



(12) PATENT

(11) 343308

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

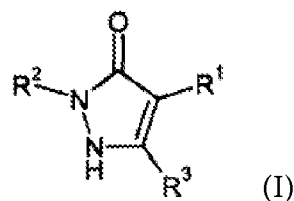
A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20091655	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.10.12 PCT/EP2007/008877
(22)	Inng.dag	2009.04.27	(85)	Videreføringsdag	2009.04.27
(24)	Løpedag	2007.10.12	(30)	Prioritet	2006.10.26, DE, 10 2006 050 516
(41)	Alm.tilgj	2009.06.26			
(45)	Meddelt	2019.01.28			
(73)	Innehaver	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 MONHEIM AM RHEIN, Tyskland Jörg Keldenich, Damaschkeweg 49, 42113 WUPPERTAL, Tyskland Mario Jeske, Schneebacher Weg 20, 42699 SOLINGEN, Tyskland Jens-Kerim Ergüden, Gladiolenweg 3, 42489 WÜLFATH, Tyskland Hartmut Beck, Krefelder Wall 32, 50670 KÖLN, Tyskland Joachim Schuhmacher, Lipkenskothen 31, 42113 WUPPERTAL, Tyskland Friederike Stoll, Remscheider Strasse 22, 40215 DÜSSELDORF, Tyskland Metin Akbaba, Meygner Busch 46, 40880 RATINGEN, Tyskland Kai Thede, Claudiusweg 3, 42115 WUPPERTAL, Tyskland Ingo Flamme, Auf den Schmitten 1, 51580 REICHSHOF, Tyskland Felix Oehme, Am Eckbusch 11, 42113 WUPPERTAL, Tyskland Hanno Wild, Ausblick 128, 42113 WUPPERTAL, Tyskland Peter Kolkhof, Falkenberg 121, 42113 WUPPERTAL, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Substituerte dihydropyrazoloner, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelser særlig for behandling av kardiovaskulære og hematologiske sykdommer			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2005030121 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår dihydropyrazolonderivater med formel (I), fremgangsmåter for deres fremstilling, deres anvendelse for behandling og/eller hindring av sykdommer og deres anvendelse for fremstilling av medikamenter for behandling og/eller hindring av sykdommer, særlig kardiovaskulære og hematologiske sykdommer, nyresykdommer og for å fremme helbredning av sår.



- 5 Foreliggende oppfinnelse angår nye, substituerte dihydropyrazolonderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, deres anvendelse for fremstilling av legemidler for behandling og/eller profilakse av sykdom, særlig kardiovaskulære og hematologiske sykdommer, av nyresykdommer såvel som for å fremme sårhelbredning.
- 10 En manglende levering til den menneskelige organismen eller dens deler med oksygen, som enten gjennom dens varighet og/eller dens omfang påvirker korrekt fungering av organismen eller dens deler eller dens funksjon blir fullstendig ødelagt, blir betegnet som hypoksi. En hypoksi kan være forårsaket av en reduksjon i det tilgjengelige oksygenet i innåndingsluften (for eksempel ved å oppholde seg i stor høyde) ved
- 15 forstyrrelse av den ytre pusting (for eksempel på grunn av forstyrret funksjon i lungene eller problemer med luftpassasjene), ved en reduksjon i hjertetidvolumene (for eksempel ved en hjertesvikt, en akutt høyre hjerteroverbelastning ved lungeemboli), gjennom en redusert oksygentransportkapasitet til blodet (for eksempel som følge av blodarmod (anemi) eller forgiftning for eksempel med karbonmonoksid), lokal
- 20 begrensning gjennom en redusert blodgjennomstrømning som følge av karlukning (iskemistilstand typisk for for eksempel omfattende hjerte, de nedre ekstremiteter eller hjernen, diabetisk makro- og mikriangiopati) eller også gjennom forhøyet oksygenbehov i forbindelse med translataasjon (for eksempel som følge av økt muskelarbeid eller lokal inflammasjon) [Eder, Gedigk (ed.), "Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie", 33. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1990].
- 25

Den menneskelige organisme er betinget istand til å tilpasse seg situasjoner med redusert oksygentilførsel akutt og kronisk. I tillegg til en rask reaksjon, som blant annet gjennom vegetative-nervøse kontrollmekanismer omfatter en forhøyelse av

30 hjertetidvolumene og pustetidvolumene så vel som en lokal økning av blodkaret, fører hypoksi til en forandring i transkripsjonen av et antall gener. Funksjonen til genproduktet tjener ved dette som kompensasjon for surstoffmangel. På denne måten ble flere enzymer til glykolyse og glukosetransporter 1 bedre undersøkt, hvorved den anerober ATP-gevinsten økte og en overlevelse fra oksygenmangel ble mulig [Schmidt,

35 Thews (ed.), "Physiologie des Menschen", 27. utg., Springer Verlag, Berlin, 1997; Löffler, Petrides (ed.), "Biochemie und Pathobiochemie", 7. utg., Springer Verlag, Berlin, 2003].

