetoden som er omtalt tidligere.

20 Produktet ble rensert ved silikagel-kolonneskromatografi (heksan:etylacetat, 4:3), som gir et rent koblet produkt. ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 481 ($M^+ + H$, 100).

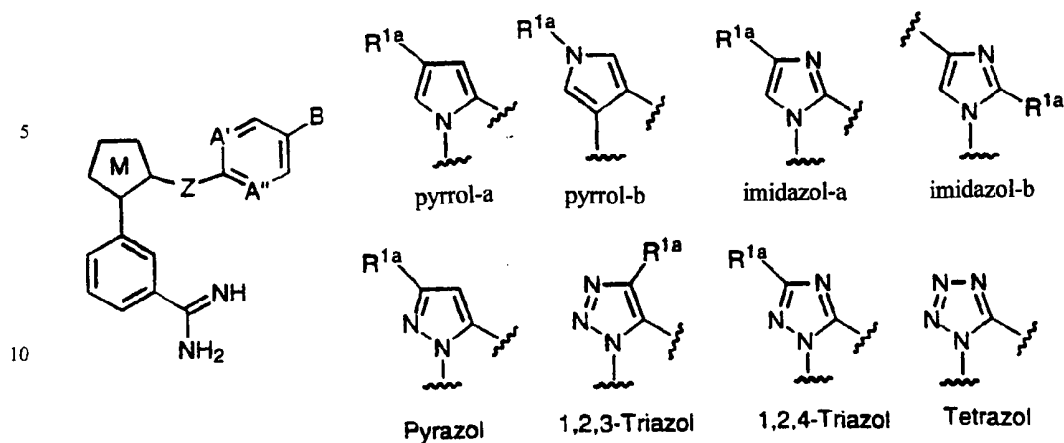
Del C: Produktet fra Del B (200 mg, 0,4 mmol) i THF (3 ml) ble behandlet med 1N NaOH (0,8 ml, 0,8 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved værelsestemperatur, ble deretter surgjort til pH 7 med 1N HCl, ekstrahert med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Den resulterende syren (100 mg, 0,2 mmol) ble oppløst i THF (5 ml), behandlet med DIEA (0,001 ml, 0,6 mmol), metoksyaminhydroklorid (0,030 g, 0,36 mmol) og TBTU (83 mg, 0,2 mmol) og omrørt i 18 timer ved værelsestemperatur. Resten ble behandlet med vann og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Rensning ved silikagel-flash-kromatografi (metanol/metylklorid, 1:9), ga metoksyhydroksamatmellomprodukt (60 mg, 56%). ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 496 ($M^+ + H$, 100). Reduksjon av nitrilet til benzylamin ble deretter utført ved hjelp av vanlige betingelser. ¹HNMR(CD₃OD)δ: 3,74 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,80 (m, 3H)ppm. ESI massespektrumanalyse *m/z* (rel. intensitet) 442 ($M^+ + H$, 100).

Eksempel 251**1-(3-aminometylfenyl)-5-[(4-(5-metyl-1,2,3-triazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol, trifluoreddiksyresalt**

- 5 Del A: En løsning av 4-*tert*-butyl-[1-(4-nitrofenyl)]-5-metyl-1,2,3-tiazol-1-yl-karboksy-
ylat (Maybridge Chemical Company, 0,5 g, 1,6 mmol) i TFA (10 ml) ble oppvarmet
under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ved redusert trykk.
Resten ble deretter redusert til anilinet ved hjelp av vanlige betingelser uten rensing.
1HNMR(CDCl₃)δ: 2,36 (s, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80
10 (s, 1H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z (rel. intensitet) 175 (M⁺+H, 100).

- Del B: Mellomproduktet ble deretter koblet til 1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetylpyrazol-
karboksylsyre etter syrekloridmetoden som er omtalt tidligere, etterfulgt av reduksjonen
av nitrilet til benzylamin og rensning ved HPLC med omvendt fase fremgangsmåter og
15 lyofilisering, som gir tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. 1HNMR(CD₃OD)δ:
2,35 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (m, 3H),
7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H)ppm. ESI massespektrumanalyse m/z
(rel. intensitet) 500 (M⁺+H, 100).

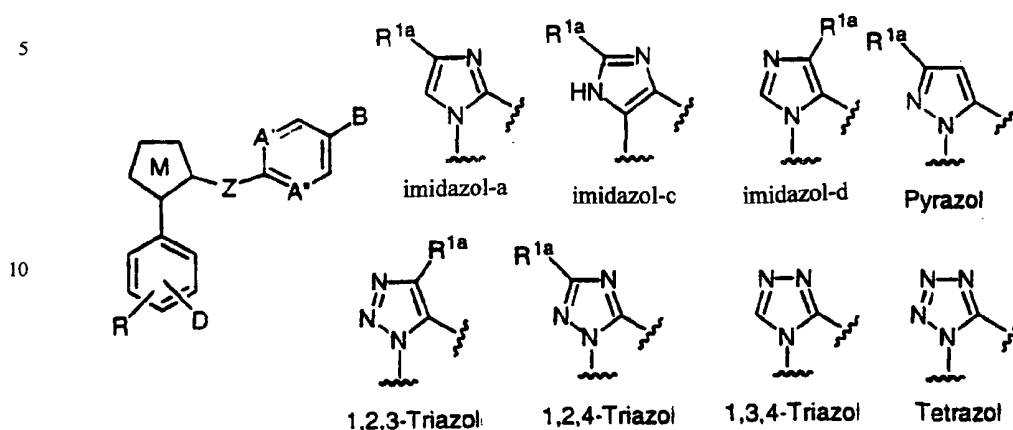
Tabell 1a



Eks	Ring M	Z	R ^{1a}	A'	A''	B	MS
1	pyrrol-a	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	460,3
2	pyrrol-a	CONH	H	CH	CH	2-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄	516,4
3	pyrrol-a	CONH	Br	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	538,2
4	pyrrol-a	CONH	H	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	461,3
5	pyrrol-b	CONH	benzyl	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	550,3
6	pyrrol-b	CONH	benzyl	CH	CH	2-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄	606,5
7	imidazol-b	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	461,1
8	imidazol-b	CONH	H	CH	CH	2-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄	517,2
9	imidazol-a	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	461,3
10	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,2
11	pyrazol	NHCO	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,2
12	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-(5'-CF ₃ -tetrazol-1'-yl)C ₆ H ₄	532,4
13	4-Cl-pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-t-Bu-NHSO ₂ -C ₆ H ₄	509,1
14	pyrazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	529,0
15	4-CH ₃ O-pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	559,4
16	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	1-imidazolyl	386,2
17	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	O-2'-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	490,3
18	pyrazol	COCH ₂	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	474,2
19	1,2,3-triazol	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,1

20	tetrazol	CONH	-	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	452,2
21	tetrazol	SCH ₂	-	C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	500,2
22	tetrazol	SOCH ₂	-	C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	516,2
23	tetrazol	SO ₂ CH ₂	-	C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	532,2
24	tetrazol	CONH	-	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,3
25	pyrazol	CONH	CH ₃	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	476,3
26	pyrazol	CONH	CH ₃	N	N	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	477,2
27	pyrazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	509,3
28	pyrazol	CONH	CH ₃	C-F	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	493,2
29	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -4-F-C ₆ H ₃	493,3
30	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	464,3
31	pyrazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	498,3
32	pyrazol	CONH	CH ₃	C-F	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	482,2
33	pyrazol	CONH	CH ₃	N	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	465,3
34	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-F-C ₆ H ₄	414,3
35	pyrazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-F-C ₆ H ₄	448,0
36	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	474,3
37	pyrazol	CONCH ₃	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	489,3
38	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	517,4
39	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	518,2
40	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	N	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	506,3
41	pyrazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	528,2
42	pyrazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	518,2
43	4-CH ₃ -O- pyrazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	548,3
44	pyrazol	CONH	CH ₃	CH	CH	CF ₃	388,2
45	imidazol-a	CONH	4-CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,3
46	1,2,3-triazol	CONH	H	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,3
47	1,2,3-triazol	CONH	H	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	451,3
48	1,2,3-triazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	530,3

Tabell 1b



Hvis ikke annet er angitt så er D i metaposisjon og er amidino (AM) og R er fraværende.

Eks	M	Z	R ^{1a}	A-B	Ms
49	pyrazol	CONH	metyl	4- (4'-klorfenyl)-tiazol-2-yl	437,1
50	pyrazol	CONH	metyl	2' -CH ₃ Sb-bifenyl	496,1
51	pyrazol	CONH	metyl	2' -CF ₃ S(O)-bifenyl	512
52	pyrazol	CONH	metyl	2' -CH ₃ S(O)-bifenyl	528,1
53	pyrazol	CONH	metyl	4-karboksymetyl-C ₆ H ₄	378,2
54	pyrazol	CONH	metyl	4-N,N-(CH ₃) ₂ NC(O)-C ₆ H ₄	391
55	pyrazol	CONH	metyl	4-N,N-(CH ₃) ₂ NS(O) ₂ -C ₆ H ₄	426
56	pyrazol	CONH	metyl	4-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄	455
57	pyrazol	CONH	metyl	4-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	381,3
58	pyrazol	CONH	metyl	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	388,1
59	pyrazol	CONH	metyl	4-benzylsufonyl-piperidyl	481,2
60	pyrazol	CONCH ₃	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	489,2
61	pyrazol	CONH	metyl	4'-F-bifenyl	493,1
62	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-pyridin-2-yl	476,1

63	pyrazol (D= -CN)	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-pyridin-2-yl	459,1
64	pyrazol	CONH	metyl	2'-CF ₃ -bifenyl	464,2
65	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	476,1
66	pyrazol	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -3-klorbifenyl	509,1
67	pyrazol	CONH	metyl	2'-CF ₃ -3-klorbifenyl	498,1
68	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	517,2
69	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	2-CF ₃ -bifenyl	507,2
70	pyrazol	CONH	C ₄ H ₉	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄ -pyridin-2-yl	518,2
71	4-CH ₃ O- pyrazol	CONH	CF ₃	2' -CF ₃ -bifenyl	548,2
72	pyrazol	CONH	CF ₃	2' -CF ₃ - bifenyl	518,1
73	pyrazol	CONH	CF ₃	2' -SO ₂ CH ₃ -bifenyl	528,1
74	pyrazol	CONH	metyl	2' - H ₂ NSO ₂ -3-Br-bifenyl	553,1
75	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	2' - H ₂ NSO ₂ -3-Br-bifenyl	554,1
76	pyrazol	COCH ₂	metyl	2' -H ₂ NSO ₂ -bifenyl	474,2
77	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	5- (2' -H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	477,1
78	pyrazol	CONH	CF ₃	5-(2'-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄) pyrimidin-2-yl	587,2
79	pyrazol	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	531,1
80	pyrazol (D=COH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	532,1
81	pyrazol (D= -CN)	CONH	CF ₃	4'-imidazol-1-yl-C ₆ H ₄	440,1
82	pyrazol	CONH	CF ₃	4'-morfolin-1-yl-C ₆ H ₄	459,2
83	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	CF ₃	4'-morfolin-1-yl-C ₆ H ₄	460,1
84	pyrazol	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	530,1
85	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	531,1
86	pyrazol	CONH	CF ₃	4'-(3-metyltetrazol-1-yl)C ₆ H ₄	456,2
87	pyrazol	NHSO ₂	metyl	2'-naftyl	406,1
88	pyrazol	NHSO ₂	metyl	2'-(4-brom-C ₆ H ₄)	434,0

89	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	462,2
90	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	516,1
91	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)pyrid-2-yl	465,2
92	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	477,2
93	pyrazol	CONH	metyl	2'-F-bifenyl	414,2
94	pyrazol	CONH	metyl	3-Cl-2'-F-bifenyl	448,1
95	pyrazol	CONH	metyl	3-F-2'-F-bifenyl	482,2
96	pyrazol	CONH	metyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	493,1
97	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-F-C ₆ H ₄)pyrid-2-yl	415,2
98	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-t-Bu-NHSO ₂ -fenyl) pyrimidin-2-yl	533,2
99	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-([1,6]- dihydropyrimid-2-yl)	579,2
100	pyrazol	CONH	metyl	4-pyridin-3'-yl-C ₆ H ₄	379,2
101	pyrazol	CONH	metyl	2-(2'-pyridyl)etyl	349,2
102	pyrazol	CONH	metyl	3-(C ₆ H ₄)propyl	362,2
103	pyrazol	CONH	metyl	4-(pyrid-2'-yl)C ₆ H ₄	397,2
104	pyrazol	CONH	metyl	4-(i-propoksy)C ₆ H ₄	378,2
105	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-CF ₃ -fenyl)pyrimidin-2-yl	466,2
106	pyrazol	CONH	metyl	4-(piperidino-SO ₂)C ₆ H ₄	467,2
107	pyrazol	CONH	metyl	4-(piperidono-CO)C ₆ H ₄	431,1
108	pyrazol (R=F)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	493
109	pyrazol (D=CONH ₂) (R=F)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	494,1
110	3-pyrazol	CONH	1-metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	475,3
111	pyrazol	CONH	metyl	4-(pyrazol-4'-yl)C ₆ H ₄	386,3
112	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pyrid-2-yl	475,2
113	pyrazol	CONH	metyl	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pyrimid-2-yl	476,2
114	pyrazol (D= -CN)	CONH	metyl	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pyrimid-2-yl	459,0
115	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pyrimid-2-yl	477,1

116	metyl	CONH	metyl	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenyl	490,2
117	pyrazol (D= N-NH ₂ - AM)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	546,2
118	pyrazol (D=N-Me-N- HO-AM)	CONH	metyl	2'-t-Bu-NSO ₂ -bifenyl	561,2
119	pyrazol (D=N-Me- Am)	CONH	metyl	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenyl	545,2
120	pyrazol (D=N-Me- AM)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	489,2
121	tetrazol	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	464,2
122	tetrazol (D=CONH ₂)	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	465,1
123	tetrazol	CONH	-	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	453,2
124	tetrazol	CONH	-	4-Br-C ₆ H ₄	386,0
125	tetrazol (D=CONH ₂)	CONH	-	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	454,1
126	tetrazol	CH ₂	-	2'-CF ₃ -bifenyl	423,2
127	1-(3-AM- feryl)-metyl- pyrazol	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	489
128	1-(4-AM- feryl)-metyl- pyrazol	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	489
129	imidazol-a	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	461
130	imidazol-a	CONH	4-metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	475,2
131	imidazol-a	CONH	5-Cl, 4-Me	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	509,1
132	imidazol-c	CONH	2-metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	475,1
133	pyrazol	CONH	metyl	4'-(N-benzimidazol-1-yl)C ₆ H ₄	436,2
134	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	4'-(N-benzimidazol-1-yl)C ₆ H ₄	437,2
135	pyrazol	CONH	metyl	4-(2'-metylimidazol-1-yl)C ₆ H ₄	400,2

136	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	4-(2'-metylimidazol-1-yl)C ₆ H ₄	401,2
137	pyrazol	CONH	metyl	4'-(1,2,3-trazol-2-yl)C ₆ H ₄	387,2
138	pyrazol	CONH	metyl	4'-cykloheksyl-C ₆ H ₄	402,2
139	pyrazol	CONH	metyl	bifenyl	396,2
140	pyrazol	CONH	metyl	4'-morfolino-C ₆ H ₄	405,2
141	pyrazol	CONH	metyl	4'-(2-CF ₃ -tetrazol-1-yl)C ₆ H ₄	456,2
142	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	4'-(2-CF ₃ -tetrazol-1-yl)C ₆ H ₄	443,2
143	pyrazol	CONH	metyl	4-(CH ₃) ₂ NC(O)NH-C ₆ H ₄	406,2
144	pyrazol	CONH	metyl	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	391,2
145	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	392,2
146	pyrazol	CONH	metyl	4-tetrazol-1-yl-C ₆ H ₄	388,2
147	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	metyl	4-tetrazol-1-yl-C ₆ H ₄	389,2
148	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-acetylpiperazin-1-yl)C ₆ H ₄	446,2
149	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-t-butoksykarbonylpiperazin-1-yl)C ₆ H ₄	504,3
150	pyrazol	CONH	metyl	4-(piperazin-1-yl)C ₆ H ₄	404,2
151	pyrazol	CONH	CF ₃	4-cykloheksylfenyl	456,2
152	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-morfolino)-3-klor-C ₆ H ₄	439,2
153	pyrazol	CONH	CH ₃ S	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	507,1
154	pyrazol	CONH	CH ₃ SO	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	523,1
155	pyrazol	CONH	CH ₃ SO ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	539,1
156	tetrazol (D=CONH ₂)	CH ₂	-	2'-CF ₃ -bifenyl	424,1
157	tetrazol (D=CONH ₂)	CH ₂	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	435,1
158	pyrazol	CONH	metyl	4-cyklopentylloksyfenyl	404,2
159	pyrazol	CONH	metyl	3-(pyrid-2-yl-NHCH ₂)C ₆ H ₄	426,2
160	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-imidazolyl)fenyl	386,2
161	pyrazol	CONH	CF ₃	4-(N-morfolino)-3-Cl-C ₆ H ₄	493,1
162	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-pyrrolidino-karbonyl)-3-Cl-C ₆ H ₄	451,2

163	pyrazol	CONH	metyl	4-(N-morfolino-karbonyl)-3-Cl-C ₆ H ₄	433,2
164	pyrazol D= -CN	CONH	CF ₃	4-(N-imidazolyl)fenyl	423,2
165	pyrazol	CONH	CF ₃	4-N-imidazolyl)fenyl	440,2
166	pyrazol	CONH	CF ₃	4-(N-metyltetrazolon-1-yl)fenyl	472,1
167	pyrazol (D=CONH ₂)	COCH ₂	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	433,2
168	pyrazol	CONH	metyl	4-N-pyrrolidoino-metylfenyl	403,2
169	pyrazol (D= NH ₂)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	448,1
170	pyrazol (= 2-NH ₂)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	448,1
171	pyrazol (D= NH ₂) (R= 4-Cl)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	482,0
172	pyrazol (D= NH ₂) (R= 4-Cl)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	466,0
173	pyrazol (D= NH ₂) (R= 4-OMe)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	478,1
174	tetrazol (D= NH ₂) (R= 4-Cl)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	470,0
175	tetrazol (D= NH ₂) (R= 4-Cl)	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	471,2
176	tetrazol (D= NH ₂) (R= 4-OMe)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	466,0
177	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyridin-2-yl	463,3

178	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R= 4-CH ₃)	CONH	metyl	2-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	476
179	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R= 4-CH ₃)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	480
180	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-(N-pyrrolidino-karbonyl)C ₆ H ₄	458,2
181	pyrazol (D=*)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	547,2
182	pyrazol (D=**)	CONH	metyl	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenyl	603,2
183	pyrazol (D=**)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	547,2
184	pyrazol (D=***)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	631,2
185	1-(pyrid-2-yl) -pyrazol	CONH	metyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	452
186	1-(6-Br-pyrid- 2-yl)-pyrazol	CONH	metyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	530
187	tetrazol (D=3-NH ₂) (R=4-Cl)	CONH	-	3-Cl-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	504,0
188	tetrazol (D=3-NH ₂) (R=4-Cl)	CONH	-	4-(N-pyrrolidino-karbonyl)C ₆ H ₄	430
189	tetrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	450,2
190	1,3,4-tetrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	H	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	467,9
191	imidazol-d (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	448,2
192	imidazol-d (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	447
193	imidazol-d	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	461,2

194	Pyrazol (D=CH ₂ NHCH ₃)	CONH	metyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	494,1
195	Pyrazol (D=CH ₂ NHCH ₃)	CONH	metyl	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	492,2
196	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	3-CF ₃ 4-OCH ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	545,1
197	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-pyrrolidino-karboxyl)C ₆ H ₄	476,2
198	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-4-(N-pyrrolidino-karboxyl)C ₆ H ₄	476,2
199	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	515,1
200	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	534,1
201	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄) [1,6-dihydro] pyrimidin-2-yl	520,1
202	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	518,1
203	pyrazol (D=CH(CH ₃)- -NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	530,1
204	pyrazol (D=C(=NH)- N-morfolino)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	616,9
205	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CH(OH) CH ₂	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	517,2
206	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	532,9
207	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₃ CSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	517,1
208	pyrazol	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	546
209	pyrazol	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	547,1
210	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	COCH ₂	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	514,8

211	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CH ₂ SO ₂ -CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	540,1
212	pyrazol	CONH	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	568,1
213	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	572,1
214	pyrazol (D=CH(=NH) NHCO ₂ CH ₃)	CONH	metyl	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pyrimidin-2-yl	535,1
215	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	461,2
216	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-CH ₃ -2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	530,2
217	1,2,3-triazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	-	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	466,1
218	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R=4-CH ₃)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	476,2
219	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R=4-F)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	480,2
220	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R=4-Cl)	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	497,1
221	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R=4-F)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	551,9
222	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	480
223	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	479
224	pyrazol	CONH	metyl	3-F-4-(N-morfolino)fenyl	423,2
225	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	3-F-4-(N-morfolino)fenyl	410,2
226	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-4-(2'-CH ₃ -imidazol-1-yl)fenyl	459,2

227	pyrazol (D=CN)	CH ₂ O	metyl	bifenyl	420
228	pyrazol	CH ₂ O	metyl	bifenyl	437,2
229	pyrazol (D=CONH ₂)	CH ₂ O	metyl	bifenyl	438,2
230	pyrazol	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-morfolino)fenyl	477,2
231	pyrazol (D=CONH ₂)	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-morfolino)fenyl	478,1
232	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-CF ₃ -4-(N-morfolino)fenyl	514
233	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	etyl	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	493,9
234	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	etyl	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	493
235	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	etyl	2-F-4-(2'-H ₃ CSO ₂ -imidazolyl)fenyl	465,2
236	1-(6-NH ₂ CH ₂ - pyrid-2-yl)- pyrazol	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	462,9
237	1-(6-C(=NH ₂) NOH-pyrid-2- yl)-pyrazol	CONH	metyl	2'-t-BuHNSO ₂ -bifenyl	548,1
238	1-(6-AM- pyrid-2-yl)- pyrazol	CONH	metyl	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenyl	476,2
239	1-(6-AM- pyrid-2-yl)- pyrazol	CONH	metyl	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	493,9
240	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	2-CH ₃ O-4-(N-morfolino)fenyl	422,2
241	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	metyl	4-(3'-CH ₃ -5'-okso-3'-pyrazolin-2'-yl) fenyl	403,1
242	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	SCH ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	493
243	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂) (R=4-F)	CONH	CF ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	551

244	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CO ₂ Et	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	537,2
245	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	COOH	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	509,2
246	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CONH ₂	2-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	537,2
247	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	3-CF ₃ 4-CO ₂ Et	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	605,2
248	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	SCH ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenyl	511
249	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	SO ₂ CH ₃	3-F-2'-H ₃ SCO ₂ -bifenyl	543
250	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-((5-CH ₃ ONHC (O)) imidazol-1-yl)fenyl	442
251	pyrazol (D=CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-(5-CH ₃ -1,2,3-triazol-1-yl)fenyl	500

* D= etylkarboksamidino.