Videre fører hypoksi til forsterket ekspresjon av de vaskulære

40 endotelcellevekstfaktorene, VEGF, hvorved i hypoksisk vev nydannelse av blodkar

5 (angiogenese) blir stimulert. På denne måten blir over tid blodtilførselen til iskemisk vev forbedret. Ved forskjellige hjertekretsløpsykdommer og arrlukningssykdommer følger denne motreguleringen helt klart svært utilstrekkelig samme oversikt av [: Simons and Ware, "Therapeutic angiogenesis in cardiovascular sykdom", Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

10

Videre blir ved systemisk hypoksi som dominerer i de interstitielle fibroblastene det nyredannede peptidhormonet erythropoetin forsterket uttrykt. Således blir dannelse av røde blodceller i benmargen stimulert og derved blir oksygentransportkapasiteten til blodet økt. Denne effekten blir utnyttet av kapasitetssportutøvere ved såkalt

15 høydetrening. En reduksjon av oksygentransportkapasiteten til blodet for eksempel som følge av en blødningsanemi forårsaker normalt en økning av erythropoetinproduksjonen i nyrene. Ved bestemte former feller ennemi kan disse reguleringsmekanismene forstyrres eller deres innstillingsverdi bli feil innstilt. Således blir for eksempel for pasienter som lider av nyresvikt erythropoetin helt klart produsert i nyreparenzym,

20 imidlertid, basert på oksygentransportkapasiteten til blodet, i betydelig redusert mengde, som har en såkalt renal anemi til følge. Særlig renal anemi, men også tumor og HIV-infeksjonsbetinget anemi blir vanligvis behandlet med parenteral administrasjon av rekombinant human erythropoietin (rhEPO). Per i dag eksisterer ingen alternativ behandling til denne kostbare behandlingen med et oralt anvendelig legemiddel

25 [oversikt av: Eckardt, "The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis", Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-5 (2001); Berns, "Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney sykdom treated with erythropoietic replacement therapy be changed?", Semin. Dial. 18 (1), 22-9 (2005)]. Tidligere undersøkelser beskriver at erythropoetin i tillegg til sin rythropoeseøkende virkning også

30 utøver en i forhold til dette uavhengig, beskyttende (antiapoptotisk) virkning på hypoksisk vev, særlig hjerte og hjernen. Videre reduserer en behandling med erythropoetin i henhold til nyrestudier på hjertesviktpasienter den gjennomsnittlige sykdomsalvorlighetsgraden [oversikt ved: Caiola and Cheng, "Use of erythropoietin in heart failure management", Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004); Katz,

35 "Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure", Congest. Heart. Fail. 10 (5), 243-7 (2004)].

De ovenfor beskrevne genene indusert gjennom hypoksi er felles ved at økningen av deres ekspresjon under hypoksi blir frembragt gjennom den såkalte hypoksiinduserbare transkripsjonsfaktoren (HIF). Ved HIF handler det om en heterdimer

40

5 transkripsjonsfaktor, som består av en α - og en β -underenhet. Det er beskrevet tre HIF α -isoformer, hvor HIF-1 α og HIF-2 α er svært homologe og har betydning for den hypoksiinduserte genekspressjonen. Mens den også som ARNT (arylhydrokarbonreseptornukleær translokator) tegnet β -underenheten (hvorav 2 isoformer er beskrevet), er konstitutivt uttrykt, avhenger ekspresjonen av α -
 10 underenheten av oksygeninnholdet i cellen. Under normoksi blir HIF α -proteinet poly-ubiquitinert og deretter proteosomalt nedbrutt. Under hypoksi blir denne nedbrytningen hemmet, slik at HIF α blir dimerisert med ARNT og målgenene kan aktiveres. HIF-dimeren binder seg således på såkalte hypoksiresponderbare elementer (HRE) i den regulerende sekvensen til målgenet. HRE blir definert gjennom en konsensussekvens.
 15 Funksjonell HRE forekommer i et antall hypoksiinduserte gener i reguleringselementene (oversikt ved: Semenza, "Hypoksia-inducible factor 1: oksygen homeostasis and sykdom pathophysiology", Trends Mol. Med. 7 (8), 345-50 (2001); Wenger and Gassmann, "Oksygen(es) and the hypoksia-inducible factor-1", Biol. Chem. 378 (7), 609-16 (1997)].

20 Den molekylære mekanismen som ligger til grunn for reguleringen av HIF- α blir gjennom arbeidet til flere uavhengige forskergrupper avklart. Mekanismen er bestanddelovergripende konserveret: HIF- α blir hydroksylert gjennom en med PDH- eller EGLN-bestemt underklasse av oksygenavhengig prolyl 4-hydroksylaser på to
 25 spesifikke prolylrester (P402 og P564 til den humane HIF-1 α -underenheten). Med HIF-prolyl 4-hydroksylasene handler det om jernavhengige, 2-oksoglutaratomsatte dioksygenaser [Epstein et al., "C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioksygenases that regulate HIF" av prolyl hydroksylering, Cell 107 (1), 43-54 (2001); Bruick and McKnight, "A conserved family of prolyl-4-hydroksylases that
 30 modify HIF", Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan et al., "Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroksylase acting on hypoksia-inducible factor", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]. Enzymet ble første gang i 2001 som prolylhydroksylase kommentert [Aravind and Koonin, "The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-
 35 oksoglutarate- and iron-dependent dioksygenases", Genome Biol. 2 (3), research 0007.1-0007.8, Epub 19. februar 2001].

På den prolylhydroksylerte HIF- α -underenheten binder pVHL tumorsuppressorproteinet, som sammen med elongin B og C danner det såkalte VBC-
 40 komplekset, som HIF- α -underenheten tilpasser en E3-ubiquitinligase. Siden prolyl 4-

5 hydroksyleringen av HIF- α underenheten og dens etterfølgende nedbrytning avhengig av den intracellulære konsentrasjonen av oksygen følger, blir HIF prolyl 4-hydroksylasene også betegnet cellulære oksygensensorer. Det er identifisert tre isoformer av dette enzymet: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 og EGLN3/PHD3. To av disse enzymene (EGLN2/PHD1 og EGLN3/PHD3) ble selv under hypoksi
10 transkripsjonelt induisert og er muligens ansvarlig for reduksjonen av HIF- α -nivået som observeres under kronisk hypoksi [oversikt ved: Schofield and Ratcliffe, "Oksygen sensing by HIF hydroksylases", Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5 (5), 343-54 (2004)].

En selektiv farmakologisk hemning av HIF prolyl 4-hydroksylasene fører til økning av
15 genekspresjonen av HIF-avhengige målgener og kan på denne måten anvendes for behandling av et antall sykdommer. Særlig ved sykdommer i hjertekretsløpsystemet forventes en forbedring av sykdomsforløpet ved induksjonen av nye blodkar så vel som forandringen av stoffskiftesituasjonen til iskemiske organer ved aerob så vel som anaerob ATP-gevinst. En forbedring av vaskularisering av kroniske sår fremmer
20 helbredningsprosessen, særlig ved vanskelighelende hullserakruris og andre kroniske hudsår. Induksjonen av kroppsegen yrotropoietin ved bestemte sykdomsformer, særlig hos pasienter med renal anemi, er på samme måte et ønsket terapeutisk mål.

HIF prolyl 4-hydroksylaseinhibitorer som lenge har vært beskrevet i litteraturen fyller
25 ikke kravene til et legemiddel. Det handler i denne sammenheng både om konkurrerende oksoglutaratanaloger (som for eksempel N-oksalylglycin), som er karakterisert ved svært svak virkestyrke og i in vivo-modeller ikke har vist en virkning som omfatter induksjon av HIF-målgener. Eller det handler om jernkompleksdannere (gelatorer), som desferroksamin, som virker som uspesifikke hemmere av jernholdig
30 dioksygenaser, selv om de gir en induksjon av målgenene som for eksempel erythropoietin in vivo, gjennom kompleksing av det ledige jernet tilsynelatende motvirker erytropoese.

Oppgaven til foreliggende oppfinnelse er fremstilling av nye forbindelser, som kan
35 anvendes ved behandling av sykdom, særlig kardiovaskulære og hematologiske sykdommer.

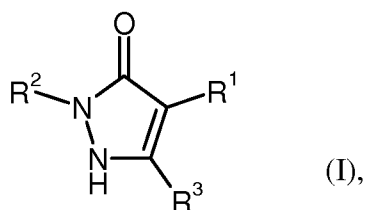
Innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er et antall forbindelser beskrevet, som virker som spesifikke inhibitorer av HIF prolyl 4-hydroksylasene og på grunn av disse
40 spesifikke virkningsmekanismene in vivo, ved parenteral eller oral administrasjon, gir

5 induksjon av HIF-målgenene, som for eksempel erythropoietin, og herigjennom forårsaker den bestemte biologiske prosessen, som for eksempel erytropoese.

2-Heteroaryl-4-aryl-1,2-dihydropyrazoler med baktericid og/eller fungicid virkning ble beskrevet i EP 165 448 og EP 212 281. Anvendelsen av 2-heteroaryl-4-aryl-1,2-
 10 dihydropyrazoler som lipoksygenaseinhibitorer ved behandling av respirasjonstrakten, hjertekretsløp og inflammatoriske sykdommer ble beskrevet i EP 183 159. 2,4-Difenyl-1,2-dihydropyrazoler med herbicidaktivitet ble beskrevet i DE 2 651 008. Fremstilling og farmakologiske 2-pyridyl-1,2-dihydropyrazoler med bestemte egenskaper ble beskrevet i Helv. Chim. Acta 49 (1), 272-280 (1966). WO 96/12706, WO 00/51989 og
 15 WO 03/074550 ble forbindelser med de hydropyrazolondelvisstruktur for behandling av forskjellige sykdommer beskrevet, og i WO 2006/101903 ble hydroksy- eller alkoksylsubstituerte bipyrazoler for behandling av nevropsykiatriske sykdommer beskrevet. Videre ble det beskrevet i WO 03/051833 og WO 2004/089303 heteroarylsubstituerte pyrazolderivater for behandling av smerte og forskjellige ZNS-
 20 sykdommer. I mellomtiden ble det i WO 2006/114213 beskrevet 2,4-dipyridyl-1,2-dihydropyrazoler som inhibitorer av HIF prolyl 4-hydroksylaser.

Gjennom røntgenkrystallstruktur ble forbindelsen 3-metyl-1-(pyridin-2-yl)-4-(1-pyridin-2-yl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2H-3-pyrazolin-5(1H)-one (annen betegnelse:
 25 5,5'-dimetyl-2,2'-dipyridin-2-yl-1',2'-dihydro-2H,3'H-3,4'-bipyrazol-3'-one) beskrevet i Acta Crystallogr., "Section E: Structure Reports Online" E57 (11), o1126-o1127 (2001) [Chem. Abstr. 2001:796190]. Syntesen av det bestemte 3',5'-dimetyl-2-fenyl-1'-(1,3-tiazol-2-yl)-1'H,2H-3,4'-bipyrazol-5'-olderivater er beskrevet i Indian J. Heterocyclic Chem. 3 (1), 5-8 (1993) [Chem. Abstr. 1994:323362]. Gjennom fremstilling og
 30 tautomeri ble enkelt 4-(pyrazol-5-yl)-pyrazolin-5-onederivater beskrevet i J. Heterocyclic Chem. 27 (4), 865-870 (1990) [Chem. Abstr. 1991:428557]. En terapeutisk anvendelse av forbindelsene nevnt i disse publikasjonene er ikke beskrevet. I WO 2007/008541 ble forbindelsen 2-tert-butyl-1'-[4-(4-klorofenyl)-1,3-tiazol-2-yl]-3',5'-dimetyl-1'H,2H-3,4'-bipyrazol-5'-ol brukt som et testeksempel.