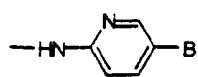
** D=1"-imino-1"-N-morfolino)metyl.

5 *** D=N-((5-metyl-2-okso-1,2-dioksol-4-yl)metoksykarbonyl)amidino.

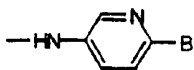
De følgende tabeller inneholder typiske eksempler i følge foreliggende oppfinnelse. Det er meningen av hver innførsel i hver enkelt tabell skal pares med hver formel ved begynnelsen av tabellen. For eksempel er det meningen av Eksempel 1 i Tabell 2 skal
10 pares med hver av formlene a-nn og det er meningen at Eksempel 1 i Tabell 3 skal pares med hver av formlene a-nn.

De følgende grupper kan anvendes for gruppe A i de følgende tabeller.

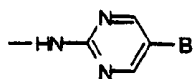
5



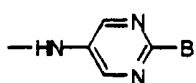
2-pyridyl



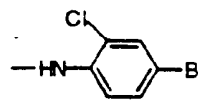
3-pyridyl



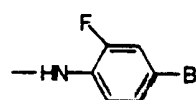
2-pyrimidyl



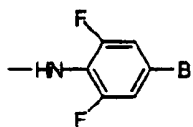
5-pyrimidyl



2-Cl-phenyl

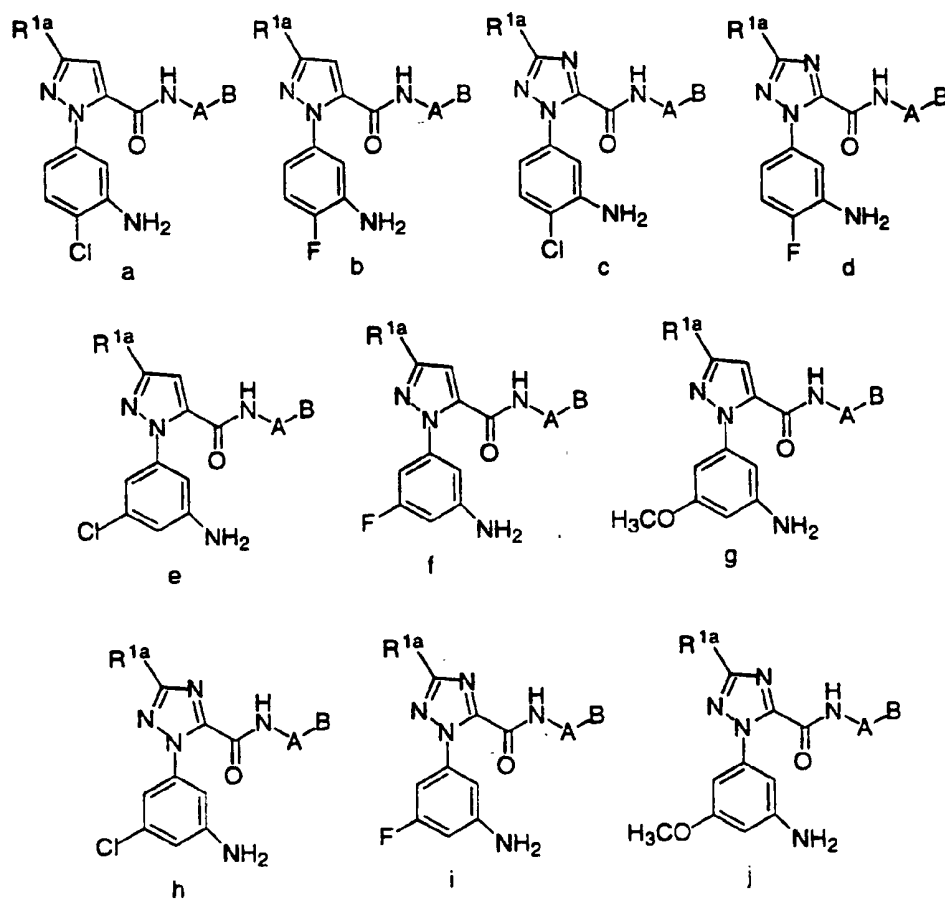


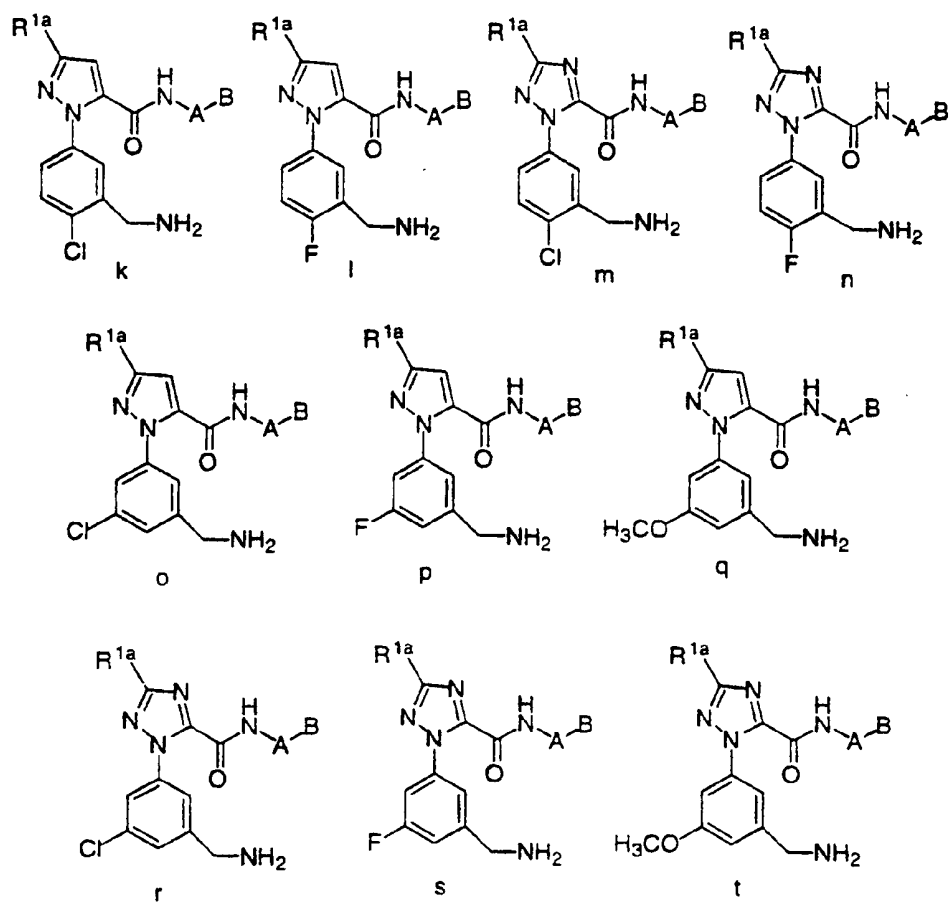
2-F-phenyl

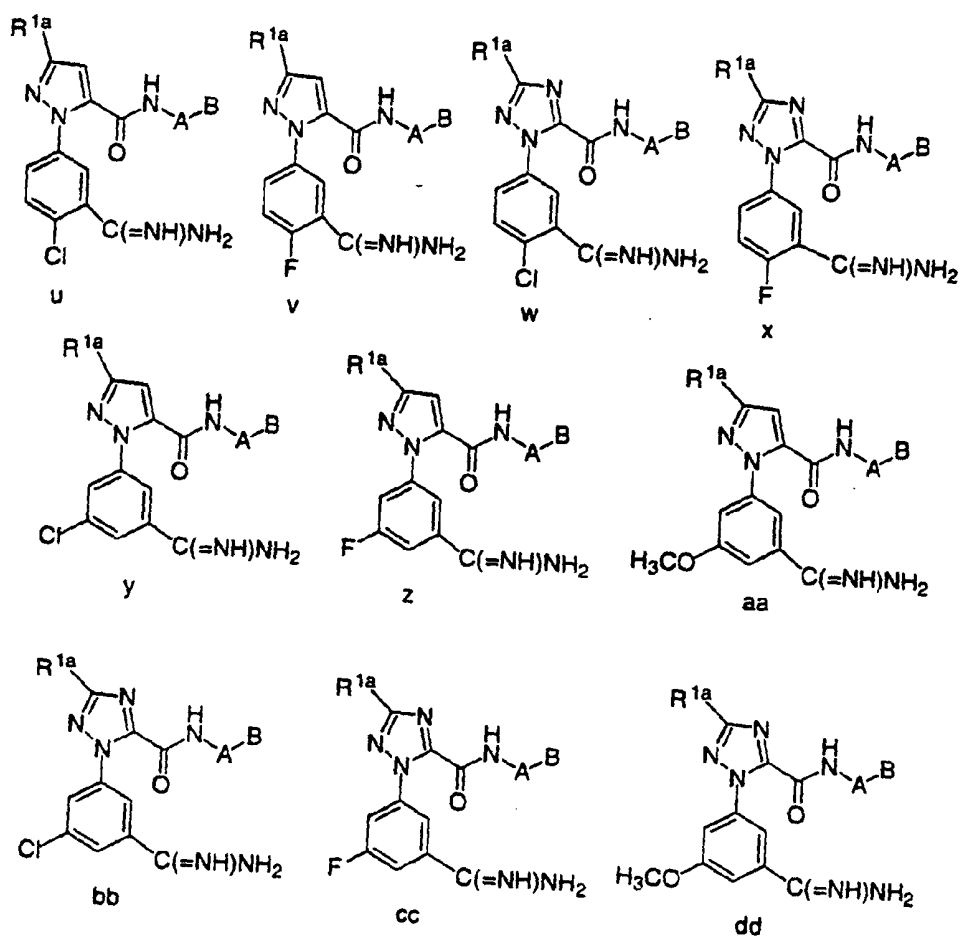


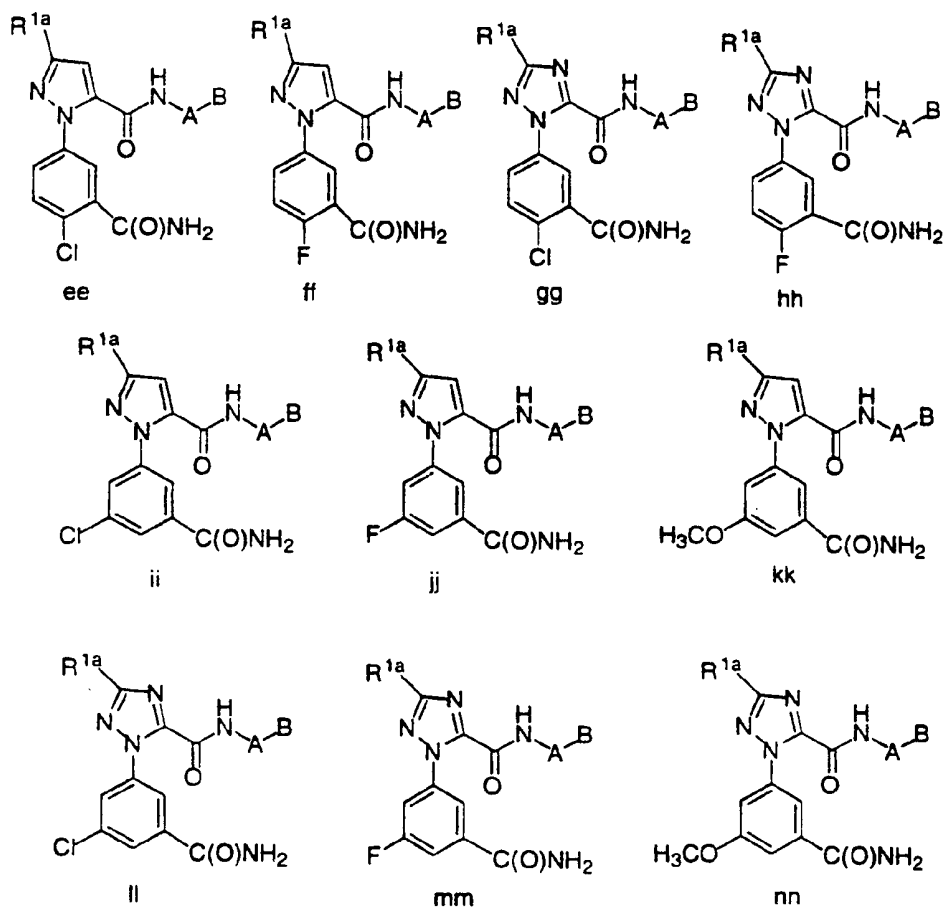
2,6-diF-phenyl

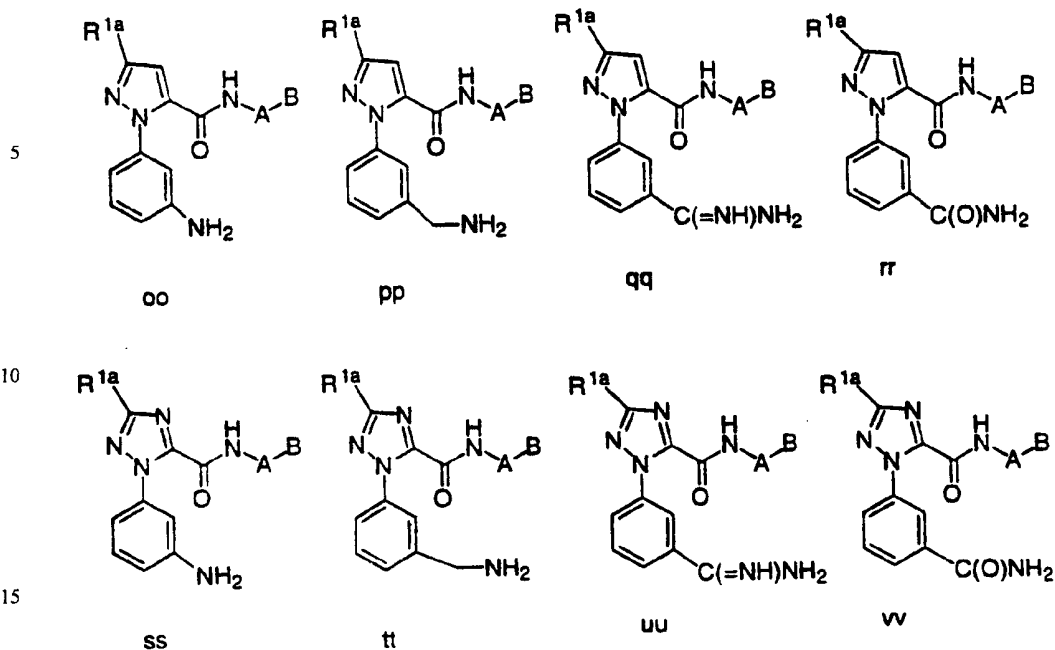
Tabell 2











20	Eks #	R ^{1a}	A	B
	1	CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	2	CH ₃	fenyl	2-(metilaminosulfonyl)fenyl
	3	CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	4	CH ₃	fenyl	2-(metilsulfonyl)fenyl
25	5	CH ₃	fenyl	4-morfolino
	6	CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazoly-2-yl)fenyl
	7	CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	8	CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	9	CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	10	CH ₃	fenyl	2-metilsulfonyl-1-imidazolyl
	11	CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	12	CH ₃	2-pyridyl	2-(metilaminosulfonyl)fenyl
	13	CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	14	CH ₃	2-pyridyl	2-(metilsulfonyl)fenyl
35	15	CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	16	CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	17	CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl

	18	CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	19	CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	20	CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	21	CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	22	CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	23	CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	24	CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	25	CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	26	CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
10	27	CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	28	CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	29	CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	30	CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	31	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	32	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	33	CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	34	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	35	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	36	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
20	37	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	38	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	39	CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	41	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	42	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	43	CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	44	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
30	47	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	48	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	49	CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	51	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	52	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	53	CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	54	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	56	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	58	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	59	CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	61	CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	62	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	63	CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	64	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	65	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	66	CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	67	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	68	CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	69	CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	70	CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	71	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	72	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	73	CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	74	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	75	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	76	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	77	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	78	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	79	CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	80	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	81	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	82	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	83	CH ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	84	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	85	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	86	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	87	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	88	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	89	CH ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	90	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	91	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	92	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	93	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	94	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	95	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	96	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	97	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	98	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	99	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	100	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	101	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	102	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	103	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	104	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	105	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	106	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	107	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	108	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	109	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	110	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	111	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	112	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	113	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	114	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	115	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	116	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	117	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	118	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	119	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	120	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	121	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(minosulfonyl)fenyl
	122	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	123	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	124	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	125	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	126	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	127	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl

	128	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	129	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	130	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	161	CF ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	162	CF ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	163	CF ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	164	CF ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	165	CF ₃	fenyl	4-morfolino
	166	CF ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	167	CF ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	168	CF ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	169	CF ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	170	CF ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	171	CF ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	172	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	173	CF ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	174	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	175	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	176	CF ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	177	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
15	178	CF ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	179	CF ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	180	CF ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	181	CF ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	182	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	183	CF ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	184	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	185	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	186	CF ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	187	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
25	188	CF ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	189	CF ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	190	CF ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	191	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	192	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	193	CF ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	194	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	195	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	196	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	197	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
35	198	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	199	CF ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	200	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	201	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	202	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	203	CF ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	204	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	205	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	206	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	207	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	208	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	209	CF ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	210	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	211	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	212	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	213	CF ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	214	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	215	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	216	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	217	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	218	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	219	CF ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	220	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	221	CF ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	222	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	223	CF ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	224	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	225	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	226	CF ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	227	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	228	CF ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	229	CF ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	230	CF ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	231	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	232	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	233	CF ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	234	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	235	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	236	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	237	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	238	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	239	CF ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	240	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	241	SCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	242	SCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	243	SCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	244	SCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	245	SCH ₃	fenyl	4-morfolino
	246	SCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	247	SCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	248	SCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	249	SCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	250	SCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	251	SCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	252	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	253	SCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	254	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	255	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	256	SCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	257	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	258	SCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	259	SCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	260	SCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	261	SCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	262	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	263	SCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	264	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	265	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	266	SCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	267	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	268	SCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	269	SCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	270	SCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	271	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	272	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	273	SCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	274	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	275	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	276	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	277	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
5	278	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	279	SCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	280	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	281	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	282	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	283	SCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	284	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	285	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	286	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	287	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
15	288	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	289	SCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	290	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	291	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	292	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	293	SCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	294	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	295	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	296	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	297	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	298	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	299	SCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	300	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	301	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	302	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	303	SCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	304	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	305	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	306	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	307	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	308	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	309	SCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	310	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

311	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
312	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
313	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
314	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5 315	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
316	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
317	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
318	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
319	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10 320	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
321	SOCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
322	SOCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
323	SOCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
324	SOCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15 325	SOCH ₃	fenyl	4-morfolino
326	SOCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
327	SOCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
328	SOCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
329	SOCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20 330	SOCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
331	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
332	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
333	SOCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
334	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25 335	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
336	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
337	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
338	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
339	SOCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30 340	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
341	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
342	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
343	SOCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
344	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35 345	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
346	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
347	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl

	348	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	349	SOCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	350	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	351	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	352	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	353	SOCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	354	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	355	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	356	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	357	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	358	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	359	SOCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	360	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	361	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	362	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	363	SOCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	364	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	365	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	367	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	368	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	369	SOCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	370	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	371	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	372	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	373	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	375	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	376	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	377	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	378	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	379	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	380	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	381	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	382	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	383	SOCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	384	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	385	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	386	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	387	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	388	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	389	SOCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	390	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	391	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	392	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	393	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	394	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	395	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	396	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	397	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	398	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	399	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	400	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	401	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	402	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	403	SO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	404	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	405	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	406	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	407	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	408	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	409	SO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	410	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	411	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	412	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	413	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	414	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	415	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	416	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	417	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
35	418	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	419	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	420	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	421	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	422	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	423	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	424	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	425	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	426	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	427	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	428	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	429	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	430	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	431	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	432	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	433	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	434	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	435	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	436	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	437	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	438	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	439	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	440	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	441	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	442	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	443	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	444	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	445	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	446	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	447	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	448	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	449	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	450	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	481	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	482	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	483	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	484	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	485	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	486	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
35	487	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl

	488	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	489	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
5	490	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	491	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	492	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	493	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	494	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	495	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	496	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	497	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
20	498	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	499	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	500	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	501	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	502	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	503	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	504	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	505	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino

	506	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	507	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	508	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	509	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	510	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	511	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	512	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	513	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	514	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	515	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
20	516	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	517	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25	518	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	519	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	520	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	521	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	522	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	523	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	524	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	525	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
5	526	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	527	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	528	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
10	529	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	530	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
15	531	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	532	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	533	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	534	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	535	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
25	536	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	537	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	538	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
30	539	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	540	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
35	541	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

	542	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	543	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
5	544	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	545	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	546	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	547	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	548	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	549	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	550	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	551	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
20	552	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	553	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
25	554	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	555	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	556	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	557	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	558	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	559	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl

	560	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	561	Cl	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	562	Cl	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5	563	Cl	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	564	Cl	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	565	Cl	fenyl	4-morfolino
	566	Cl	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	567	Cl	fenyl	4-morfolinokarbonyl
10	568	Cl	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	569	Cl	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	570	Cl	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	571	Cl	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	572	Cl	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	573	Cl	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	574	Cl	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	575	Cl	2-pyridyl	4-morfolino
	576	Cl	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	577	Cl	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
20	578	Cl	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	579	Cl	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	580	Cl	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	581	Cl	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	582	Cl	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25	583	Cl	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	584	Cl	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	585	Cl	3-pyridyl	4-morfolino
	586	Cl	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	587	Cl	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
30	588	Cl	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	589	Cl	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	590	Cl	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	591	Cl	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	592	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	593	Cl	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	594	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld

	595	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolino
	596	Cl	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	597	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	598	Cl	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
5	599	Cl	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	600	Cl	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	601	Cl	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	602	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	603	Cl	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10	604	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	605	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolino
	606	Cl	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	607	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	608	Cl	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	609	Cl	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	610	Cl	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	611	Cl	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	612	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	613	Cl	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	614	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	615	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	616	Cl	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	617	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	618	Cl	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25	619	Cl	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	620	Cl	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	621	Cl	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	622	Cl	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	623	Cl	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	624	Cl	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	625	Cl	2-F-fenyl	4-morfolino
	626	Cl	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	627	Cl	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	628	Cl	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	629	Cl	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	630	Cl	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	631	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	632	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	633	Cl	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	634	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	635	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	636	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	637	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	638	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	639	Cl	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	640	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	641	F	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	642	F	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	643	F	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	644	F	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	645	F	fenyl	4-morfolino
	646	F	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	647	F	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	648	F	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	649	F	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	650	F	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	651	F	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	652	F	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	653	F	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	654	F	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	655	F	2-pyridyl	4-morfolino
	656	F	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	657	F	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	658	F	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	659	F	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	660	F	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	661	F	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	662	F	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	663	F	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	664	F	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	665	F	3-pyridyl	4-morfolino
	666	F	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	667	F	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl

	668	F	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	669	F	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	670	F	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	671	F	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	672	F	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	673	F	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	674	F	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	675	F	2-pyrimidyl	4-morfolino
	676	F	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	677	F	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	678	F	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	679	F	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	680	F	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	681	F	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	682	F	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	683	F	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	684	F	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	685	F	5-pyrimidyl	4-morfolino
	686	F	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	687	F	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	688	F	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	689	F	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	690	F	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	691	F	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	692	F	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	693	F	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	694	F	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	695	F	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	696	F	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	697	F	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	698	F	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	699	F	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	700	F	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	701	F	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	702	F	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	703	F	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	704	F	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	705	F	2-F-fenyl	4-morfolino
	706	F	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	707	F	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	708	F	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	709	F	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	710	F	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	711	F	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	712	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	713	F	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	714	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	715	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	716	F	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	717	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	718	F	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	719	F	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	720	F	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	721	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	722	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	723	CO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	724	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	725	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	726	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	727	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	728	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	729	CO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	730	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	731	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	732	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	733	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	734	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	735	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	736	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	737	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
35	738	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	739	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	740	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	741	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	742	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	743	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	744	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	745	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	746	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	747	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	748	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	749	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	750	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	751	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	752	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	753	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	754	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	755	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	756	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	757	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	758	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	759	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	760	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	761	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	762	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	763	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	764	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	765	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	766	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	767	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	768	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	769	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	770	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	801	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	802	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	803	CH ₂ OCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	804	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	805	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolino
	806	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	807	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	808	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	809	CH ₂ OCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	810	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	811	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	812	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	813	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl

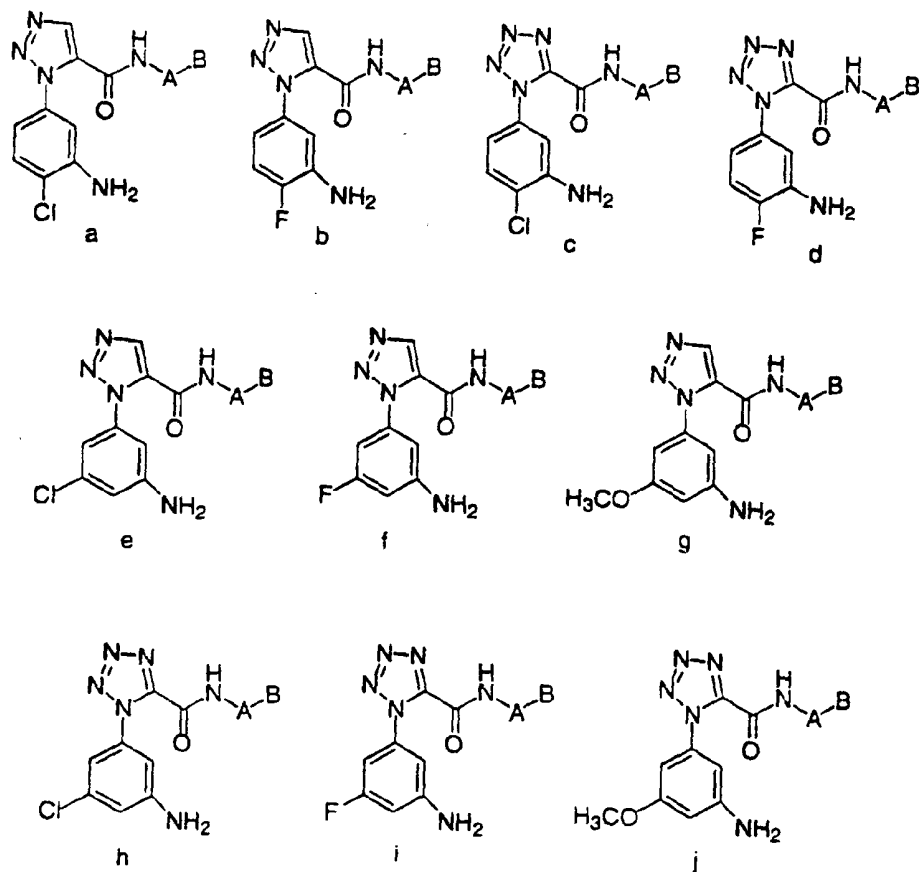
	814	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	815	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	816	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	817	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	818	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	819	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	820	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	821	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	822	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	823	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	824	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	825	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	826	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	827	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
15	828	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	829	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	830	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	831	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	832	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	833	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	834	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	835	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	836	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	837	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25	838	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	839	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	840	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	841	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	842	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	843	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	844	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	845	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	846	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	847	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
35	848	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	849	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	850	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

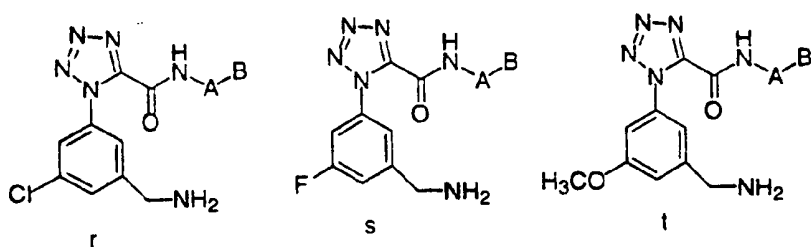
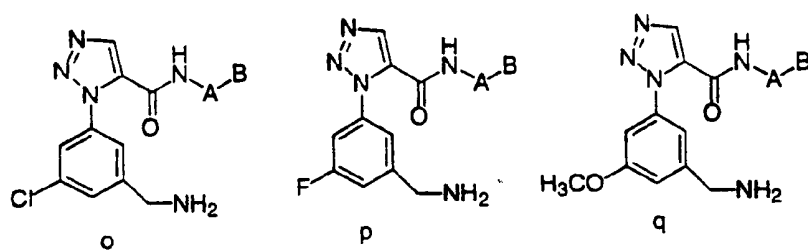
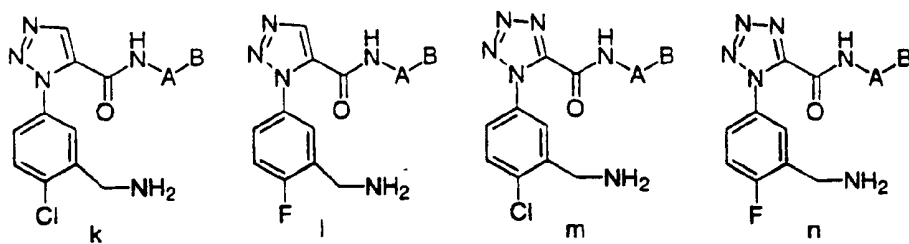
	851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	881	CONH ₂	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	882	CONH ₂	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	883	CONH ₂	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	884	CONH ₂	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	885	CONH ₂	fenyl	4-morfolino
	886	CONH ₂	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	887	CONH ₂	fenyl	4-morfolinokarbonyl

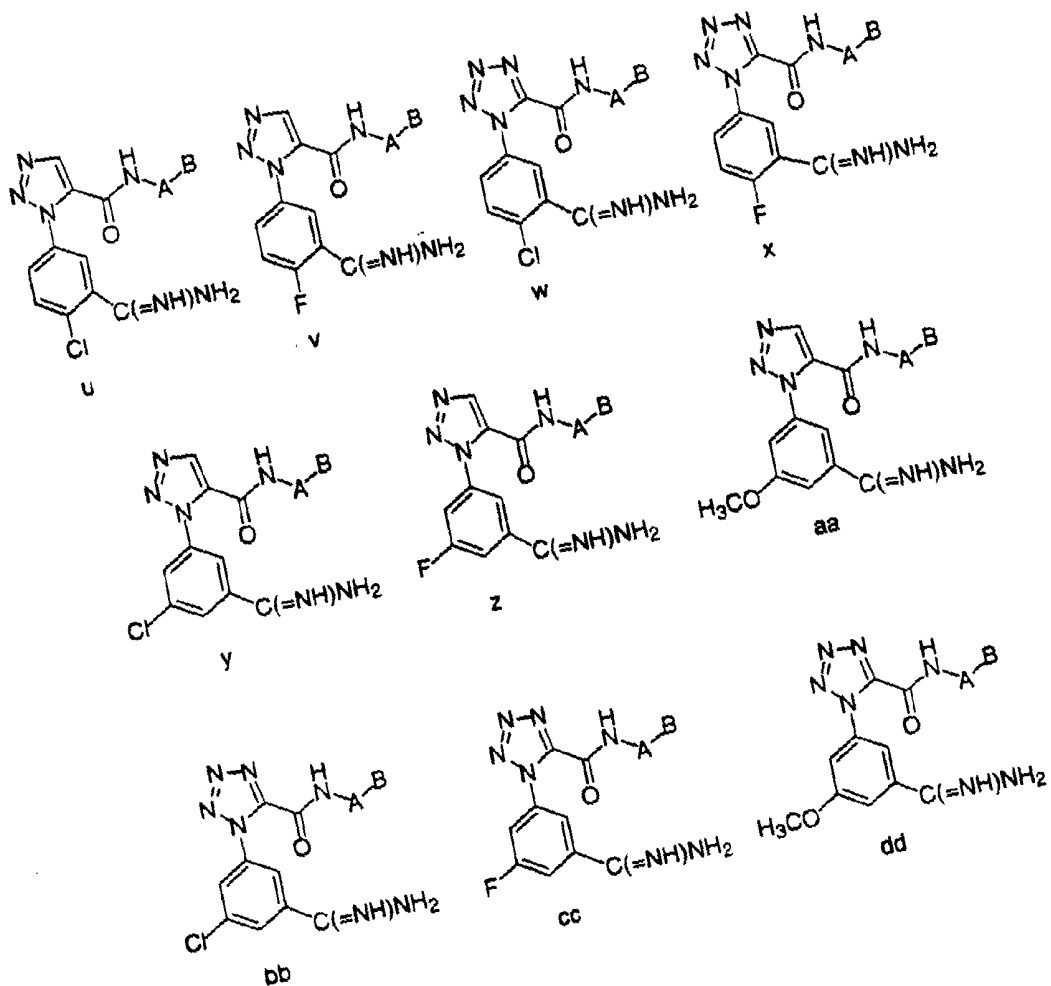
	888	CONH ₂	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	889	CONH ₂	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	890	CONH ₂	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	891	CONH ₂	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	892	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	893	CONH ₂	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	894	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	895	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolino
	896	CONH ₂	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	897	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	898	CONH ₂	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	899	CONH ₂	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	900	CONH ₂	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	901	CONH ₂	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	902	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	903	CONH ₂	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	904	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	905	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolino
	906	CONH ₂	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	907	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	908	CONH ₂	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	909	CONH ₂	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	910	CONH ₂	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	911	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	912	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	913	CONH ₂	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	914	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	915	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	917	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	918	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	919	CONH ₂	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	920	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	921	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	922	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	923	CONH ₂	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

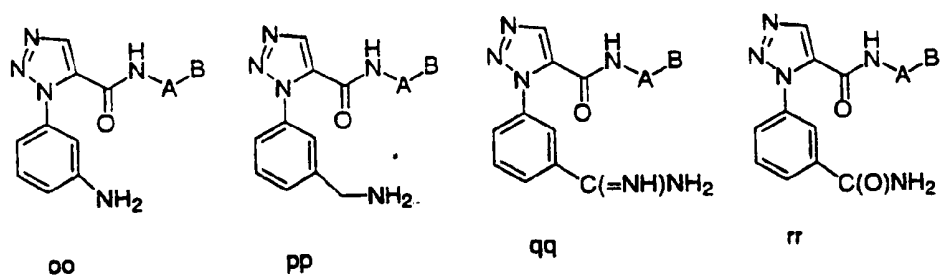
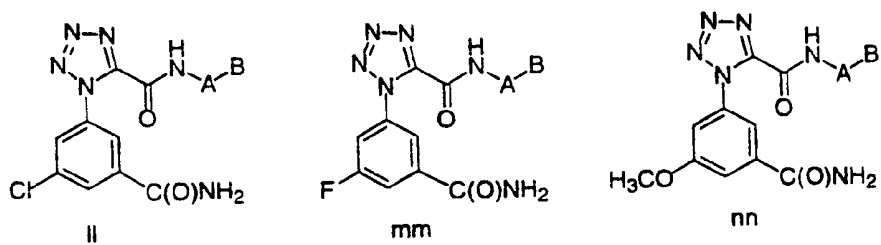
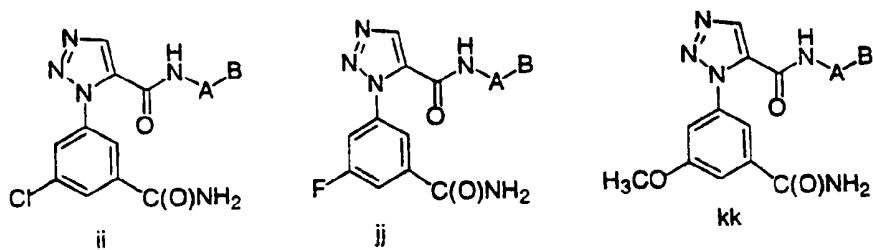
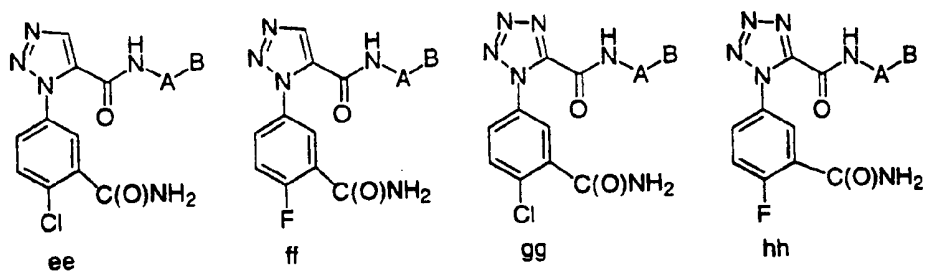
	924	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	925	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	927	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
5	928	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	929	CONH ₂	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	930	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	931	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	932	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	933	CONH ₂	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	934	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	935	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	936	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	937	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	938	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	939	CONH ₂	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	940	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	941	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	942	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	943	CONH ₂	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	944	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	945	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolino
	946	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	947	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	948	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	949	CONH ₂	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	950	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	951	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	952	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	953	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	954	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	955	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	956	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	957	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	958	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	959	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	960	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