5 Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er forbindelsen med den generelle formelen (I)



10 der

R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



15

hvor

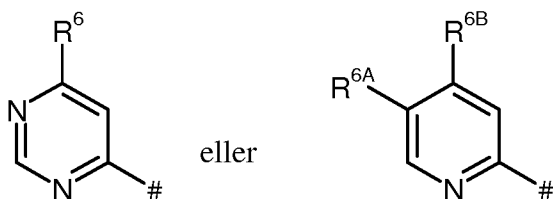
* betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

20 og

R^4 betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

25

R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



30 hvor

5 # betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 , R^{6A} og R^{6B} er like eller forskjellige og uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller
 10 en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C_1-C_6) -alkyl, trifluormetyl, hydroksy, (C_1-C_6) -alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono- (C_1-C_4) -alkylamino, di- (C_1-C_4) -alkylamino, hydroksykarbonyl, (C_1-C_4) -alkoksykarbonyl, 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

15 (C_1-C_6) -alkyl for sin del kan være substituert med hydroksy, (C_1-C_4) -alkoksy eller amino

og

20 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl for sin del respektivt kan være en eller flere ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C_1-C_4) -alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C_1-C_4) -alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono- (C_1-C_4) -alkylamino, di- (C_1-C_4) -alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C_1-C_4) -alkoksykarbonyl,

25

og

R^3 står for hydrogen,

30 og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er forbindelsene med formel (I) og deres salter, solvater og solvater av saltene, som handler om formel (I) omfattende forbindelser med den etterfølgende nevnte formelen og deres salter, solvater og solvater av deres salter
 35 som omfatter formel (I), etterfølgende som utførelseseksempel nevnte forbindelser og deres salter, solvater og solvater av deres salter, så lenge de omfattes av formel (I), etterfølgende nevnte forbindelser ikke all rede som salter, solvater og solvater av saltene.

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan avhenge av deres struktur eksistere i stereoisomere former (enantiomerer, diastereomerer). Oppfinnelsen omfatter også enantiomerene eller diastereomerene og deres respektive blandinger. Fra slike blandinger av enantiomerer og/eller diastereomerer lar de stereoisomerinneholdende bestanddelene på kjent måte seg isolere.

10

Dersom forbindelsene ifølge oppfinnelsen forekommer i tautomere former omfatter foreliggende oppfinnelse samtlige tautomere former.

Som salter innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er fysiologisk godtagbare
15 salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen foretrukket. Omfattet er også salter, som for farmasøytisk anvendelse i seg selv ikke er regnet, men som eksempelvis for isolering eller rensing av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes.

Fysiologisk godtagbare salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter
20 syreaddisjonssalter av mineralsyrer, karbonsyrer og sulfonsyrer, for eksempel salter av salteryre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, toluenesulfonsyre, benzensulfonsyre, naftalendisulfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre og benzosyre.

25

Fysiologisk godtagbare salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter også salter av vanlige baser, som eksempelvis og foretrukket alkalimetallsalter (for eksempel natrium- og kaliumsalter), jordalkalisalter (for eksempel kalsium- og magnesiumsalter) og ammoniumsalter, avledet fra ammoniakk eller organiske aminr med 1 til 16 C-
30 atomer, som eksempelvis og foretrukket, etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dicykloheksylamin, dimetylaminoetanol, prokain, dibenzylamin, N-metylmorfolin, arginin, lysin, etylendiamin og N-metylpiperidin.

35 Som solvat blir innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse slike former av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som danner et kompleks i fast eller flytende tilstand gjennom koordinering med løsemiddelmolekylene. Hydrat er en spesiell form for solvat, hvor koordineringen er med vann. Som solvat innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er hydrat foretrukket.

40

5

Innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse har substituentene, med mindre de ikke er spesifisert på annen måte, følgende betydning:

10 (C₁-C₆)-Alkyl og (C₁-C₄)-alkyl innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1 til 6, henholdsvis 1 til 4 karbonatomer.

Foretrukket er en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1 til 4 karbonatomer.

Eksempelvis og foretrukket kan det nevnes: metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-etylpropyl, n-pentyl og n-heksyl.

15 (C₁-C₆)-Alkoksy og (C₁-C₄)-alkoksy innenfor rammen av oppfinnelsen står for en rettkjedet eller forgrenet alkoksyrest med 2 til 6, henholdsvis 1 til 4 karbonatomer.

Foretrukket er en rettkjedet eller forgrenet alkoksyrest med 1 til 4 karbonatomer.

Eksempelvis og foretrukket kan det nevnes: metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, tert-butoksy, n-pentoksy og n-heksoksy.

20

Mono-(C₁-C₄)-alkylamino innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en aminogruppe med en rettkjedet eller forgrenet alkylsubstituent; som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempelvis og foretrukket kan det nevnes: metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino og tert-butylamino..

25

Di-(C₁-C₄)-alkylamino innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en aminogruppe med to like eller forskjellige rettkjedede eller forgrenede alkylsubstituent, som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempelvis og foretrukket kan det nevnes: N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, N-etyl-N-metylamino, N-metyl-N-n-propylamino, N-isopropyl-N-n-propylamino, N,N-diisopropylamino, N-n-butyl-N-metylamino og N-tert-butyl-N-metylamino.

30 (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en rettekjedet eller forgrenet alkoksyrest med 1 til 4 karbonatomer, som er bundet gjennom en karbonylgruppe. Eksempelvis og fordelaktig kan det nevnes: metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, n-propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, n-butoksykarbonyl og tert-butoksykarbonyl.

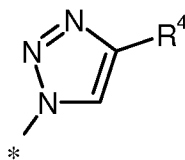
5 4- til 6-leddet heterocykloalkyl innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en mono- eller eventuelt bisyklisk, mettet eller en dobbeltbindinginneholdende heterocykel med totalt 4 til 6 ringatomer, som inneholder en eller to ringheteroatomer fra gruppen N, O og/eller S, og er bundet gjennom et ringkarbonatom eller eventuelt et ringnitrogenatom. Eksempelvis kan nevnes: azetidiny, oksetanyl, tietanyl, pyrrolidiny, pyrroliny, pyrazolidiny, dihydropyrazoly, tetrahydrofuranyl, tiolanyl, 1,3-oksazolidiny, 1,3-tiazolidiny, piperidiny, tetrahydropyridyl, piperaziny, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, 1,3-dioksanyl, 1,4-dioksanyl, morfoliny og tiomorfoliny. Foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er den monosykliske, mettede 4- til 6-leddede heterocykloalkylresten med totalt 4 til 6 ringatomer, som inneholder en eller to ringheteroatomer fra gruppen N, O og/eller S og er bundet gjennom et ringkarbonatom eller eventuelt et ringnitrogenatom. Eksempelvis kan det nevnes: azetidiny, oksetanyl, tietanyl, pyrrolidiny, pyrazolidiny, tetrahydrofuranyl, tiolanyl, 1,3-oksazolidiny, piperidiny, piperaziny, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, 1,3-dioksanyl, 1,4-dioksanyl, morfoliny og tiomorfoliny. Særlig foretrukket er en 4- til 6-leddet heterocykloalkylrest med totalt 4 til 6 ringatomer, som inneholder et eller to ringatomer fra gruppen N og/eller O, som eksempelvis pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, piperaziny, tetrahydropyranyl og morfoliny.

25 5- eller 6-leddet heteroaryl innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for en aromatisk heterosykel (heteroaromat) med totalt 5, henholdsvis 6 ringatomer, som inneholder inntil fire like eller forskjellige ringheteroatomer fra gruppen N, O og/eller S og er bundet gjennom et ringkarbonatom eller eventuelt gjennom et ringnitrogenatom. Eksempelvis kan det nevnes: furyl, pyrroly, tienyl, pyrazoly, imidazoly, tiazoly, oksazoly, isoksazoly, isotiazoly, triazoly, oksadiazoly, tiadiazoly, tetrazoly, pyridyl, pyrimidiny, pyridaziny, pyraziny og triaziny. Foretrukket er 5- eller 6-leddede heteroarylrester med inntil tre ringheteroatomer fra gruppen N, O og/eller S, som eksempelvis furyl, tienyl, tiazoly, oksazoly, isotiazoly, isoksazoly, pyrazoly, imidazoly, triazoly, oksadiazoly, tiadiazoly, pyridyl, pyrimidiny, pyridaziny og pyraziny.

Halogen innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse står for fluor, brom og iod. Foretrukket er fluor, klor og brom, særlig foretrukket fluor og klor. Når restene i forbindelsene ifølge oppfinnelsen er substituert kan restene, så lenge ikke annet er spesifisert, være en eller flere ganger substituert. Innenfor rammen av

- 5 foreliggende oppfinnelse gjelder at for alle restene som forekommer flere ganger er deres betydning uavhengig av hverandre. En substitusjon med 1, 2 eller 3 like eller forskjellige substituenten er foretrukket. Særlig foretrukket er substitusjon med en eller to like eller forskjellige substituenten.
- 10 Foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formelen (I), hvori

15 R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



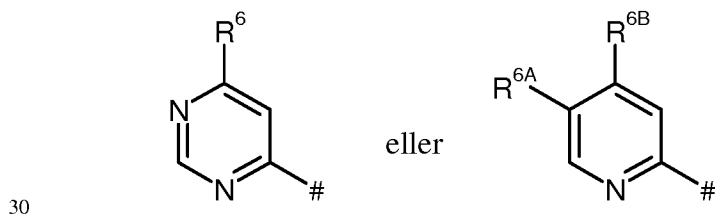
hvari

20 * betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

25 R^4 betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoxy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



hvor

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

5

og

R^6 , R^{6A} og R^{6B} er like eller forskjellige og betyr uavhengig av hverandre hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydrokso, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl for sin del eller to ganger, like eller forskjellige, substituert med fluor, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydrokso, (C₁-C₄)-alkoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

R^3 står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvater av saltene.

Foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formelen (I) hvori

R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



35

hvor

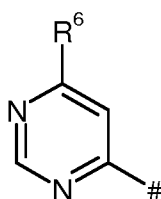
* betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

5 og

R^4 betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

10

R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



15 hvor

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

20

R^6 er hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksy, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

25

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

30

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl for sin del respektivt en eller to ganger, lik eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller
 35 (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

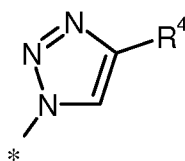
5 R^3 står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvater av saltene.

Foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formelen

10 (I) hvori

R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



15

hvor

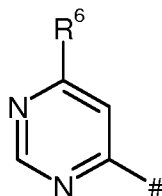
* betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

20

R^4 betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

25 R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



hvor

30

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 er hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, for sin del kan være en til to ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

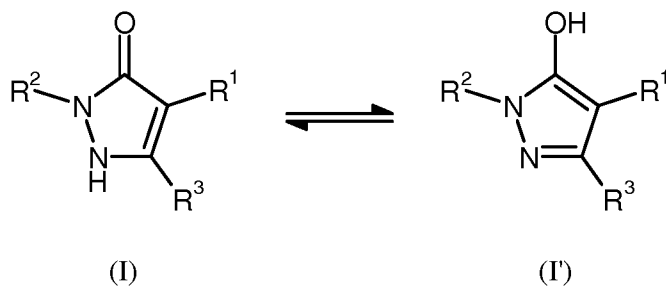
R^3 står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

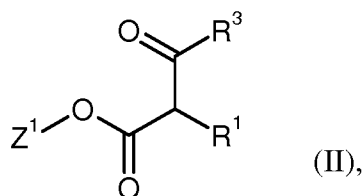
Restene i de enkelte angitte restdefinisjonene av den respektive kombinasjonen henholdsvis foretrukne kombinasjonen av rester blir uavhengig av de respektive angitte kombinasjonene av rester erstattet med eventuelle andre kombinasjoner av restdefinisjoner.

Mest foretrukket er kombinasjoner av to eller flere av de ovenfor nevnte foretrukne utførelsesformene.

1,2-dihydropyrazol-3-onederivatet med formel (I) ifølge oppfinnelsen kan også foreligge i tautomer 1H-pyrazol-5-ol formen (I') (se etterfølgende skjema 1); hvor begge tautomerformene er uttrykkelig omfattet av foreliggende oppfinnelse.

5 **Skjema 1**

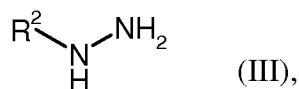
Ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er en fremgangsmåte for fremstilling
 10 av forbindelsene med formel (II) kjennetegnet ved at en forbindelse med formel (II)



R¹ og R³ har den ovenfor nevnte betydningen og

15 Z¹ står for metyl eller etyl,

i et inert løsemiddel, eventuelt under nærvær av en syre, omsettes med en forbindelse
 med formel (III)



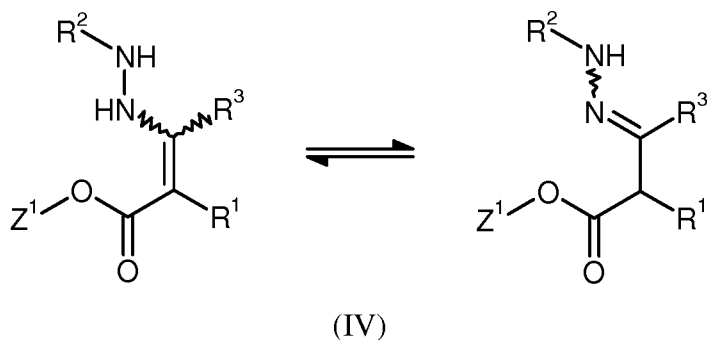
20

hvor R² har den ovenfor nevnte betydningen,

til forbindelser med formelen (IV)

25

17



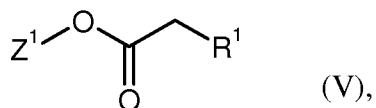
hvor Z^1 , R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor nevnte betydningen,

10 som under disse reaksjonsbetingelsene eller i et etterfølgende reaksjonstrinn ved hjelp av en base sykliseres til forbindelsen med formel (I),

og forbindelsene med formel (I) overføres respektivt med det angjeldende (i) løsemiddelet og/eller (ii) basen eller syren i deres solvat, salt og/eller solvat av saltet.

15

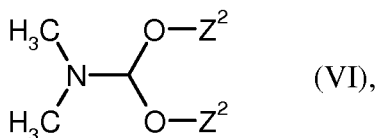
Forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen, hvor R^3 betyr hydrogen, kan fremstilles ved at man først kondenserer en forbindelse med formel (V)



20

hvor Z^1 og R^1 har den ovenfor nevnte betydningen,

med en forbindelse med formel (VI)



25

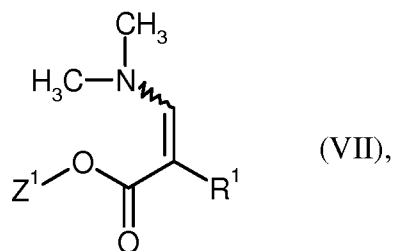
hvor

Z^2 står for metyl eller etyl,

30

til forbindelser med formel (VII)

18

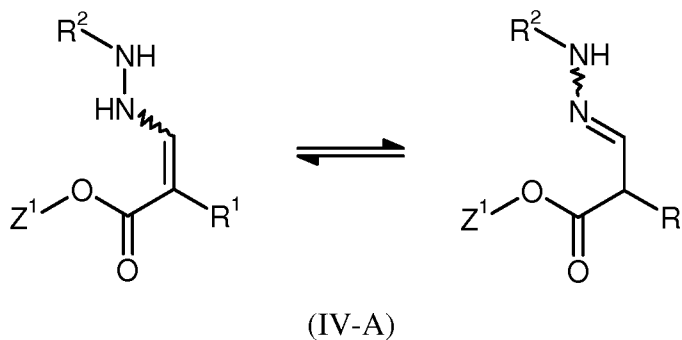


5

hvor Z^1 og R^1 har den ovenfor nevnte betydningen,

og deretter under nærvær av en syre omsetter en forbindelse med formel (III) til

10 forbindelser med formel (IV-A)



15 hvor Z^1 , R^1 og R^2 har de ovenfor nevnte betydningene,

som allerede under disse reaksjonsbetingelsene eller i et etterfølgende reaksjonstrinn under tilsetning av en base sykliseres til forbindelsen med formel (I) hvor R^3 står for hydrogen.