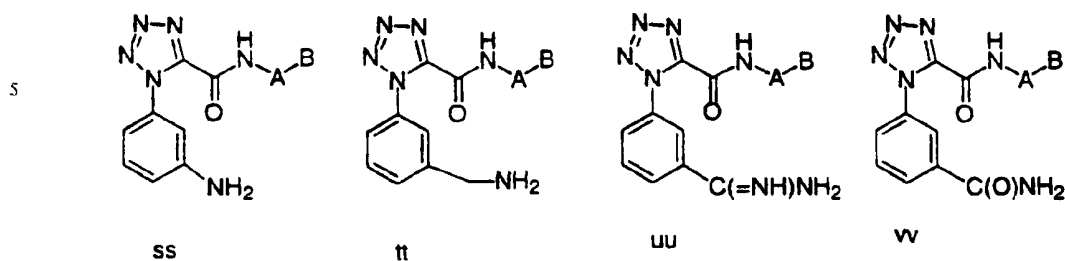
Tabell 3











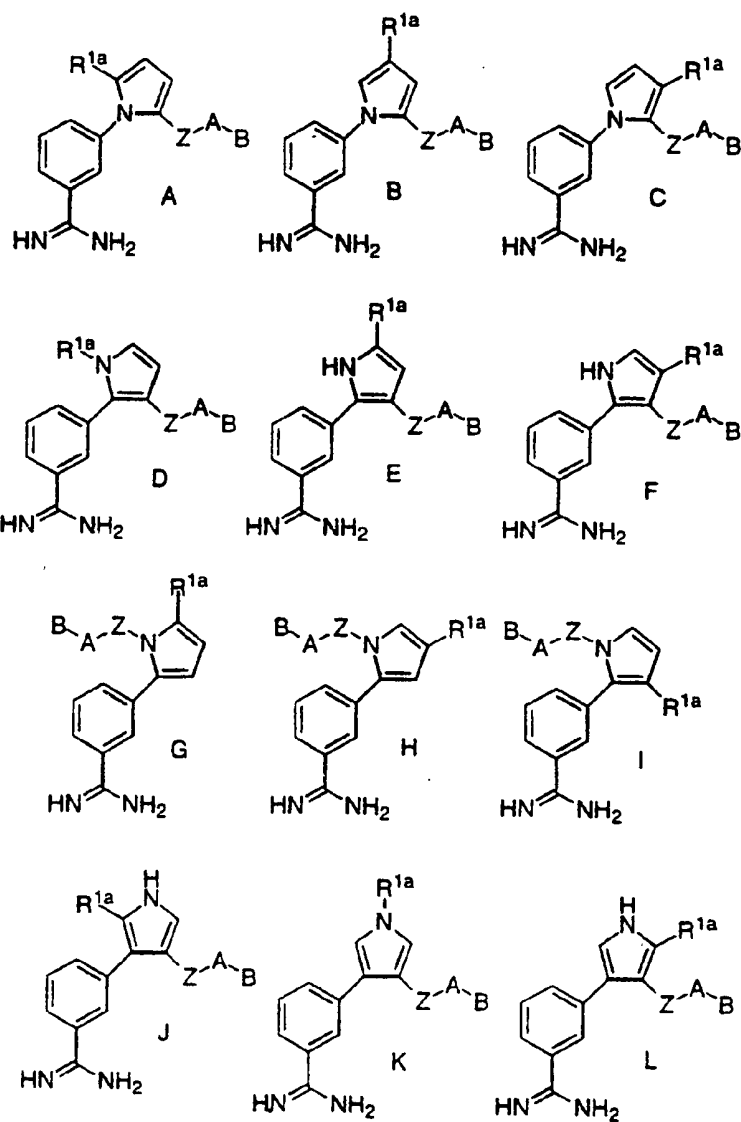
10

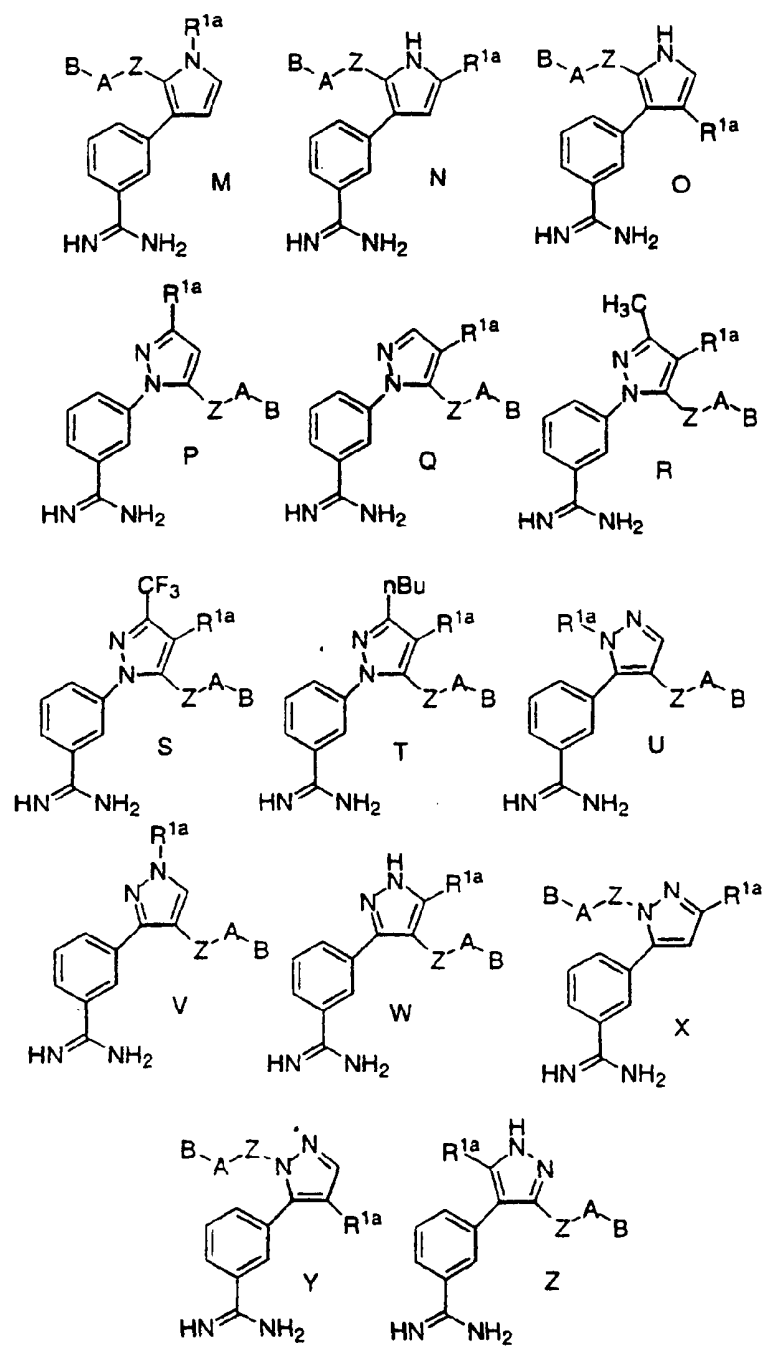
15	Eks. #	A	B
	1	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	2	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	3	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	4	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
20	5	fenyl	4-morfolino
	6	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	7	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	8	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	9	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	10	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	11	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	12	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	13	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	14	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
30	15	2-pyridyl	4-morfolino
	16	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	17	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	18	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	19	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
35	20	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	21	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

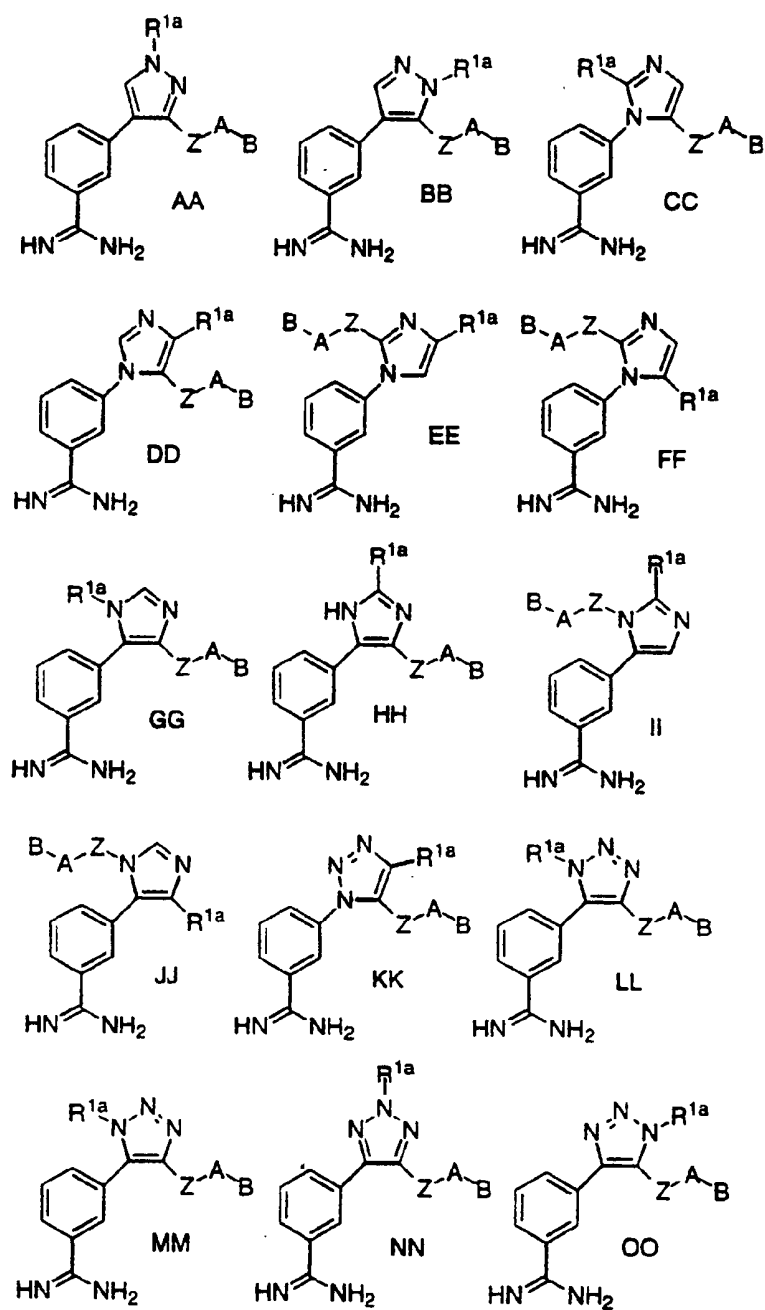
	22	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	23	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	24	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	25	3-pyridyl	4-morfolino
5	26	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	27	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	28	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	29	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	30	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	31	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	32	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	33	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	34	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	35	2-pyrimidyl	4-morfolino
15	36	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	37	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	38	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	39	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
20	41	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	42	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	43	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	44	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	5-pyrimidyl	4-morfolino
25	46	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	47	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	48	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	49	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	51	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	52	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	53	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	54	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	2-Cl-fenyl	4-morfolino
35	56	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl

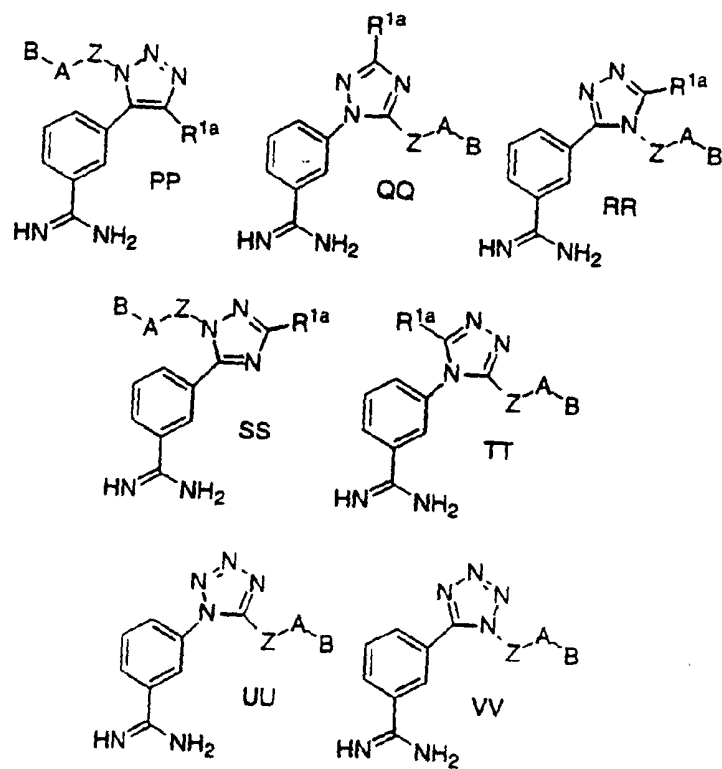
	58	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	59	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	61	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	62	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	63	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	64	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	65	2-F-fenyl	4-morfolino
	66	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
10	67	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	68	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	69	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	70	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	71	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	72	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	73	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	74	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	75	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	76	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
20	77	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	78	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	79	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	80	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

Tabell 4









Eks #	R ^{1a}	A	B
1	CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
2	CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5 3	CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
4	CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	CH ₃	fenyl	4-morfolino
6	CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazoly-2-yl)fenyl
7	CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
10 8	CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
9	CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
11	CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
12	CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15 13	CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
14	CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
16	CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
17	CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
20 18	CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
19	CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
21	CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
22	CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25 23	CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
24	CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
26	CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
27	CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
30 28	CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
29	CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
31	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
32	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35 33	CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
34	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl

	35	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	36	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	37	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	38	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
5	39	CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	41	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	42	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	43	CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10	44	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	47	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	48	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	49	CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	51	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	52	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	53	CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	54	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	56	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	58	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25	59	CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	61	CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	62	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	63	CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	64	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	65	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	66	CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	67	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	68	CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	69	CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	70	CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	71	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	72	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	73	CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	74	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	75	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	76	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	77	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	78	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	79	CH ₃	2,6-dif-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	80	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	81	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	82	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	83	CH ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	84	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	85	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	86	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	87	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	88	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	89	CH ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	90	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	91	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	92	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	93	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	94	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	95	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	96	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	97	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	98	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	99	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	100	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	101	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	102	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	103	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	104	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	105	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	106	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	107	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl

	108	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	109	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	110	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	111	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	112	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	113	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	114	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	115	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	116	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	117	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	118	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	119	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	120	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	121	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(minosulfonyl)fenyl
15	122	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	123	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	124	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	125	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	126	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	127	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	128	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	129	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	130	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	161	CF ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	162	CF ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	163	CF ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	164	CF ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	165	CF ₃	fenyl	4-morfolino
	166	CF ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	167	CF ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	168	CF ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	169	CF ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	170	CF ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	171	CF ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	172	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	173	CF ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	174	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	175	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	176	CF ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	177	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
35	178	CF ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	179	CF ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	180	CF ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	181	CF ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	182	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	183	CF ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	184	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	185	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	186	CF ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	187	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	188	CF ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	189	CF ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	190	CF ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	191	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	192	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	193	CF ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	194	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	195	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	196	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	197	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	198	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	199	CF ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	200	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	201	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	202	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	203	CF ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	204	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	205	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	206	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	207	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	208	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	209	CF ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	210	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	211	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	212	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	213	CF ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	214	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	215	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	216	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	217	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	218	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	219	CF ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	220	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	221	CF ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	222	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	223	CF ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	224	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	225	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	226	CF ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	227	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	228	CF ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	229	CF ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	230	CF ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	231	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	232	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	233	CF ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	234	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	235	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	236	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	237	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	238	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	239	CF ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	240	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	241	SCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	242	SCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	243	SCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	244	SCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	245	SCH ₃	fenyl	4-morfolino
	246	SCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	247	SCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	248	SCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	249	SCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	250	SCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	251	SCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	252	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	253	SCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	254	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	255	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	256	SCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	257	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	258	SCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	259	SCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	260	SCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	261	SCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	262	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	263	SCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	264	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	265	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	266	SCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	267	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
15	268	SCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	269	SCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	270	SCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	271	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	272	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	273	SCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	274	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	275	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	276	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	277	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25	278	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	279	SCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	280	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	281	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	282	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	283	SCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	284	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	285	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	286	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	287	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
35	288	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	289	SCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	290	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	291	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	292	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	293	SCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	294	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	295	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	296	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	297	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	298	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	299	SCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	300	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	301	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	302	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	303	SCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	304	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	305	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	306	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	307	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	308	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	309	SCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	310	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	311	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	312	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	313	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	314	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	315	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	316	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	317	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	318	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	319	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	320	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	321	SOCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	322	SOCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	323	SOCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	324	SOCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	325	SOCH ₃	fenyl	4-morfolino
	326	SOCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	327	SOCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl

	328	SOCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	329	SOCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	330	SOCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	331	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	332	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	333	SOCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	334	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	335	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	336	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	337	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	338	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	339	SOCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	340	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	341	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	342	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	343	SOCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	344	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	345	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	346	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	347	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	348	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	349	SOCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	350	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	351	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	352	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	353	SOCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	354	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	355	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	356	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	357	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	358	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	359	SOCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	360	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	361	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	362	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	363	SOCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	364	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	365	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	367	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
5	368	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	369	SOCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	370	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	371	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	372	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	373	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	375	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	376	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	377	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	378	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	379	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	380	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	381	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	382	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	383	SOCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	384	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	385	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	386	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	387	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	388	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	389	SOCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	390	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	391	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	392	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	393	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	394	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	395	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	396	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	397	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	398	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	399	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	400	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	401	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	402	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	403	SO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	404	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	405	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	406	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	407	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	408	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	409	SO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	410	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	411	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	412	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	413	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	414	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	415	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	416	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	417	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	418	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	419	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	420	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	421	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	422	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	423	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	424	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	425	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	426	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	427	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	428	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	429	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	430	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	431	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	432	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	433	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	434	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	435	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	436	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	437	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl

	438	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	439	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	440	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	441	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	442	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	443	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	444	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	445	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	446	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	447	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	448	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	449	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	450	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	481	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
10	482	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	483	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	484	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	485	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	486	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	487	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	488	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	489	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	490	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	491	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
30	492	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	493	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	494	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	495	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino

	496	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	497	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	498	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	499	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	500	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	501	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	502	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	503	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	504	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	505	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
20	506	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	507	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
25	508	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	509	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	510	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	511	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	512	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	513	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	514	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	515	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
5	516	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	517	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	518	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
10	519	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	520	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
15	521	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	522	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	523	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	524	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	525	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
25	526	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	527	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	528	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
30	529	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	530	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
35	531	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

	532	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	533	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
5	534	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	535	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	536	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	537	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	538	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	539	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	540	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	541	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
20	542	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	543	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
25	544	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	545	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	546	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	547	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	548	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	549	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl

	550	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	551	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	552	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	553	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	554	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
10	555	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	556	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
15	557	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	558	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	559	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	560	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	561	Cl	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	562	Cl	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25	563	Cl	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	564	Cl	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	565	Cl	fenyl	4-morfolino
	566	Cl	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	567	Cl	fenyl	4-morfolinokarbonyl
30	568	Cl	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	569	Cl	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	570	Cl	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	571	Cl	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	572	Cl	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	573	Cl	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	574	Cl	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	575	Cl	2-pyridyl	4-morfolino

	576	Cl	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	577	Cl	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	578	Cl	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	579	Cl	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
5	580	Cl	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	581	Cl	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	582	Cl	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	583	Cl	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	584	Cl	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
10	585	Cl	3-pyridyl	4-morfolino
	586	Cl	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	587	Cl	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	588	Cl	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	589	Cl	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
15	590	Cl	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	591	Cl	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	592	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	593	Cl	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	594	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
20	595	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolino
	596	Cl	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	597	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	598	Cl	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	599	Cl	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	600	Cl	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	601	Cl	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	602	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	603	Cl	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	604	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
30	605	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolino
	606	Cl	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	607	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	608	Cl	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	609	Cl	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
35	610	Cl	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	611	Cl	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

	612	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	613	Cl	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	614	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	615	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolino
5	616	Cl	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	617	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	618	Cl	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	619	Cl	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	620	Cl	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	621	Cl	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	622	Cl	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	623	Cl	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	624	Cl	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	625	Cl	2-F-fenyl	4-morfolino
15	626	Cl	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	627	Cl	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	628	Cl	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	629	Cl	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	630	Cl	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
20	631	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	632	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	633	Cl	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	634	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	635	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
25	636	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	637	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	638	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	639	Cl	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	640	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	641	F	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	642	F	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	643	F	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	644	F	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	645	F	fenyl	4-morfolino
35	646	F	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	647	F	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	648	F	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl

	649	F	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	650	F	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	651	F	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	652	F	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5	653	F	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	654	F	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	655	F	2-pyridyl	4-morfolino
	656	F	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	657	F	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
10	658	F	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	659	F	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	660	F	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	661	F	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	662	F	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	663	F	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	664	F	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	665	F	3-pyridyl	4-morfolino
	666	F	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	667	F	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
20	668	F	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	669	F	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	670	F	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	671	F	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	672	F	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25	673	F	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	674	F	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	675	F	2-pyrimidyl	4-morfolino
	676	F	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	677	F	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
30	678	F	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	679	F	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	680	F	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	681	F	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	682	F	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	683	F	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	684	F	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld

	685	F	5-pyrimidyl	4-morfolino
	686	F	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	687	F	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	688	F	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
5	689	F	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	690	F	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	691	F	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	692	F	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	693	F	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10	694	F	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	695	F	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	696	F	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	697	F	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	698	F	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	699	F	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	700	F	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	701	F	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	702	F	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	703	F	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	704	F	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	705	F	2-F-fenyl	4-morfolino
	706	F	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	707	F	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	708	F	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25	709	F	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	710	F	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	711	F	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	712	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	713	F	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	714	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	715	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	716	F	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	717	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	718	F	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	719	F	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	720	F	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	721	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	722	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	723	CO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	724	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	725	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	726	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	727	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	728	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	729	CO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	730	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	731	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	732	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	733	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	734	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	735	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	736	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	737	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	738	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	739	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	740	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	741	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	742	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	743	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	744	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	745	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	746	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	747	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	748	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	749	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	750	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	751	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	752	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	753	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	754	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	755	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	756	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	757	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl

	758	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	759	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	760	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	761	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	762	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	763	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	764	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	765	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	766	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	767	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	768	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	769	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	770	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	801	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	802	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	803	CH ₂ OCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	804	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	805	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolino
	806	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	807	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	808	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	809	CH ₂ OCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	810	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	811	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	812	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	813	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	814	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	815	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	816	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	817	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
25	818	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	819	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	820	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	821	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	822	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	823	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	824	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	825	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	826	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	827	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
35	828	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	829	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	830	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

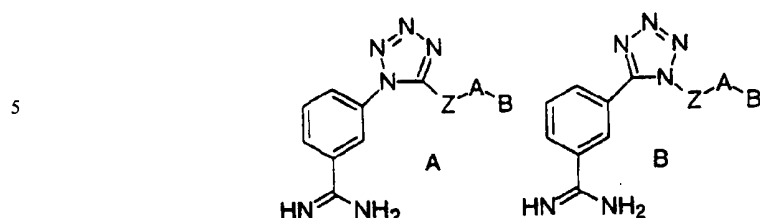
	831	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	832	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	833	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	834	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	835	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	836	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	837	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	838	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	839	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	840	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	841	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	842	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	843	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	844	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	845	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	846	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	847	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	848	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	849	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	850	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	881	CONH ₂	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	882	CONH ₂	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	883	CONH ₂	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	884	CONH ₂	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	885	CONH ₂	fenyl	4-morfolino
	886	CONH ₂	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	887	CONH ₂	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	888	CONH ₂	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	889	CONH ₂	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	890	CONH ₂	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	891	CONH ₂	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	892	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	893	CONH ₂	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	894	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	895	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolino
	896	CONH ₂	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	897	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	898	CONH ₂	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	899	CONH ₂	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	900	CONH ₂	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	901	CONH ₂	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	902	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	903	CONH ₂	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	904	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	905	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolino
	906	CONH ₂	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	907	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	908	CONH ₂	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	909	CONH ₂	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	910	CONH ₂	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	911	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	912	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	913	CONH ₂	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	914	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	915	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	917	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
15	918	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	919	CONH ₂	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	920	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	921	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	922	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	923	CONH ₂	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	924	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	925	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	927	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25	928	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	929	CONH ₂	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	930	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	931	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	932	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	933	CONH ₂	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	934	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	935	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	936	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	937	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	938	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	939	CONH ₂	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	940	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	941	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	942	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	943	CONH ₂	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	944	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	945	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolino
	946	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	947	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	948	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	949	CONH ₂	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	950	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	951	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	952	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	953	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	954	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	955	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	956	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	957	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	958	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	959	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	960	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

Tabell 5



10

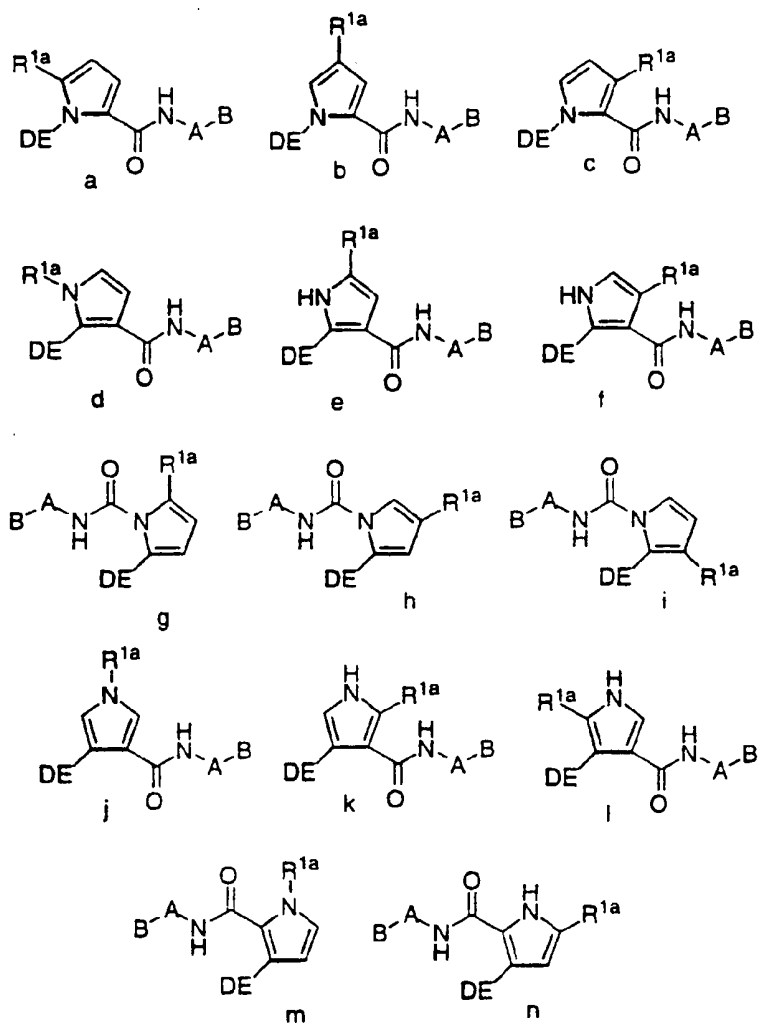
Eks. #	A	B
1	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
2	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
3	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
15 4	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	fenyl	4-morfolino
6	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
7	fenyl	4-morfolinokarbonyl
8	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
20 9	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
11	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
12	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
13	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
25 14	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	2-pyridyl	4-morfolino
16	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
17	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
18	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
30 19	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
21	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
22	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
23	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
35 24	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	3-pyridyl	4-morfolino
26	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl

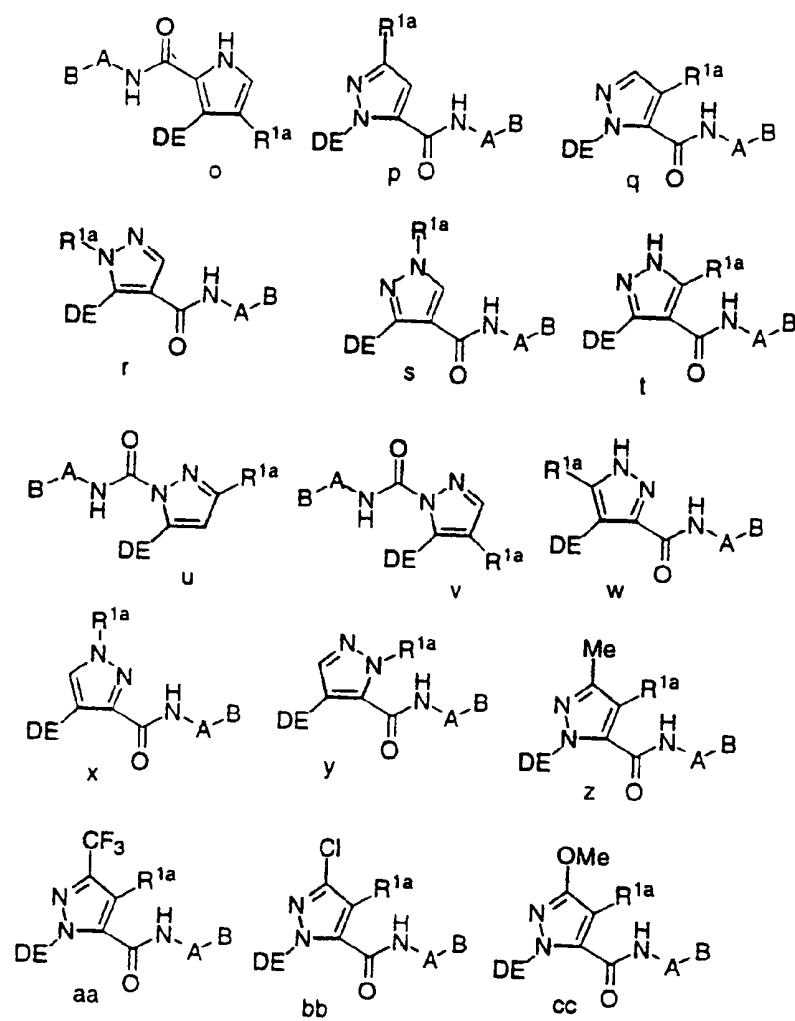
	27	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	28	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	29	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	30	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
5	31	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	32	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	33	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	34	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	35	2-pyrimidyl	4-morfolino
10	36	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	37	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	38	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	39	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
15	41	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	42	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	43	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	44	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	5-pyrimidyl	4-morfolino
20	46	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	47	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	48	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	49	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
25	51	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	52	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	53	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	54	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	2-Cl-fenyl	4-morfolino
30	56	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	58	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	59	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
35	61	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	62	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl

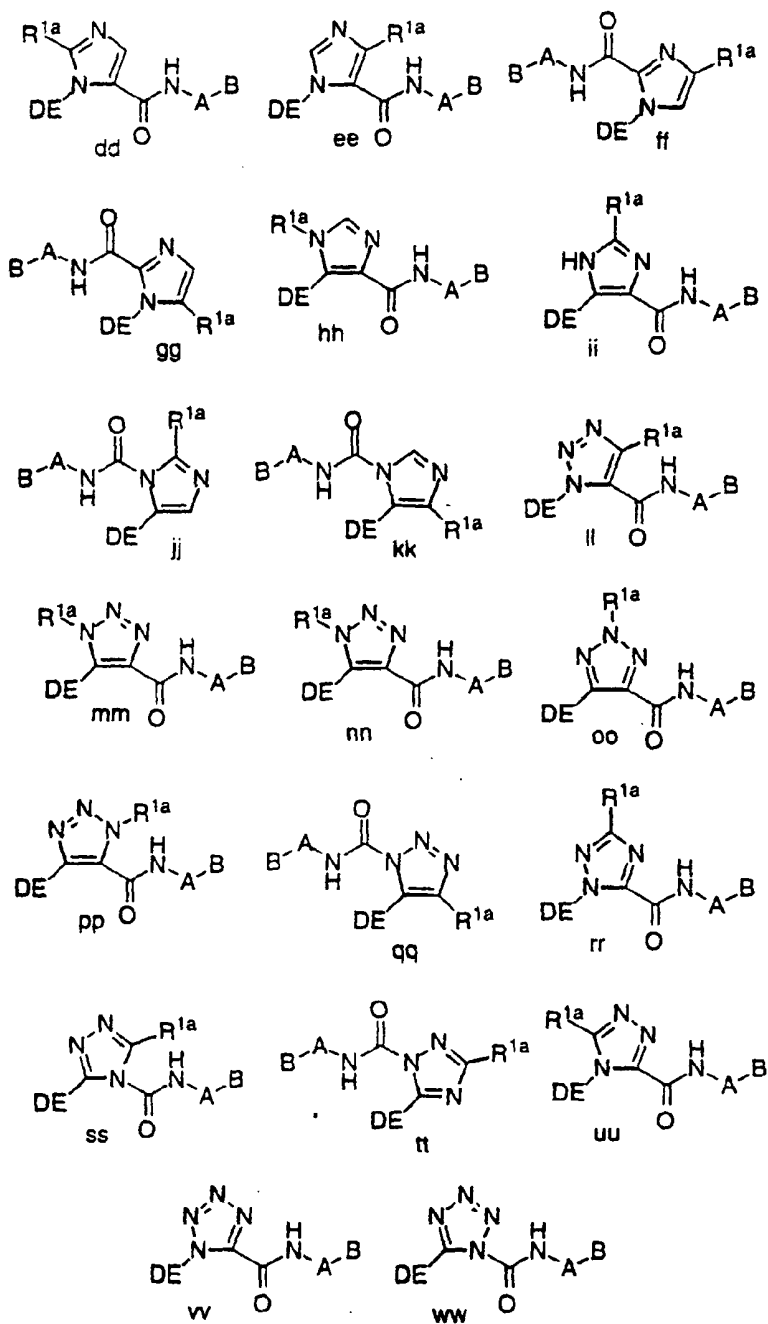
63	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
64	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
65	2-F-fenyl	4-morfolino
66	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
5 67	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
68	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
69	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
70	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>		
71	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
10 72	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
73	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
74	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
75	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
76	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
15 77	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
78	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
79	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
80	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>		

Tabell 6

5







For hvert eksempel er DE:

- (A) pyridin-4-yl-CH₂,
 (B) 2-amino-pyrimidin-4-yl,
 5 (C) 6-amino-pyridin-2-yl,
 (D) 3-amidino-4-F-fenyl, eller
 (E) N-amidino-3-piperidinyl

Eks #	R ^{1a}	A	B
10	1 CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	2 CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	3 CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	4 CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	5 CH ₃	fenyl	4-morfolino
15	6 CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazoly-2-yl)fenyl
	7 CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	8 CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	9 CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	10 CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
20	11 CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	12 CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	13 CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	14 CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	15 CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
25	16 CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	17 CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	18 CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	19 CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	20 CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	21 CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	22 CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	23 CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	24 CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	25 CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
35	26 CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	27 CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	28 CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl

	29	CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	30	CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	31	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	32	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5	33	CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	34	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	35	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	36	CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	37	CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
10	38	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	39	CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	41	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	42	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	43	CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	44	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	47	CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
20	48	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	49	CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	51	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	52	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25	53	CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	54	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	56	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
30	58	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	59	CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	61	CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	62	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	63	CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	64	CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl

65	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
66	CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
67	CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
68	CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
5 69	CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
70	CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
71	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
72	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
73	CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10 74	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
75	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
76	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
77	CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
78	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
15 79	CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
80	CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
81	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
82	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
83	CH ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20 84	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
85	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
86	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
87	CH ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
88	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25 89	CH ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
90	CH ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
91	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
92	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
93	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30 94	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
95	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
96	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
97	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
98	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
35 99	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
100	CH ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	101	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	102	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	103	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	104	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	105	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	106	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	107	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	108	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	109	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	110	CH ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	111	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	112	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	113	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	114	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	115	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	116	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	117	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	118	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	119	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	120	CH ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	121	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(minosulfonyl)fenyl
	122	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	123	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	124	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	125	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	126	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	127	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	128	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	129	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	130	CH ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	161	CF ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	162	CF ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	163	CF ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	164	CF ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	165	CF ₃	fenyl	4-morfolino
	166	CF ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	167	CF ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	168	CF ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	169	CF ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	170	CF ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	171	CF ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	172	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	173	CF ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl

174	CF ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
175	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolino
176	CF ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
177	CF ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5 178	CF ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
179	CF ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
180	CF ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
181	CF ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
182	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10 183	CF ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
184	CF ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
185	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolino
186	CF ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
187	CF ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
15 188	CF ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
189	CF ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
190	CF ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
191	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
192	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20 193	CF ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
194	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
195	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
196	CF ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
197	CF ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25 198	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
199	CF ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
200	CF ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
201	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
202	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30 203	CF ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
204	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
205	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
206	CF ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
207	CF ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
35 208	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
209	CF ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
210	CF ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	211	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	212	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	213	CF ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	214	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	215	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	216	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	217	CF ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	218	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	219	CF ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	220	CF ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	221	CF ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	222	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	223	CF ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	224	CF ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	225	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	226	CF ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	227	CF ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	228	CF ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	229	CF ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	230	CF ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	231	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	232	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	233	CF ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	234	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	235	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	236	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	237	CF ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	238	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	239	CF ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	240	CF ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	241	SCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	242	SCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	243	SCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	244	SCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	245	SCH ₃	fenyl	4-morfolino
	246	SCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	247	SCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl

	248	SCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	249	SCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	250	SCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	251	SCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	252	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	253	SCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	254	SCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	255	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	256	SCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	257	SCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	258	SCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	259	SCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	260	SCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	261	SCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	262	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	263	SCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	264	SCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	265	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	266	SCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	267	SCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	268	SCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	269	SCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	270	SCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	271	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	272	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	273	SCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	274	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	275	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	276	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	277	SCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	278	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	279	SCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	280	SCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	281	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	282	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	283	SCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	284	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	285	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	286	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	287	SCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
5	288	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	289	SCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	290	SCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	291	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	292	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	293	SCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	294	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	295	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	296	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	297	SCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	298	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	299	SCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	300	SCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	301	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	302	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	303	SCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	304	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	305	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	306	SCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	307	SCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	308	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	309	SCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	310	SCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	311	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	312	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	313	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	314	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	315	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	316	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	317	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	318	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	319	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	320	SCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	321	SOCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	322	SOCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	323	SOCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	324	SOCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	325	SOCH ₃	fenyl	4-morfolino
	326	SOCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	327	SOCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	328	SOCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	329	SOCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	330	SOCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	331	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	332	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	333	SOCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	334	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	335	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	336	SOCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	337	SOCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	338	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	339	SOCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	340	SOCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	341	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	342	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	343	SOCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	344	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	345	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	346	SOCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	347	SOCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	348	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	349	SOCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	350	SOCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	351	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	352	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	353	SOCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	354	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	355	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	356	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	357	SOCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl

	358	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	359	SOCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	360	SOCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	361	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	362	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	363	SOCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	364	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	365	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	367	SOCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	368	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	369	SOCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	370	SOCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	371	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	372	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	373	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	375	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	376	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	377	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	378	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	379	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	380	SOCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	381	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	382	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	383	SOCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	384	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	385	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	386	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	387	SOCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	388	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	389	SOCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	390	SOCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	391	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	392	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	393	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	394	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	395	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	396	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	397	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	398	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	399	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	400	SOCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	401	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	402	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	403	SO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	404	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	405	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	406	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	407	SO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	408	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	409	SO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	410	SO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	411	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	412	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	413	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	414	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	415	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	416	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	417	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
25	418	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	419	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	420	SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	421	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	422	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	423	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	424	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	425	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	426	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	427	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
35	428	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	429	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	430	SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	431	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	432	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	433	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	434	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	435	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	436	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	437	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	438	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	439	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	440	SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	441	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	442	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	443	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	444	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	445	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	446	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	447	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	448	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	449	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	450	SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
35	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	481	CH ₂ NH-	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15		SO ₂ CH ₃		
	482	CH ₂ NH-	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
		SO ₂ CH ₃		
	483	CH ₂ NH-	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
		SO ₂ CH ₃		
20	484	CH ₂ NH-	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
		SO ₂ CH ₃		
	485	CH ₂ NH-	fenyl	4-morfolino
		SO ₂ CH ₃		
	486	CH ₂ NH-	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
25		SO ₂ CH ₃		
	487	CH ₂ NH-	fenyl	4-morfolinokarbonyl
		SO ₂ CH ₃		
	488	CH ₂ NH-	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
		SO ₂ CH ₃		
30	489	CH ₂ NH-	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
		SO ₂ CH ₃		
	490	CH ₂ NH-	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
		SO ₂ CH ₃		
	491	CH ₂ NH-	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35		SO ₂ CH ₃		
	492	CH ₂ NH-	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
		SO ₂ CH ₃		

	493	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	494	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	495	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	496	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	497	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
10	498	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	499	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
15	500	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	501	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	502	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	503	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	504	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
25	505	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	506	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	507	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
30	508	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	509	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
35	510	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

511	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
512	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
513	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
514	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
515	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
516	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
517	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
518	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
519	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
520	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
521	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
522	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
523	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
524	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
525	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
526	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
527	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
528	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl

	529	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	530	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
5	531	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	532	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	533	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10	534	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	535	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
15	536	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	537	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	538	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
20	539	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	540	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	541	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	542	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	543	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	544	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	545	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
35	546	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl

	547	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	548	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
5	549	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	550	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	551	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
10	552	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	553	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
15	554	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	555	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	556	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	557	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	558	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25	559	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	560	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	561	Cl	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
30	562	Cl	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	563	Cl	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	564	Cl	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	565	Cl	fenyl	4-morfolino
	566	Cl	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
35	567	Cl	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	568	Cl	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	569	Cl	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl

570	Cl	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
571	Cl	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
572	Cl	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
573	Cl	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
5 574	Cl	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
575	Cl	2-pyridyl	4-morfolino
576	Cl	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
577	Cl	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
578	Cl	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
10 579	Cl	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
580	Cl	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
581	Cl	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
582	Cl	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
583	Cl	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
15 584	Cl	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
585	Cl	3-pyridyl	4-morfolino
586	Cl	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
587	Cl	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
588	Cl	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
20 589	Cl	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
590	Cl	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
591	Cl	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
592	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
593	Cl	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
25 594	Cl	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
595	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolino
596	Cl	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
597	Cl	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
598	Cl	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
30 599	Cl	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
600	Cl	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
601	Cl	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
602	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
603	Cl	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
35 604	Cl	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
605	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolino

	606	Cl	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	607	Cl	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	608	Cl	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	609	Cl	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
5	610	Cl	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	611	Cl	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	612	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	613	Cl	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	614	Cl	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
10	615	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	616	Cl	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	617	Cl	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	618	Cl	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	619	Cl	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
15	620	Cl	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	621	Cl	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	622	Cl	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	623	Cl	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	624	Cl	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
20	625	Cl	2-F-fenyl	4-morfolino
	626	Cl	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	627	Cl	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	628	Cl	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	629	Cl	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
25	630	Cl	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	631	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	632	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	633	Cl	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	634	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
30	635	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	636	Cl	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	637	Cl	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	638	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	639	Cl	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
35	640	Cl	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	641	F	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

	642	F	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	643	F	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	644	F	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	645	F	fenyl	4-morfolino
5	646	F	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	647	F	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	648	F	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	649	F	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	650	F	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	651	F	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	652	F	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	653	F	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	654	F	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	655	F	2-pyridyl	4-morfolino
15	656	F	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	657	F	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	658	F	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	659	F	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	660	F	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
20	661	F	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	662	F	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	663	F	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	664	F	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	665	F	3-pyridyl	4-morfolino
25	666	F	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	667	F	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	668	F	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	669	F	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	670	F	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	671	F	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	672	F	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	673	F	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	674	F	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	675	F	2-pyrimidyl	4-morfolino
35	676	F	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	677	F	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	678	F	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl

	679	F	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	680	F	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	681	F	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	682	F	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5	683	F	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	684	F	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	685	F	5-pyrimidyl	4-morfolino
	686	F	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	687	F	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
10	688	F	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	689	F	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	690	F	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	691	F	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	692	F	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	693	F	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	694	F	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	695	F	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	696	F	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	697	F	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
20	698	F	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	699	F	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	700	F	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	701	F	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	702	F	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
25	703	F	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	704	F	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	705	F	2-F-fenyl	4-morfolino
	706	F	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	707	F	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
30	708	F	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	709	F	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	710	F	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	711	F	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	712	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
35	713	F	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	714	F	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld

	715	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	716	F	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	717	F	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	718	F	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
5	719	F	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	720	F	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	721	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	722	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	723	CO ₂ CH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
10	724	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	725	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolino
	726	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	727	CO ₂ CH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	728	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
15	729	CO ₂ CH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	730	CO ₂ CH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	731	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	732	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	733	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20	734	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	735	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	736	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	737	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	738	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
25	739	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	740	CO ₂ CH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	741	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	742	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	743	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30	744	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	745	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	746	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	747	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	748	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
35	749	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	750	CO ₂ CH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	751	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	752	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	753	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	754	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	755	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	756	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	757	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	758	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	759	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	760	CO ₂ CH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	761	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	762	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	763	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	764	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	765	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	766	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	767	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	768	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	769	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	770	CO ₂ CH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl

	788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	801	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	802	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	803	CH ₂ OCH ₃	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	804	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	805	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolino
	806	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	807	CH ₂ OCH ₃	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	808	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	809	CH ₂ OCH ₃	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	810	CH ₂ OCH ₃	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	811	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	812	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	813	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	814	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	815	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolino
	816	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	817	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	818	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	819	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	820	CH ₂ OCH ₃	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	821	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	822	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	823	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl

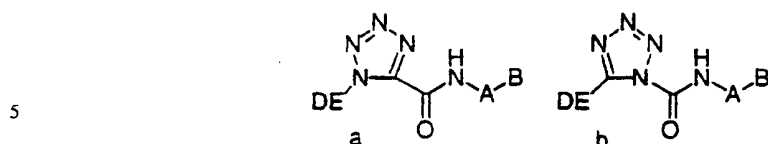
	824	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	825	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolino
	826	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	827	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
5	828	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	829	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	830	CH ₂ OCH ₃	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	831	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	832	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	833	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	834	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	835	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolino
	836	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	837	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
15	838	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	839	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	840	CH ₂ OCH ₃	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	841	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	842	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	843	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	844	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	845	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolino
	846	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	847	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
25	848	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	849	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	850	CH ₂ OCH ₃	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
30	853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
35	858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

	861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
5	865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolino
	866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
15	875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	881	CONH ₂	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	882	CONH ₂	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	883	CONH ₂	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	884	CONH ₂	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
25	885	CONH ₂	fenyl	4-morfolino
	886	CONH ₂	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	887	CONH ₂	fenyl	4-morfolinokarbonyl
	888	CONH ₂	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	889	CONH ₂	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
30	890	CONH ₂	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	891	CONH ₂	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	892	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	893	CONH ₂	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	894	CONH ₂	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
35	895	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolino
	896	CONH ₂	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	897	CONH ₂	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl

	898	CONH ₂	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	899	CONH ₂	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	900	CONH ₂	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	901	CONH ₂	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
5	902	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	903	CONH ₂	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	904	CONH ₂	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	905	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolino
	906	CONH ₂	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
10	907	CONH ₂	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	908	CONH ₂	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	909	CONH ₂	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	910	CONH ₂	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	911	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
15	912	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	913	CONH ₂	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	914	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	915	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
20	917	CONH ₂	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	918	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	919	CONH ₂	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	920	CONH ₂	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	921	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
25	922	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	923	CONH ₂	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	924	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	925	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
30	927	CONH ₂	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	928	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	929	CONH ₂	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	930	CONH ₂	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	931	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
35	932	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	933	CONH ₂	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl

	934	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	935	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolino
	936	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	937	CONH ₂	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
5	938	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	939	CONH ₂	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	940	CONH ₂	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	941	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	942	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
10	943	CONH ₂	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	944	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	945	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolino
	946	CONH ₂	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	947	CONH ₂	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
15	948	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	949	CONH ₂	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	950	CONH ₂	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
<hr/>				
	951	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	952	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
20	953	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	954	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyld
	955	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	956	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)-fenyl
	957	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
25	958	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	959	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	960	CONH ₂	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

Tabell 7



For hver eksempel er DE:

- 10 (A) pyridin-4-yl-CH₂,
 (B) 2-amino-pyrimidin-4-yl,
 (C) 6-amino-pyridin-2-yl,
 (D) 3-amidino-4-F-fenyl, eller
 (E) N-amidino-3-piperidinyl.

15

Eks. #	A	B
1	fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
2	fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
3	fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
20 4	fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
5	fenyl	4-morfolino
6	fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
7	fenyl	4-morfolinokarbonyl
8	fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
25 9	fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
10	fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
11	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
12	2-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
13	2-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
30 14	2-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
15	2-pyridyl	4-morfolino
16	2-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
17	2-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
18	2-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
35 19	2-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
20	2-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
21	3-pyridyl	2-(aminosulfonyl)fenyl

	22	3-pyridyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	23	3-pyridyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	24	3-pyridyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	25	3-pyridyl	4-morfolino
5	26	3-pyridyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	27	3-pyridyl	4-morfolinokarbonyl
	28	3-pyridyl	2-metyl-1-imidazolyl
	29	3-pyridyl	5-metyl-1-imidazolyl
	30	3-pyridyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
10	31	2-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	32	2-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	33	2-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	34	2-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	35	2-pyrimidyl	4-morfolino
15	36	2-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	37	2-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	38	2-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	39	2-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	40	2-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
20	41	5-pyrimidyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	42	5-pyrimidyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	43	5-pyrimidyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	44	5-pyrimidyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	45	5-pyrimidyl	4-morfolino
25	46	5-pyrimidyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	47	5-pyrimidyl	4-morfolinokarbonyl
	48	5-pyrimidyl	2-metyl-1-imidazolyl
	49	5-pyrimidyl	5-metyl-1-imidazolyl
	50	5-pyrimidyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
30	51	2-Cl-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	52	2-Cl-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
	53	2-Cl-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	54	2-Cl-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	55	2-Cl-fenyl	4-morfolino
35	56	2-Cl-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	57	2-Cl-fenyl	4-morfolinokarbonyl
	58	2-Cl-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl

	59	2-Cl-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	60	2-Cl-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	61	2-F-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	62	2-F-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
5	63	2-F-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	64	2-F-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	65	2-F-fenyl	4-morfolino
	66	2-F-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	67	2-F-fenyl	4-morfolinokarbonyl
10	68	2-F-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	69	2-F-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	70	2-F-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl
	71	2,6-diF-fenyl	2-(aminosulfonyl)fenyl
	72	2,6-diF-fenyl	2-(metylaminosulfonyl)fenyl
15	73	2,6-diF-fenyl	1-pyrrolidinokarbonyl
	74	2,6-diF-fenyl	2-(metylsulfonyl)fenyl
	75	2,6-diF-fenyl	4-morfolino
	76	2,6-diF-fenyl	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-yl)fenyl
	77	2,6-diF-fenyl	4-morfolinokarbonyl
20	78	2,6-diF-fenyl	2-metyl-1-imidazolyl
	79	2,6-diF-fenyl	5-metyl-1-imidazolyl
	80	2,6-diF-fenyl	2-metylsulfonyl-1-imidazolyl

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er nyttige som antikoagulasjonsmidler for behandling eller forebyggelse av tromboemboliske sykdommer hos pattedyr. Betegnelsen "tromboemboliske sykdommer" som anvendes her omfatter arterielle eller venøse kardiovaskulære eller cerebrovaskulære tromboemboliske sykdommer, og omfatter for eksempel ustabil angina, første eller gjentatt myokardi-infarkt, iskemisk plutselig død, kortvarig iskemiske anfall, slag, arterosklerose, venøs trombose, dyp venetrombose, trombo-flebitt, arteriell embolisme, coronar- og cerebral arteriell trombose, cerebral embolisme, nyre-embolisme og lunge-embolisme. Den anti-koagulerende virkning av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse, antas å skyldes hemningen av faktor Xa eller trombin.

Virkingen av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse som inhibitorer av faktor Xa ble bestemt ved å anvende rensset human faktor Xa og syntetisk substrat. Hvor hurtig faktor Xa hydrolyserer kromogent substrat (S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) ble målt både i fravær og nærvær av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse. Hydrolyse av substratet resulterer i frigjøringen av pNA, som ble fulgt spektrofotometrisk ved å måle økningen i absorbans ved 405 nm. En reduksjon i absorpsjonshastigheten ved 405 nm i nærvær av inhibitor, er et tegn på enzym-inhibering. Resultatene av denne bestemmelse er uttrykt som inhibitorisk konstant, K_i .

Faktor Xa-bestemmelsene ble utført i 0,10 M natriumfosfat-buffer, pH 7,5, som inneholder 0,20 M NaCl og 0,5% PEG 8000. Michaelis-konstanten, K_m , for substratanalyse ble bestemt ved 25°C ved å anvende fremgangsmåten til Lineweaver og Burk. Verdiene av K_i ble bestemt ved å la 0,2-0,5 nM human faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) omsette seg med substratet (0,20 mM – 1mM) i nærvær av inhibitor. Omsetningene fikk fortsette i 30 minutter og hastighetene (forandring i absorbans mot tiden) ble målt i tidsrammen fra 25-30 minutter. Det følgende forhold ble anvendt for å beregne K_i -verdier:

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i (1 + S/K_m))$$

hvor:

v_o er hastigheten av kontrollprøven i fravær av inhibitor;

v_s er hastigheten i nærvær av inhibitor;

I er konsentrasjonen av inhibitor;

K_i er dissosiasjonskonstanten av enzym:inhibitor-komplekset;

S er konsentrasjonen av substratet;
 K_m er Michaelis-konstanten.

Ved å anvende metoden som er beskrevet ovenfor, ble det funnet at en rekke
5 forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse har en $K_i \leq 10 \mu\text{M}$, og derved bekrefte
anvendelsen av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse som virksomme Xa-
inhibitorer.

Den antitrombotiske virkning av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan
10 demonstreres i en kanin-arterio-venøs (AV) shunt-trombosemodell. I denne modellen
ble det anvendt kaniner som veier 2-3 kg som var bedøvet med en blanding av xylazin
(10 mg/kg i.m.) og ketamin (50 mg/kg i.m.). En salin-fylt AV-shunt-innretning som var
fylt med saltvann ble tilknyttet mellom den femorale arterie og den femorale venøse
cannula. AV-shunt-innretningen består av et 6-cm langt stykke tygon-slange som inne-
15 holder et stykke av en silkestråd. Blod vil flyte mellom den femorale arterie via AV-
shunten til den femorale venen. Det at blodet er utsatt for silkestråden, vil forårsake
dannelsen av en stor trombe. Etter 40 minutter ble shunten frakoblet og silkestråden som
var dekket med trombe, ble veiet. Forsøksforbindelser eller vehikkel ble gitt (i.v., i.p.,
s.c, eller oralt) før åpningen av AV-shunten. Prosent hemning av trombedannelsen
20 bestemmes for hver behandlingsgruppe. ID50-verdier (dose som gir 50% hemning av
trombedannelsen) beregnes ved lineær regresjon.

Forbindelsene av formel (I) kan også være nyttige som inhibitorer av serinprotease,
særlig humant trombin, plasma kallikrein og plasmin. På grunn av deres inhiberende
25 virkning, er disse forbindelsene indikert for anvendelse for å forebygge eller behandle
fysiologiske reaksjoner, blodkoagulering og inflammasjon, katalysert av den tidligere
nevnte klasse av enzymer. Særlig har forbindelsen anvendelse som legemidler for
behandling av sykdommer som skyldes for høy trombinaktivitet slik som myokardi-
infarkt, og som reagenser anvendt som anti-koaguleringsmidler ved prosesseringen av
30 blod til plasma for diagnostiske eller andre kommersielle formål.

Noen av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er vist å være direkte virkende
inhibitorer av serinprotease-trombin pga. deres evne til å inhibere spaltningen av små
molekylsubstrater av trombin i et renset system. *In vitro*-inhibisjonskonstanter ble
35 bestemt etter fremgangsmåten beskrevet av Kettner *et al.*, i *J. Biol. Chem.* **265**, 18289-
18297 (1990). I disse analysene ble trombin-mediert hydrolyse av det kromogene
substratet S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, Texas) fulgt spektro-fotometrisk.

Tilsetningen av en inhibitor til analyseblandingen resulterer i redusert absorbans og er et tegn på trombin-inhibering. Human trombin (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN) ved en konsentrasjon på 0,2 nM i 0,10 M natriumfosfat-buffer, pH 7,5, 0,20 M NaCl og 0,5% PEG 6000, ble inkubert med forskjellige substratkonsentrasjoner som varierer fra 0,20 til 0,02 m M. Etter 25-30 minutters inkubering ble trombin-aktiviteten målt ved å følge økningen i absorbans ved 405 nM som oppstår pga. substrathydrolyse. Inhiberingskonstantet ble avledet fra reciprokale opptegnelsen av reaksjonshastigheten som en funksjon av substrat-konsentrasjonen ved å anvende den vanlige metoden til Lineweaver og Burk. Ved å anvende metoden som er beskrevet ovenfor, ble noen av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse evaluert og funnet å ha en K_i mindre enn 10 μm , og bekrefter derved anvendelsen av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse som virksomme trombin-inhibitorer.

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan administreres alene eller sammen med en eller flere andre terapeutiske midler. Disse omfatter anti-koaguleringsmidler eller koagulerings-inhiberende midler, anti-blodplatemidler eller blodplate-inhiberende midler, trombin-inhibitorer eller trombolytiske- eller fibrinolytiske midler.

Forbindelsene administreres til et pattedyr i en terapeutisk virksom mengde. Med "terapeutisk virksom mengde" er ment en mengde av en forbindelse av Formel I som, når den administreres alene eller sammen med et ytterligere terapeutisk middel til pattedyret, virksomt forebygger eller lindrer den tromboemboliske sykdomstilstand eller forløpet av sykdommen.

Med "administrert sammen med" eller "kombinasjonsterapi" er ment at forbindelsen av Formel I og en eller flere ytterligere terapeutiske midler administreres samtidig til pattedyret som skal behandles. Når de administreres sammen, kan hver bestanddel administreres samtidig eller etter hverandre i hvilken som helst orden ved forskjellige tidspunkter. Således kan hver komponent administreres adskilt, men tilstrekkelig nær i tid slik at man får den ønskede terapeutiske virkning. Andre anti-koagulerende midler (eller koagulasjons-inhiberende midler) kan anvendes sammen med forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse og omfatter warfarin og heparin, så vel som andre faktor Xa-inhibitorer, slik som de som er omtalt i publikasjoner som er angitt ovenfor under bakgrunnen for oppfinnelsen.

35

Betegnelsen "anti-blodplatemidler" (eller blodplate-inhiberende midler), som angitt her, betyr midler som inhiberer blodplatefunksjonen slik som inhiberer aggregasjonen,

adhesjonen eller granulær sekresjon av blodplater. Slike midler omfatter, men er ikke begrenset til, de forskjellige kjente ikke-stereoide anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDS) slik som aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindak, indometacin, mefenamat, droxicam, diklorfenak, sulfinpyrazon og piroxicam, og omfatter farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs av disse. Av NSAIDS er aspirin (acetylsalicylsyre eller ASA) og piroxicam foretrukne. Andre egnede anti-blodplatemidler omfatter tiklopidin, og omfatter farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav. Tiklopidin er også en foretrukket forbindelse siden det er kjent for å være mild mot mage/tarm-kanalen når den brukes. Andre egnede blodplate-hemmende midler omfatter IIb/IIIa-antagonister, tromboxan-A₂-reseptor-antagonister og tromboxan-A₂-syntetase-inhibitorer, så vel som farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs av disse.

Betegnelsen trombin-inhibitor (eller anti-trombinmiddel), som anvendes her betegner inhibitorer av serinprotease-trombin. Ved inhibering av trombin blir forskjellige trombin-medierte prosesser avbrutt, slik som trombin-mediert blodplateaktivering (dvs. for eksempel aggresjon av blodplater, og/eller granulær sekresjon av plasminogenaktivator-inhibitor-1 og/eller serotonin) og/eller fibrindannelse. Det er kjent en rekke trombin-inhibitorer og disse inhibitorer kan anvendes sammen med de foreliggende forbindelser. Slike inhibitorer omfatter, men er ikke begrenset til borarginin-derivater, borpeptider, hepariner, hirudiner og argatroban, og omfatter farmasøytisk akseptable salter og prodrugs av disse. Borarginin-derivater og borpeptider omfatter *N*-acetyl- og peptidderivater av boronsyre, slik som C-endestående α -amino-boronsyrederivater av lysin, ornitin, arginin, homoarginin og tilsvarende isotio-ouronium-analoger av disse. Betegnelsen hirudin, som anvendes i beskrivelsen, omfatter egnede derivater eller analoger av hirudin, som her betegnes som hiruloger, slik disulfatohirudin. Borpeptid-trombin-inhibitorer omfatter forbindelser beskrevet i Kettner *et al.*, U.S. patent nr. 5,187,157 og europeisk patentpublikasjon nr. 293,881, A2. Andre egnede borarginin-derivater og borpeptid-trombin-inhibitorer omfatter de som er omtalt i PCT- publikasjon nr. 92/07869 og europeisk patentpublikasjon nr. 471,651.

Betegnelsen trombolytiske (eller fibrinolytiske) midler (eller trombolytika eller fibrinolytika), som angitt her, betegner midler som lyser blodpropp| (trombi). Slike midler omfatter vevplasminogen-aktivator, anistreplase, urokinase eller streptokinase, og omfatter farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav. Betegnelsen anistreplase, som anvendes her, betyr anisoylert plasminogen streptokinase-aktivator-

kompleks som omtalt for eksempel i europeisk patentpublikasjon nr. 028,498. Betegnelsen urokinase, som anvendes her, er ment å bety både dobbel og enkelt urokinasekjede, den sistnevnte omtales også her som prourokinase.

- 5 Administrering av forbindelsene av Formel I i følge oppfinnelsen sammen med slik ytterligere terapeutisk middel, kan gi en virkningsfordel fremfor forbindelser og midler alene, og kan gjøre det mens de tillater anvendelsen av lavere doser av hver enkelt. En lavere dose reduserer muligheten for bivirkning, og derved gir en øket sikkerhetsmargin.
- 10 Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er også nyttige som standarder eller referanseforbindelser, for eksempel som en kvalitetsstandard eller kontroll, ved tester eller bestemmelser som omfatter inhiberingen av faktor Xa. Slike forbindelser kan skaffes tilveie i et kommersielt sett, for eksempel, for anvendelse i farmasøytisk forskning som omfatter faktor Xa. For eksempel kan en forbindelse i følge foreliggende
- 15 oppfinnelse anvendes som en referanse i et forsøk som sammenligner dens kjente virkning med en forbindelse med en ukjent virkning. Dette vil garantere eksperimentatoren at forsøket blir utført riktig og gir en basis for sammenligning, spesielt dersom forsøksforbindelsen var et derivat av referanseforbindelsen. Når man utvikler nye bestemmelser eller fremgangsmåter, kan forbindelsene i følge foreliggende
- 20 oppfinnelse anvendes for å teste deres effektivitet.

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes i diagnostiske bestemmelser som omfatter faktor Xa. For eksempel kan tilstedeværelsen av faktor Xa i en ukjent prøve bestemmes ved tilsetning av kromogent substrat S2222 til en serie

25 løsninger som inneholder prøven som skal analyseres og eventuelt en av forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse. Dersom det observeres produksjon av pNA i løsningen som inneholder prøven som skal analyseres, men ikke i nærvær av en forbindelse i følge foreliggende oppfinnelse, vil en konkludere med at faktor Xa var til-

stede.

30

Dosering og formulering

Forbindelsene i følge oppfinnelsen kan administreres i slike orale doseformer som tabletter, kapsler (som hver omfatter formuleringen med lengre tids frigivning eller tids-

35 forsinket frigjøring), piller, pulvere, granulater, eliksirer, tinkturer, suspensjoner, siruper og emulsjoner. De kan også administreres i intravenøs (bolus eller infusjon) intraperitoneal, subkutan eller intramuskulær form, alle anvender kjente doseformer innen

farmasien. De kan administreres alene, men administreres vanligvis sammen med en farmasøytisk bærer valgt på basis av den valgte administrasjons vei og vanlig farmasøytisk praksis.

- 5 Doseregimet for forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse vil selvfølgelig variere avhengig av kjente faktorer, slik som farmakodynamiske karakteristika av det spesielle midlet og administrasjonens måte og administrasjonens vei; forbindelsene, alder, kjønn, helse, medisinsk tilstand og vekt av mottageren; beskaffenheten av symptomene og hvor omfattende de er; typen av samtidig behandling; behandlingshyppighet; administrasjons-
10 veien, renal og hepatisk funksjon av pasienten og den ønskede virkning. En lege eller veterinær kan bestemme og foreskrive den effektive mengden av lege-midlet som er nødvendig for å forebygge, motvirke eller å stoppe utviklingen av den tromboemboliske sykdommen.
- 15 Som en generell rettesnor, vil den daglige orale dosen av hver aktive bestanddel, når den skal anvendes for den angitte virkning, variere mellom ca. 0,001 til 1000 mg/kg legemsvekt, fortrinnsvis mellom 0,01 til 100 mg/legemsvekt pr. dag, og mest foretrukket mellom ca. 1,0 til 20 mg/kg/dag. Intravenøst vil den mest foretrukne dosen variere fra ca. 1 til ca. 10 mg/kg/minutt under en konstant infusjonshastighet. Forbindelser i følge
20 denne oppfinnelsen kan administreres i en enkelt daglig dose, eller den totale daglige dosen kan administreres i oppdelte doser av 2,3 eller 4 ganger daglig.