20

Videre kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen eventuelt også fremstilles gjennom forandring av funksjonelle grupper til enkeltsubstituent, basert på den ovenfor angitte fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsene med formel (I). Disse omdanningene ble gjennomført ved vanlige fremgangsmåter kjente for fagmannen, og omfatter

25 eksemplvis reaksjoner som nukleofil eller elektrofil substitusjon, oksidasjon, reduksjon, hydrogenering, overgangsmetallkatalyserte koblingsreaksjoner, alkylering, acylering, aminering, forestring, esterspaltning, foretring, eterspaltning, dannelse av karbonamider, sulfonamider, karbamater og urea, så vel som innføring og fjerning av forbigående beskyttelsesgrupper.

30

5 Som inert løsemiddel for fremgangstrinnene (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (IV) $\rightarrow$ (I), (VII) + (III) $\rightarrow$ (IV-A) og (IV-A) $\rightarrow$ (I) egner det seg særlig etere som dietyleter, metyl tert-butyleter, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan, eller alkoholer, slike som metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol og tert-butanol. Særlig blir metanol, etanol tetrahydrofuran eller blandinger av disse løsemidlene anvendt.

10

Fremgangsmåtettrinnet (V) + (VI) $\rightarrow$ (VII) blir foretrukket gjennomført i dimetylformamid som løsemiddel eller også under nærvær av et overskudd av (VI) uten ytterligere løsemiddel. Eventuelt kan reaksjonen også fordelaktig utføres under mikrobølgebestråling. Omsetningen skjer generelt i et temperaturområde fra +20 °C til
 15 +150 °C, foretrukket ved +80 °C til 120 °C [jf. også J.P. Bazureau et al., Synthesis 1998, 967; ibid. 2001 (4), 581].

Fremgangsmåtettrinnene (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) og (VII) + (III) $\rightarrow$ (IV-A) kan eventuelt fordelaktig gjennomføres under tilsetning av en syre. Her egner uorganiske eller
 20 organiske syrer seg, som for eksempel saltsyre, eddiksyre, trifluoredediksyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller kamfor-10-sulfonsyre. Fordelaktig er isediksyre eller særlig kamfor 10-sulfonsyre eller p-toluensulfonsyre.

Omsetningen (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) skjer generelt i et temperaturområde fra 0 °C til +100
 25 °C, foretrukket ved +10 °C til +50 °C. Reaksjonen (VII) + (III) $\rightarrow$ (IVA) blir generelt gjennomført i et temperaturområde fra +20 °C til +120 °C, foretrukket ved +50 °C til +100 °C.

Fremgangsmåtesekvensen (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) $\rightarrow$ (I) og (VII) + (III) $\rightarrow$ (IV-A) $\rightarrow$ (I) kan gjennomføres gjennom to trinn eller som en en-kolbe-reaksjon, uten isolering av
 30 mellomtrinnet (IV) eller, henholdsvis, (IV-A). For sistnevnte variant er særlig omsetning av komponentene under mikrobølgebestråling egnet; hvor reaksjonen følger generelt ved et temperaturområde fra +50 °C til +200 °C, foretrukket ved +100 °C til +180 °C.

35 Til tider skjer en ringlukning til (I) også allerede ved fremstilling av (IV) eller, henholdsvis, (IV-A); hvor sykliseringen eventuelt da kan gjennomføres fullstendig ved in situ-behandling av reaksjonsblandingen med en base.

Som base for et slikt separat sykliseringstrinn (IV) $\rightarrow$ (I) or (IV-a) $\rightarrow$ (I) egner det seg
 40 vanlige uorganiske eller organiske baser. Til disse hører særlig alkalihydroksid som

5 eksempelvis kalium- eller natriumhydroksid, alkali- eller jordalkal karbonater som natrium, kalium, kalsium eller sesiumkarbonater, alkalimetallalkoholater, som natrium eller kaliummetanolat, natrium eller kaliummetanolat eller natrium eller kalium tert-butylat, eller alkalimetallhydrider, som natriumhydrid. Foretrukket blir natriummetanolat eller -etanolat anvendt.