Forbindelser i følge denne oppfinnelsen kan administreres i intranasal form ved topisk
anvendelse av egnede intranasale vehikler, eller via transdermale veier, ved anvendelse
25 av transdermale hudplaster. Når de administreres i form av et transdermalt administreringssystem, vil doseadministrering selvfølgelig være kontinuerlig snarere enn intermitterende i løpet av doseregimet.

Forbindelsene administreres vanligvis i blanding med egnede farmasøytiske fortynningsmidler, eksipienser eller bærere (som en fellesbetegnelse angir som farmasøytiske bærere) passende utvalgt med hensyn til den tilsiktede administreringsformen, dvs. orale
30 tabletter, kapsler, eliksirer, siruper og lignende, og i overensstemmelse med vanlig farmatøytisk praksis.

35 For eksempel for oral administrering i form av en tablett eller kapsel kan den virksomme legemiddelbestanddelen blandes med en oral, ikke-giftig, farmasøytisk akseptabel, inert bærer, slik som laktose, stivelse, sukrose, glukose, metylcellulose, magne-

siumstearat, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol og lignende; for oral administrering i flytende form kan de orale legemiddelkomponentene blandes med en hvilken som helst oral, ikke-giftig, farmasøytisk akseptabel inert bærer, slik som etanol, glyserol, vann og lignende. Når det ønskelig eller nødvendig, kan dessuten binde-
5 midler, smøremidler, sprengningsmidler og fargestoffer tilsettes til blandingen. Egnede bindemidler omfatter stivelse, gelatin, naturlig sukker slik som glucose eller beta-laktose, mais-søtningmidler, naturlige og syntetiske gummier slik som acacia, tragant eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylenglykol, vokser og lignende. Smøremidler som kan anvendes i disse doseformene omfatter natriumoleat, natrium-
10 stearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Spaltningsmidler omfatter stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende.

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan også administreres i form av
15 liposome administreringssystemer, slik som små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomet kan også fremstilles fra en rekke fosfolipider, slik som kolesterol, stearylamin eller fosfatidylcholin.

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kan også kobles med løselige polymerer
20 som målrettede legemiddelbærere. Slike polymerer kan omfatte polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamid-fenol, polyhydroksy-etyl-aspartamidfenol eller polyetylenoksyd-polylysin-substituert med palmitoyl-rester. Dessuten kan forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse kobles til en klasse av bio-
25 nedbrytbare polymerer som er nyttige for å oppnå kontrollert frigivning av et legemiddel, for eksempel polymelkesyre, polyglykolsyre, kopolymerer av polymelkesyre og polyglykolsyre, polyepsilon-kaprolakton, polyhydroksysmørsyre, polyortoester, poly-acetaler, polydihydropyraner, polycyanoacylater og tverrbundne eller amfipatiske blokk-
kopolymerer av hydrogeler.

30 Doseformer (farmasøytiske sammensetninger) som er egnet for administrering, kan inneholde fra ca. 1 mg til ca. 100 mg av virksom bestanddel pr. dose enhet. I disse farmasøytiske sammensetningene vil den virksomme bestanddelen vanligvis være tilstede i en mengde på ca. 0,5-95 vekt% basert på totalvekten av sammensetningen.

35 Gelatinkapslene kan inneholde den virksomme bestanddelen og pulveriserte bærere, slik som laktose, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Lignende fortynningsmidler kan anvendes for å fremstille sammenpressede tabletter.

Både tabletter og kapsler kan fremstilles som produkter med lengre tids frigivning for å gi kontinuerlig frigjøring av medikamentet i løpet av timer. Sammenpressede tabletter kan være sukkerbelagt eller filmbelagt for å maskere en eventuelt ubehagelig smak og beskytte tablettene mot luft, eller enteroløselige for selektiv oppløsning i mage/tarm-

5 kanalen.

Flytende doseformer for oral administrering kan inneholde fargestoffer og smaksstoffer for å bli bedre mottatt av pasienten.

10 Egnede bærere for parenterale løsninger, er vanligvis vann, en egnet olje, saltløsning, vandig dekstrose (glukose), beslektede sukkerløsninger og glykoler slik som propylen-glykol eller polyetylen-glykoler. Løsninger for parenteral administrering inneholder fortrinnsvis et vannløselig salt av den virksomme bestanddelen, egnede stabiliseringsmidler, og om nødvendig, bufferstoffer. Antioksidasjonsmidler slik som

15 natriumbisulfitt, natriumsulfitt eller askorbinsyre, enten alene eller sammen, er egnede stabiliseringsmidler. Også anvendt er sitronsyre og dens salter og natrium-EDTA. I tillegg kan parenterale løsninger inneholde konserveringsmidler, slik som benzalkoniumklorid, metyl- eller propyl-paraben og klorbutanol.

20 Egnede farmasøytiske bærere er beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, et vanlig oppslagsverk innen dette området.

Typiske nyttige farmasøytiske doseformer for administrering av forbindelsen i følge foreliggende oppfinnelse kan illustreres som følger:

25

Kapsler

Et stort antall enhetskapsler kan fremstilles ved å fylle standard todelte harde gelatinkapsler, hver med 100 mg av pulverisert, virksom bestanddel, 150 mg laktose, 50 mg cellulose og 6 mg magnesiumstearat.

30

Myke gelatinkapsler

En blanding av virksom bestanddel i en spiseolje slik som soyaolje, bomullsfrøolje eller olivenolje kan fremstilles og injiseres ved hjelp av en positiv fortrenningspumpe inn i gelatin for å fremstille myke gelatinkapsler som inneholder 100 mg av den virksomme

35 bestanddel. Kapslene bør vaskes og tørkes.

Tabletter

Tabletter kan fremstilles etter vanlige fremgangsmåter slik at doseenheten er 100 mg virksom bestanddel, 0,2 mg kolloidal silisiumdioksid, 5 mg magnesiumstearat, 2,75 mg mikrokrystallinsk cellulose, 11 mg stivelse og 98,8 mg laktose. Passende belegg kan
5 påføres for å gjøre dem mer velsmakende eller forsinke absorpsjonen.

Injeksjonsvæske

En parenteral sammensetning egnet for administrering ved injeksjon kan fremstilles ved å blande 1,5 vekt% virksom bestanddel i 10 volum% propylenglykol og vann.
10 Løsningen bør være fremstilt isotonisk med natriumklorid og sterilisert.

Suspensjon

En vandig suspensjon kan fremstilles for oral administrering slik at hver 5 ml inneholder 100 mg finfordelt virksom bestanddel, 200 mg natriumkarboksymetyl-cellulose,
15 5 mg natriumbenzoat, 1,0 sorbitolløsning, U.S.P., og 0,025 ml vanillin.

Når forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse for eksempel blandes med andre anti-koagulerende midler, kan en daglig dose være ca. 0,1 til 100 mg av forbindelsen av Formel I og ca. 1 til 7,5 mg av det andre antikoagulerende middel pr. kg legemsvekt av
20 pasienten. For en tablettedoseform kan forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse vanligvis være tilstede i en mengde på ca. 5 til 10 mg pr. doseenhhet, og det andre antikoagulerende middel i en mengde på ca. 1 til 5 mg pr. doseenhhet.

Når forbindelsene av Formel I administreres sammen med et anti-blodplatemiddel, kan
25 vanligvis som en generell rettesnor en daglig dose være ca. 0,01 til 25 mg av forbindelsen av Formel I og ca. 50 til 150 mg av anti-blodplatemidlet, fortrinnsvis ca. 0,1 til 1 mg av forbindelsen av Formel I og ca. 1 til 3 mg av anti-blodplatemidler, pr. kg legemsvekt av pasienten.

30 Når forbindelsene av Formel I administreres sammen med trombolytisk middel, kan vanligvis en daglig dose være ca. 0,1 til 1 mg av forbindelsen av Formel I pr. kg av pasientens legemsvekt og, når det gjelder de trombolytiske midler, kan den vanlige dosen av trombolytisk middel når den administreres alene, reduseres med ca. 70-80% når den administreres sammen med en forbindelse av Formel I.

35

Når to eller flere av de ovennevnte andre terapeutiske midler administreres sammen med forbindelsen av Formel I, kan vanligvis mengden av hver bestanddel i en vanlig daglig

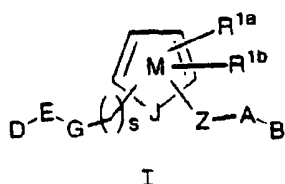
dose og vanlig doseform, reduseres i forhold til den vanlige dosen av midlet når det administreres alene, i betraktning av den additive eller synergistiske virkning av de terapeutiske midlene når de administreres sammen.

- 5 Særlig når de gis som en enkelt doseenhet er det en mulighet for kjemisk reaksjon mellom de blandede virksomme bestanddeler. Av denne grunn blir forbindelsen av Formel I og det andre terapeutiske midlet som er kombinert i en enkelt doseform formulert slik at skjønt de aktive bestanddeler er kombinert i en enkelt doseform, er den fysiske kontakt mellom de aktive bestanddeler gjort minst mulig (dvs. redusert). For
- 10 eksempel kan en aktiv bestanddel være enteroløselig. Ved å gjøre en av de aktive bestanddelene enteroløselige, er det mulig ikke bare å gjøre kontakten mellom de kombinerte, virksomme bestanddelene minst mulig, men det er også mulig å kontrollere frigivningen av en av disse bestanddeler i mage/tarm-kanalen, slik at en av disse forbindelsene ikke frigjøres i magen, men tvert i mot i tarmene. En av de virksomme
- 15 bestanddelene kan også belegges med et materiale som gir en lengre tids frigivning gjennom mage/tarm-kanalen og også tjener til å gjøre den fysiske kontakt mellom de kombinerte virksomme bestanddelene minst mulig. Dessuten kan bestanddelen med lengre tids frigivning i tillegg være enteroløselig slik at frigivningen av denne bestanddelen bare finner sted i tarmene. En annen måte vil omfatte formuleringen av et
- 20 kombinasjonsprodukt hvor den ene bestanddelen er belagt med en polymer med ikke umiddelbar frigivning og/eller enteroløselig, og den andre bestanddelen også er belagt med en polymer slik som hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller andre passende, kjente materialer for ytterligere å adskille de virksomme bestanddelene. Det polymere belegget tjener til å danne en ytterligere barriere mot påvirkning av den andre bestand-
- 25 delen. Disse så vel som andre måter å gjøre kontakten mellom bestanddelene i kombinasjonsprodukter i følge foreliggende oppfinnelse minst mulig, enten de administreres i en enkelt doseform eller administreres i separate former, men på samme tid og på samme måte, vil være innlysende for fagmannen.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse av formel I:



10

eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15

ring M inneholder, i tillegg til J, 0-3 N-atomer, forutsatt at dersom M inneholder 2 N-atomer, er R^{1b} ikke tilstede og dersom M inneholder 3 N-atomer, er R^{1a} og R^{1b} ikke tilstede;

J er N eller NH;

20

D er valgt fra CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸ og (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, forutsatt at D er substituert meta eller para til G på E:

E er valgt fra fenyl eller pyridyl substituert med 1 R;

25

alternativt betyr D-E-G sammen pyridyl substituert med 1 R;

R er valgt fra H, halogen, (CH₂)_tOR³, C₁₋₄ alkyl.

G er ikke tilstede,

30

Z er valgt fra et C₁₋₄ alkylen, (CH₂)_rO, C(O)(CH₂)_r, C(O)NR₃, NHC(O), S(O)_p(CH₂)_r og NHSO₂;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra:

35

-(CH₂)_r-R^{1'},

R^{1'} er valgt fra H, C₁₋₃ alkyl, halogen, (CF₂)_rCF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, CO₂R², S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, eller fenyl-C₁-C₄alkyl,

R², når den forekommer, er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl,

5

R^{2a}, når den forekommer er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl,

R^{2b}, når den forekommer er valgt fra C₁₋₆ alkyl,

10 R³, når den forekommer, er valgt fra H, eller C₁₋₄ alkyl;

A er valgt fra:

fenyl eller naftyl substituert med 0-2 R⁴ og

En heterocyklisk gruppe valgt fra piperidinyll, pyridyl, pyrimidinyl, dihydro-
15 pyrimidinyl og tiazolyl substituert med 0-2 R⁴;

B er valgt fra:

Y, X-Y,

20 X er valgt fra C₁₋₄ alkylen, -C(O)-, -S(O)_p-, -NR²CR²R^{2a}-, CR²R^{2a}NR²-, O, -
CR²R^{2a}O-, og -OCR²R^{2a}; CR²R^{2a} S(O)_p og S(O)_pCR²R^{2a};

Y er valgt fra:

(CH₂)_rNR²R^{2a}, forutsatt at X-Y ikke danner en N-N, O-N eller S-N-binding,

25

fenyl eller C₅-C₆-cykloalkyl substituert med 0-2 R^{4a} og

en heterocyklisk gruppe valgt fra piperidinyll, piperazinyll, pyridyl, pyrrolidinyl, morfolinyll, tiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, benzimidazolyl og tetrazolyl substituert med 0-2 R^{4a}.

30 R⁴, når den forekommer er valgt fra halogen, (CH₂)_rNR²R^{2a}, S(O)_pR⁵, (CF₂)_rCF₃, eller NR²C(O)-NR²R^{2a},

alternativt er en av R⁴ evt. med CF₃ substituert tetrazolyl,

35 R^{4a}, når den forekommer, er valgt fra =O, halogen, C₁₋₄ alkyl, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ og (CF₂)_rCF₃,

alternativt er en R^{4a} en evt. med CF₃ substituert tetrazolyl.

R⁵, når den forekommer er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl og benzyl.

5

R⁷, når den forekommer er valgt fra H, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkylkarbonyloksy, C₁₋₄ alkoksykarbonyl,

R⁸, når den forekommer er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl,

10

alternativt danner R⁷ og R⁸ sammen med nitrogenatomet en morfolinring;

R⁹, når den forekommer, er valgt fra H, eller C₁₋₆ alkyl;

15

n, når den forekommer, er valgt fra 0, 1, 2 og 3;

p, når den forekommer, er valgt fra 0, 1 og 2;

r, når den forekommer, er valgt fra 0, 1, 2 og 3;

20

s, når den forekommer, er valgt fra 0, 1 og 2; og

t, når den forekommer, er valgt fra 0 og 1;

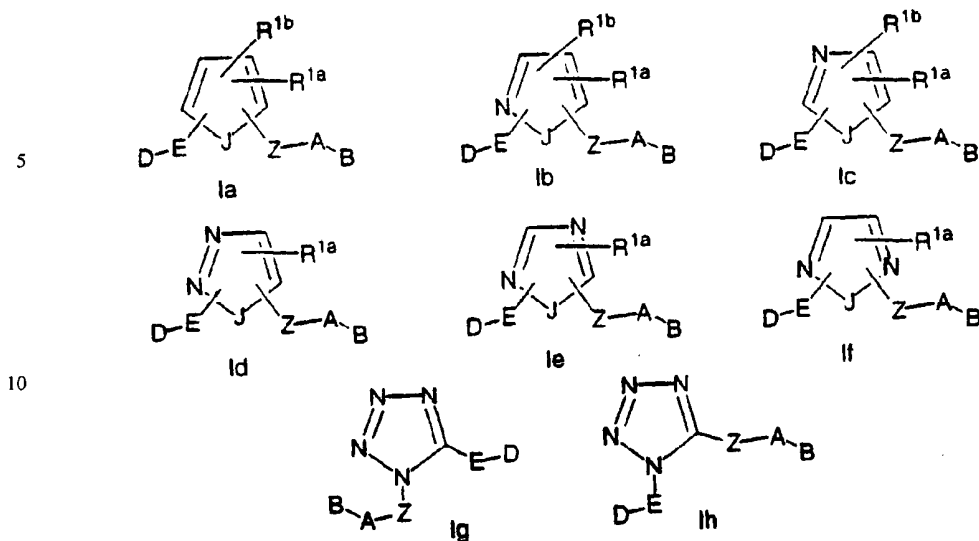
25

forutsatt at D-E-G(CH₂)_s- og -Z-A-B ikke begge er benzamidiner.

2.

Forbindelse som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsen er av formlene Ia-Ih:

30



hvor gruppene D-E og -Z-A-B er bundet til naboatomer i ringen;

Z er valgt fra C₁-C₄-alkylen, (CH₂)_rO, C(O)(CH₂)_r, C(O)NR³, NHC(O), S(O)_p(CH₂)_r og NHSO₂;

A er valgt fra en av de følgende karbocykliske og heterocykliske systemer som er substituert med 0-2 R⁴: fenyl, piperidinyll, pyridyl, tiazolyl,

25 B er valgt fra Y, X-Y,

X er valgt fra C₁₋₄ alkylen, -NR²CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}NR²-, O, -CR²R^{2a}O og -OCR²R^{2a};

30 Y er NR²R^{2a}, forutsatt at X-Y ikke danner en N-N eller O-N-binding;

alternativt er Y valgt fra ett av de følgende heterocykliske systemer som er substituert med 0-2 R^{4a};

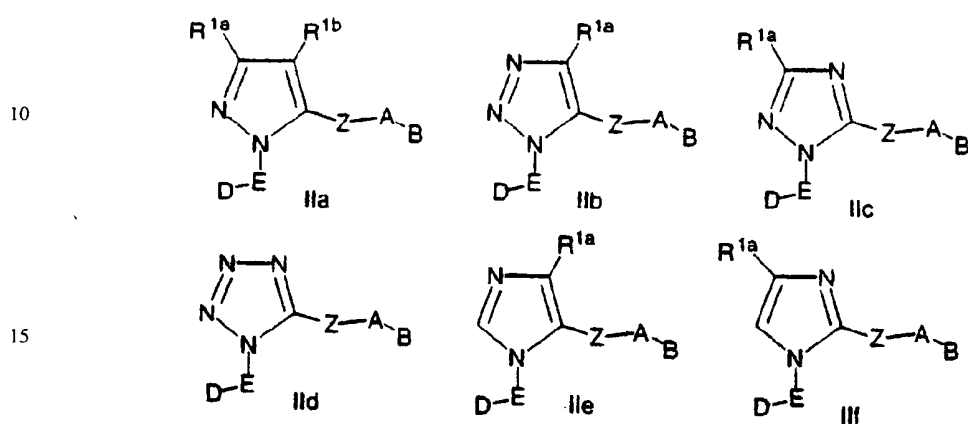
piperidinyll, piperazinyll, pyridyl, pyrrolidinyll, morfolinyll, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, benzimidazolyl.

35

3.

Forbindelse som angitt i krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsene er av formlene IIa-III:

5



Z er valgt fra $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$,
 $\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)$, og NHSO_2 , forutsatt at Z ikke danner en N-N eller NCH₂N-binding
med ring M eller gruppe A.

25

4.

Forbindelse som angitt i krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

E er fenyl substituert med R eller 2-pyridyl substituert med R;

30

D er valgt fra NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ og
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E; og

R er valgt fra H, Cl og F.

35

5.

Forbindelse som angitt i krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er valgt fra 3-aminofenyl, 3-amidinofenyl, 3-aminometylfenyl, 3-

5 aminokarbonylfenyl, 3-(metylaminometyl)fenyl, 3-(1-aminoetyl)fenyl, 3-(2-
amino-2-propyl)fenyl, 4-klor-3-aminofenyl, 4-klor-3-amidinofenyl, 4-klor-3-
aminometylfenyl, 4-klor-3-(metylaminometyl)fenyl, 4-fluor-3-aminofenyl, 4-
fluor-3-amidinofenyl, 4-fluor-3-aminometylfenyl, 4-fluor-3-
10 (metylaminometyl)fenyl, 6-aminopyrid-2-yl, 6-amidinopyrid-2-yl, 6-
aminometylpyrid-2-yl, 6-(1-aminoetyl)pyrid-2-yl og 6-(2-amino-2-propyl)pyrid-
2-yl.

6.

Forbindelse som angitt i krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

15

Z er $C(O)CH_2$ og $CONH$, forutsatt at Z ikke danner en *N-N*-binding med gruppe A;

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

20

B er valgt fra X-Y,

R^4 , når den forekommer er valgt fra halogen, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$ og $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a} er valgt fra C_{1-4} alkyl, CF_3 , $S(O)_pR^5$, $SO_2NR^2R^{2a}$ og 1- CF_3 -tetrazol-2-yl;

25

R^5 når den forekommer, er valgt fra CF_3 , C_{1-6} alkyl og benzyl;

X er CH_2 eller $C(O)$ og,

30

Y er valgt fra pyrrolidino og morfolino.

7.

Forbindelse som angitt i krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

35

A er valgt fra gruppen: fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-Cl-fenyl, 3-Cl-
fenyl, 2-F-fenyl, 3-F-fenyl, 2-metylfenyl, 2-aminofenyl og 2-metoksyfenyl og,

B er valgt fra gruppen: 2-CF₃-fenyl, 2-(aminosulfonyl)fenyl, 2-(metylaminosulfonyl)fenyl, 2-(dimetylaminosulfonyl)fenyl, 1-pyrrolidinokarbonyl, 2-(metylsulfonyl)fenyl, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-yl)fenyl, 4-morfolinokarbonyl, 2-metyl-1-imidazolyl, 5-metyl-1-imidazolyl, 2-metylsulfonyl-1-imidazolyl og 5-metyl-1,2,3-triazolyl.

8.

Forbindelse som angitt i krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

E er fenyl substituert med R eller 2-pyridyl substituert med R;

D er valgt fra NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂ og C(CH₃)₂NH₂, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E; og,

R er valgt fra H, Cl og F;

Z er C(O)CH₂ og CONH, forutsatt at Z ikke danner en N-N-binding med gruppe A;

A er valgt fra fenyl, pyridyl og pyrimidyl og er substituert med 0-2 R⁴ og,

B er valgt fra X-Y,

R⁴, når den forekommer er valgt fra halogen, (CH₂)_rNR²R^{2a} og (CF₂)_rCF₃;

R^{4a} er valgt fra C₁₋₄ alkyl, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR²R^{2a} og 1-CF₃-tetrazol-2-yl.

R⁵, når den forekommer er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl og benzyl;

X er CH₂ eller C(O); og,

Y er valgt fra pyrrolidino og morfolino.

9.

Forbindelse som angitt i krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

D-E er valgt fra 3-aminofenyl, 3-amidinofenyl, 3-aminometylfenyl, 3-aminokarbonylfenyl, 3-(metylaminometyl)fenyl, 3-(1-aminoetyl)fenyl, 3-(2-amino-2-propyl)-

fenyl, 4-klor-3-aminofenyl, 4-klor-3-amidinofenyl, 4-klor-3-aminometylfenyl, 4-klor-3-(metylaminometyl)fenyl, 4-fluor-3-aminofenyl, 4-fluor-3-amidinofenyl, 4-fluor-3-aminometylfenyl, 4-fluor-3-(metylaminometyl)fenyl, 6-aminopyrid-2-yl, 6-amidinopyrid-2-yl, 6-aminometylpyrid-2-yl, 6-aminokarbonylpyrid-2-yl, 6-(metylaminometyl)pyrid-2-yl, 6-(1-aminoetyl)pyrid-2-yl, 6-(2-amino-2-propyl)pyrid-2-yl;

A er valgt fra gruppen: fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-Cl-fenyl, 3-Cl-fenyl, 2-F-fenyl, 3-F-fenyl, 2-metylfenyl, 2-aminofenyl og 2-metoksyfenyl; og,

B er valgt fra gruppen: 2-CF₃-fenyl, 2-(aminosulfonyl)fenyl, 2-(metylaminosulfonyl)fenyl, 2-(dimetylaminosulfonyl)fenyl, 1-pyrrolidinokarbonyl, 2-(metylsulfonyl)fenyl, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-yl)fenyl, 4-morfolinokarbonyl, 2-metyl-1-imidazolyl, 5-metyl-1-imidazolyl, 2-metylsulfonyl-1-imidazolyl og 5-metyl-1,2,3-triazolyl.

10.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel IIa.

11.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel IIb.

12.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel IIc.

13.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel IId.

14.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel IIe.

15.

Forbindelse som angitt i krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er av Formel II f.

5 16.

Forbindelse som angitt i krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

D er valgt fra $C(=NR^8)NR^7R^9$, $C(O)NR^7R^8$ og $CH_2NR^7R^8$, forutsatt at D er substituert meta eller para til ring M på E;

10

E er fenyl substituert med R eller pyridyl substituert med R;

R er valgt fra H, Cl, F, OR^3 , CH_3 , CH_2CH_3 ;

15

Z er valgt fra $C(O)$, $C(O)CH_2$, $NHC(O)$ og $C(O)NH$, forutsatt at Z ikke danner en *N-N*-binding med ring M eller gruppe A;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra $-(CH_2)_r-R^{1'}$,

20

$R^{1'}$, når den forekommer, er valgt fra H, C_{1-3} alkyl, halogen, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$ og $NR^2SO_2R^{2b}$;

A er valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^4 ; fenyl, piperidinyll, pyridyl, pyrimidinyl,

25

B er valgt fra Y, X-Y,

X er valgt fra CH_2 , $-C(O)-$,

30

Y er NR^2R^{2a} forutsatt at X-Y ikke danner en *N-N* eller *O-N*-binding;

alternativt er Y valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^{4a} :

fenyl, piperidinyll, piperazinyll, pyridyl, pyrrolidinyl, morfolinyll, tiazolyll,
pyrazolyll, imidazolyll,

35

R^4 , når den forekommer, er valgt fra Cl, F, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $(CF_2)_rCF_3$;

R^{4a}, når den forekommer, er valgt fra =O, Cl, F, C₁₋₄ alkyl, (CH₂)_rC(O)R^{2b},
SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ og (CF₂)_rCF₃ og 1-CF₃-tetrazol-2-yl;

5 R⁵, når den forekommer, er valgt fra CF₃, C₁₋₆ alkyl og benzyl;

R⁷, når den forekommer, er valgt fra H, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkylkarbonyloksy, C₁₋₄
alkoksykarbonyl,

10 R⁸, når den forekommer, er valgt fra H og C₁₋₆ alkyl;

alternativt danner R⁷ og R⁸ sammen en morfolinogruppe og,

R⁹, når den forekommer, er valgt fra H og C₁₋₆ alkyl.

15

17.

Forbindelse som angitt i krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

20 E er fenyl substituert med R eller pyridyl substituert med R;

R er valgt fra H, Cl, F, OR³, CH₃, CH₂CH₃,

25 Z er valgt fra C(O), C(O)CH₂, NHC(O) og C(O)NH, forutsatt at Z ikke danner en *N*-
N-binding med ring M eller gruppe A;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig ikke tilstede eller valgt fra -(CH₂)_r-R^{1'},

30 R^{1'}, når den forekommer, er valgt fra H, C₁₋₃ alkyl, halogen, (CF₂)_rCF₃, OR², NR²R^{2a},
C(O)R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a} og NR²SO₂R^{2b};

A er valgt fra en av de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R⁴;
fenyl, piperidinyll, pyridyl, pyrimidyl, tiazolyl.

35 B er valgt fra Y, X-Y.

X er valgt fra CH₂, -C(O)- og O;

Y er NR^2R^{2a} forutsatt at X-Y ikke danner en N-N eller O-N-binding.

alternativt er Y valgt fra en av de følgende og heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^{4a} ;

fenyl, piperidinyll, piperazinyll, pyridyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiazolyll, pyrazolyll, imidazolyll, triazolyll,

R^4 , når den forekommer, er valgt fra Cl, F, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ og $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

R^{4a} , når den forekommer, er valgt fra =O, Cl, F, C_{1-4} alkyl, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ og $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ og 1- CF_3 -tetrazol-2-yl:

R^5 , når den forekommer, er valgt fra CF_3 , C_{1-6} alkyl, og benzyl;

R^7 , når den forekommer, er valgt fra H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylkarbonyloksy, C_{1-4} alkoksykarbonyll,

R^8 , når den forekommer, er valgt fra H eller C_{1-6} alkyl,

alternativt danner R^7 og R^8 sammen en morfolinogruppe og,

R^9 , når den forekommer, er valgt fra H eller C_{1-6} alkyl.

18.

Forbindelse som angitt i krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t;

R^{1a} er ikke tilstede eller er valgt fra H, CH_3 , CH_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , OCH_3 , NR^2R^{2a} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$;

R^{1b} er ikke tilstede eller er valgt fra fra H, CH_3 , CH_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , OCH_3 , NR^2R^{2a} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$;

A er valgt fra ett av de følgende cykliske systemer som er substituert med 0-2 R^4 ; fenyll, pyridyll og pyrimidyll;

B er valgt fra Y og X-Y;

X er valgt fra -C(O)- og O;

Y er NR^2R^{2a} , forutsatt at X-Y ikke danner en O-N-binding;

5

alternativt er Y valgt fra de følgende heterocykliske grupper som er substituert med 0-2 R^{4a} ; fenyl, piperazinyl, pyridyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl og 1,2,3-triazolyl.

10 R^2 , når den er tilstede, er valgt fra H og CH_3 ,

R^{2a} , når den er tilstede, er valgt fra H og CH_3 ,

R^{2b} , når den er tilstede, er CH_3 ,

15

R^4 , når den er tilstede, er valgt fra Cl, F, NR^2R^{2a} og CF_3 ;

R^{4a} , når den er tilstede, er valgt fra Cl, F, CH_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{S(O)}_p\text{R}^5$ og CF_3 , og,

20 R^5 , når den er tilstede, er valgt fra CF_3 og CH_3 .

19.

Forbindelse som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsen er valgt fra gruppen:

25

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol;

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-*tert*-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrrol;

30

1-(3-amidinofenyl)-2-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-4-brompyrrol;

1-(3-amidinofenyl)-2-[[5-(2'-aminosulfonylfen-1-yl)pyridin-2-yl]-aminokarbonyl]pyrrol;

35

1-benzyl-3-[(2-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-(3-amidinofenyl)pyrrol;

1-benzyl-3-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-4- (3-amidinofenyl) pyrrol;

5 1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-imidazol;

1-(3-amidinofenyl)-4-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-imidazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-imidazol;

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

15

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolyl)-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl)pyrazol;

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

25

1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-t-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetyl-pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-4-metoksy-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetyl-pyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-(4'-imidazol-1-yl-fenyl) aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2''-sulfonylmetyl)fenoksyfenyl)amino-karbonyl]pyrazol;

35

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl-pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-((2'-aminosulfonyl-3-klor[1,1']-bifen-4-yl)metyltio)tetrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfoksyd]-tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)metylsulfonyl]tetrazol;

15 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) aminokarbonyl] tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl-1-yl) pyridin-2-yl]-aminokarbonyl] pyrazol;

20 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl-1-yl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-2-klor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-2-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

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

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-trifluormetyl-1-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

35 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-klor-2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-2-[(5-(2'-trifluormetylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-klor-2'-fluor-]1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl) (N'-metyl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
20 pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-aminosulfonylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

25 1-(3-amidinofenyl)-3-n-butyl-5-[(2'-trifluormetylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-4-metoksy-5-((2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-trifluormetylpyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-trifluormetylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-4-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-imidazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-5-(((2'-aminosulfonylfenyl-1-yl)pyridin-2-yl)aminokarbonyl)-1,2,3-triazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;

15 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-1,2,4-triazol;

3-metyl-1-(3-amidinofenyl)-5-(4'-(4''-klorfenyl)tiazol-2'-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20 1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfid-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfoksyd-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

25

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(2'-trifluormetylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-benzylsulfonylpiperidyl)aminokarbonyl]pyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-N-metylaminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-
5 metylpyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metyl-
pyrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol; og

15 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol;

og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

20.

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 fra gruppen:

25 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl)-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-n-
butylpyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-n-
butylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-n-butylpyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-4-metoksypyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-brom-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl)-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5-[5-[(2'-aminosulfonylphen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-t-butylaminosulfonylphenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimidin-2-yl]amino-
karbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-5-[[4'-(imidazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-5-[[4'-(morfolin-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[[4'-(morfolin-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-
pyrazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]-3-
trifluormetylpyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-5-[[4'-(3-metyltetrazol-1-yl)fenyl]aminokarbonyl]-3-trifluormetyl-
pyrazol;

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

20

1-(3-aminometylfenyl)-5-[[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]-3-tri-
fluormetylpyrazol;

25

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[2'-trifluormetylfenyl]pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[2'-aminosulfonyl-1-yl]pyrimid-5-yl]aminokarbonyl]-
pyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[3-klor-(2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
5 pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[5-(2'-fluorfen-1-yl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-tert-butylaminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl]amino-
karbonyl]pyrazol;

15 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenyl)-[1,6]-dihydropyrimid-2-
yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(5-(2'-trifluormetylfenyl)pyrimidin-2-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(piperidinosulfonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

25 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(piperidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

30 1-(3-aminokarbonyl-4-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol;

1-metyl-3-(3-amidino)fenyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol; og

1-(3-amidino)fenyl)-3-metyl-5-[[4-(pyrazol-4'-yl)fen-1-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

5

og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

21.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10

forbindelsen er valgt fra gruppen:

1-(3-amidino)fenyl)-3-metyl-([5-(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl)aminokarbonyl)-pyrazol;

15

1-(3-amidino)fenyl)-3-metyl-5-([5-(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrimid-2-yl)aminokarbonyl)-pyrazol,

1-(3-cyanofenyl)-3-metyl-5-([5-(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrimid-2-yl)aminokarbonyl)-pyrazol;

20

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

1-(3-(N-metyl-N-hydroksyamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(4'-t-butylaminosulfonyl-[1,1']-

25

bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-(N-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

30

1-(3-(N-metylamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5- {[5-(2'-aminosulfonylphenyl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl}-
tetrazol,

5

1-(3-amidinofenyl)-5- {[5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl} tetrazol;

1-(3-aminokarbonylphenyl)-5- {[5-(2'-trifluormetylfen-1-yl)pyridin-2-yl]aminokarbonyl}-
tetrazol;

10

5-(3-amidinofenyl)-1-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol;

1-[(3-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

15

1-[(4-amidinofenyl)metyl]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
imidazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-klor-4-metyl-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]imidazol;

25

5-(3-amidinofenyl)-2-metyl-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
imidazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(benzimidazol-1-yl)fen-1-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

5

1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

10

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1,3-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[1,1']-bifen-4-ylaminokarbonyl]pyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-morfolinofenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-((2-trifluormetyl)tetrazol-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

20

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-((2-trifluormetyl)tetrazol-1-yl)fenyl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

25

1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-((4'-(1-tetrazolyl)fenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-acetylpiperizin-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

30

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-tert-butylloksykarbonylpiperizin-1-yl)fenyl)-
aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-piperizin-1-yl-fenyl)aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-((4'-cykloheksylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

5 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metyltio)pyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfinyl)pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonyl)pyrazol;

15

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-trifluormetyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl]tetrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-5- {[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)metyl } tetrazol;

20 1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-cyklopenyloksyfenyl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(3-((pyrid-2-yl)metylamino)fenyl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

25 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(4'-(N-morfolino)-3-klorfenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;

30 1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-pyrrolidinokarbonyl)-3'-klorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N-morfolinokarbonyl)-3-klorfenyl)amino-
karbonyl]pyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(N-imidazolyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-(N-metyltetrazolon-1-yl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluor-
metylpyrazol; og

10

1-(3'-aminokarbonylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonylfenyl-[1,1']-bifen-4-yl)metylkarbonyl]-
3-metylpyrazol;

og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

22.

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 fra gruppen:

20 1-(3-amidinofenyl)-5-[4'-(pyrrolidinometyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

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

25 1-(2'-aminofenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amino-4'-klorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

30

1-(3-amino-4'-fluorfenyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

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

5 1-(3-amino-4'-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-amino-4'-klorfenyl)-5-[[2'-aminosulfonylphenyl]pyridin-2-yl]aminokarbonyl}tetrazol;

10

1-(3-amino-4'-metoksyfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

15

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonylphenyl)pyrid-2-yl]aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometyl-4'-metylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

20

1-(3-aminometyl-4'-fluorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(4'-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

25

1-(3-etylkarboksyamidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

30

1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metyl)fenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

- 1-(3-(1'-imino-1'-(N-morfolino)metyl)fenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;
- 1-(pyrid-2-yl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
5 pyrazol;
- 1-(6-brompyridin-2-yl)-3-metyl-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 10 1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
tetrazol;
- 1-(3-amino-4-klorfenyl)-5-[(4'-(1-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 15 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
tetrazol;
- 20 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;
- 1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
imidazol;
- 25 1-(3-amidinofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]imidazol;
- 1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]-3-metylpyrazol;
- 30 1-[3-(metylaminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-4-metoksy-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-sulfonylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonyl)fenyl)-[1,6-dihydro]pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-[3-(2'-etylaminofenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-[3-(1-(N-morfolino)imino)fenyl]-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[2-(2'-aminosulfonyl-[1,1']bifen-4-yl)-1-hidroksyetyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

5 1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol; og

1-[3-amidinofenyl]-5-[(3-fluor-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

10

og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
15 forbindelsen er valgt fra gruppen:

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylmetyl]-3-trifluormetylpyrazol;

20 1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylsulfonylmetyl)pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylaminosulfonylmetyl)pyrazol; .

25

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-(metylaminosulfonylmetyl)pyrazol;

30 1-(3-(N-karboksymetyl)amidinofenyl)-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
5 3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
1,2,3-triazol;

10 1-(3-aminometyl-4-metyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpyrazol;

1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpyrazol;

15 1-(3-aminometyl-4-klor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
metylpyrazol;

1-(3-aminometyl-4-fluor)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
20 karbonyl]-3-trifluormetylpyrazol;

1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-metylpyrazol;

25 1-(3-aminometyl)fenyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
trifluormetylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

30 1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[(3-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-fluor-4-(2-metylimidazol-1-yl)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl]pyrazol;

1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-([1,1']-bifen-4-yl)oksymetyl)pyrazol;

10 1-(3-amidinofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)-pyrazol;

1-(3-karboksamidofenyl)-3-trifluormetyl-5-((2-fluor-4-(N-morfolino)fenyl)amino-karbonyl)pyrazol;

15

1-(3-aminometylfenyl)-3-trifluormetyl-5-((3-trifluormetyl-4-(N-morfolino)fenyl)-aminokarbonyl)pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(3-fluor-2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-((3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl))amino-karbonyl)pyrazol;

25 1-(3-aminometylfenyl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-(2-metylsulfonylimidazol-1-yl)fenyl)]-aminokarbonyl)pyrazol;

1-[(6-(aminometyl)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;

30

1-[(6-(N-hidroksyamidino)pyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-[(6-amidinopyrid-2-yl)]-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

5 1-[6-amidinopyrid-2-yl]-3-metyl-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-((2-metoksy-4-(N-morfolino)fenyl)aminokarbonyl)-
pyrazol;

10

1-(3-aminometylfenyl)-3-metyl-5-[4'-(3''-metyl-5''-okso-3''-pyrazolin-2''-yl)-
fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

15

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-3-
(metyltio)pyrazol;

1-(3-aminometyl-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-
4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

20

etyl-1-[3-(aminometyl)-fenyl]-5-[3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol-3-karboksylat;

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre;

25

1-[3-(aminometyl)fenyl]-3-[aminokarbonyl]-5-[3-fluor-(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol;

30

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

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
3-(metyltio)pyrazol;

1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(3-fluor-2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
5 3-(metylsulfonyl)pyrazol;

1-(3-aminometyl)fenyl)-5-[(4-(5-metyl-1,2,3-triazol-1-yl)fen-1-yl)aminokarbonyl]-3-
trifluormetylpyrazol;

10 og et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

24.

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

15

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(karboksymetyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(N,N-dimetylaminokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-
pyrazol;

20

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[4'-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenylaminokarbonyl]-
pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-tert-butylaminosulfonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

25

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-aminosulfonyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidino)fenyl-3-metyl-5-[(4'-trifluormetyl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

30 1-(3-amidino)fenyl)-5-(2'-naftylaminosulfonyl)-3-metylpyrazol;

1-(3-amidino)fenyl)-5-[(4-brom)fenyl)aminosulfonyl]-3-metylpyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[[2-(2'-pyridyl)etyl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(3-fenylpropyl)aminokarbonyl]pyrazol;

5

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[4-(pyrid-2'-yl)fen-1-ylaminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4-(isopropyloksy)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

10 1-(3-(N-aminoamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-(N-aminoamidino)fenyl)-3-metyl-5-[(2' aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

15

1-(3-amidinofenyl)-5-[(4'-bromfen-1-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N,N-dimetylamino)karbonylamino)fen-1'-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;

20

1-(3-amidinofenyl)-3-metyl-5-[(4'-(N,N-dietylamino)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3-aminokarbonylfenyl)-3-metyl-5-[(4'-N,N-dietylamino)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;

25

1-[3-[N-((5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metoksykarbonyl)amidino]fenyl]-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl)-3-metylpyrazol; og

30 1-[3-(aminometyl)fenyl]-5-[(4-(5-(metoksyaminokarbonyl)imidazol-1-yl)fen-1-yl)-aminokarbonyl]-3-trifluormetylpyrazol.

25.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse i følge krav 1 eller krav 24 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

5

26.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller krav 24 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et terapeutisk middel for å behandle eller forebygge en tromboembolisk sykdom.