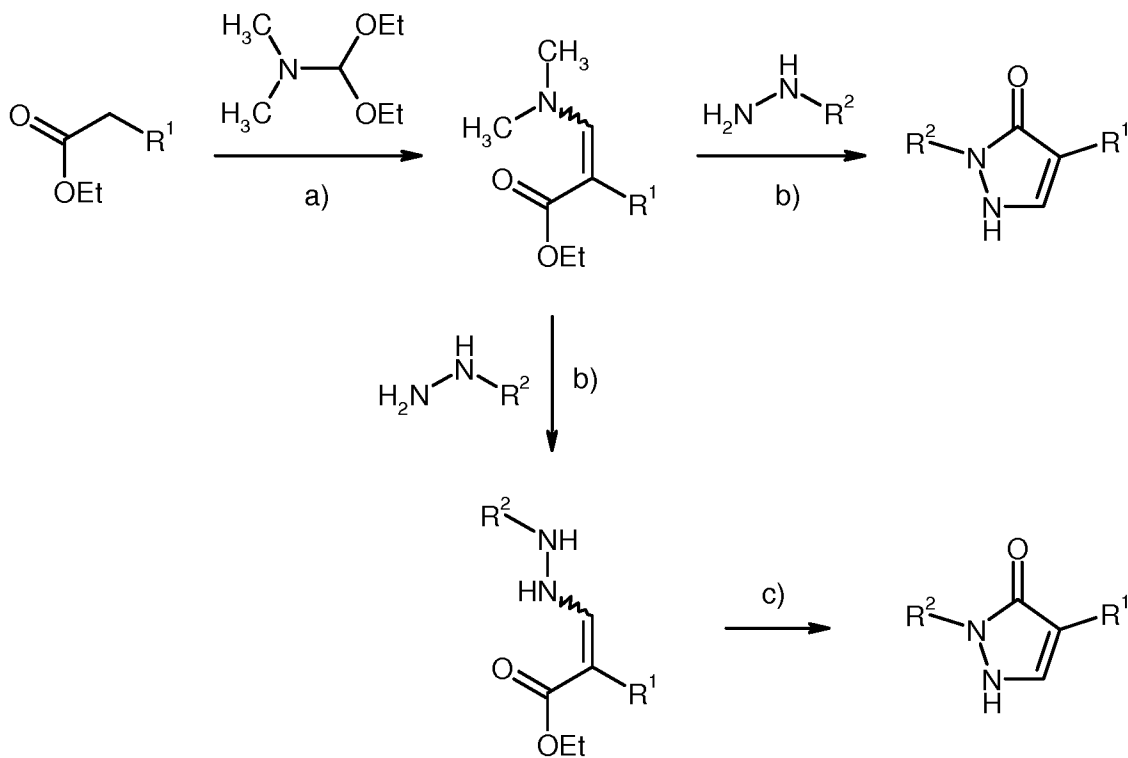
10

Den baseinduserte omsetningen (IV) $\rightarrow$ (I) or (IV-A) $\rightarrow$ (I) følger generelt i et temperaturområde fra 0 °C til +60 °C, foretrukket ved 0 °C til +30 °C.

Alle fremgangsmåtetrinnene kan ved normalt, forhøyet eller redusert trykk
15 gjennomføres (for eksempel fra 0.5 til 5 bar). Generelt blir det anvendt normaltrykk.

Forbindelsene med formelen (II) kan fremstilles ved fremgangsmåter kjente i litteraturen for C-acylering av karboksylsyreestere av forbindelser med formelen (V). Forbindelsen med formelen (III), (V) og (VI) kan oppnås kommersielt, i henhold til
20 litteraturen eller kan fremstilles analogt med fremgangsmåten beskrevet i litteraturen.

Fremstillingen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan anskueliggjøres gjennom følgende reaksjonsskjema 2:

5 **Skjema 2**

[a): DMF, 16 h, +100 °C; b): etanol, kat.kamfor-10-sulfonsyr, 78 °C; c): NaOEt, etanol, 1 t, RT].

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser et ikke forutsigbart, verdifullt farmakologisk virkningsspektrum. De egner seg derfor for anvendelse som legemiddel for behandling og/eller profilakse av sykdom hos mennesker og dyr.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser seg som spesifikke inhibitorer av HIF prolyl 4-hydroksylaser.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan på grunn av deres farmakologiske egenskaper anvendes ved behandling og/eller profilakse av vaskulære sykdommer, særlig hjertesvikt, koronar hjertesykdom, angina pectoris, myokardisk infarkt, slaganfall, athero sklerose, essensiell, pulmonær og malignant hypertoni såvel som perifer arterielukningssykdom.

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen egner seg videre for behandling og/eller profilakse av forstyrrelser vedrørende bloddannelse, som for eksempel idiopatisk anemi, renalanemi og anemi i forbindelse med tumorsykdom (særlig en kjemoterapiindusert anemi), en infeksjon (særlig HIV-infeksjon) eller en annen inflammatorisk sykdom som for eksempel reumatoid artritt. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er således egnet for
10 hjelpebehandling av anemi på grunn av blodtap, jernmangelanemi, vitaminmangelanemi (for eksempel som følge av vitamin B12-mangel eller som følge av folsyremangel), hypoplastisk og aplastisk anemi, hemolytisk anemi eller for hjelpebehandling av anemi som følge av jernanvendelsesforstyrrelse (sideroakrestisk anemi) eller anemi som følge av en annen endokrin forstyrrelse (for eksempel hypotyreoidose).

15

Forbindelsene er videre egnet for å heve hematokrit med siktemålet å utvinne blod for egen bloddonasjon ved operasjon.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan i tillegg anvendes for behandling og/eller
20 profilakse av operasjonsbetingede iskemiske tilstander og deres følgeskader etter kirurgisk inngrep, særlig inngrep i hjernen under anvendelse av en hjerne-lungemaskin (for eksempel bypassoperasjon, hjerteklaffimplantasjon), inngrep på halsarterien, inngrep i kropsarterien (aorta) og inngrep med instrumentell åpning eller penetrering av skallen. Forbindelsene egner seg videre generelt for behandling og/eller profilakse
25 ved kirurgisk inngrep med siktemålet aksellerering av sårhelbredning og nedkorting av rekonvalesenstiden.

Forbindelsene er således egnet for behandling og profilakse av følgeskader av akutte og protraherte iskemitilstander i hjernen (for eksempel slaganfall, fødselsasfeksi).

30

Forbindelsene kan videre anvendes for behandling og/eller profilakse av kreft eller for behandling og/eller profilakse av en skadelig tilstand som opptrer i forbindelse med kreftbehandling, særlig etter behandling med cytostatika, antibiotiske midler og bestråling.

35

Forbindelsene egner seg videre for behandling og/eller profilakse av reumatisk sykdom og andre autoimmune sykdomsformer og særlig for behandling og/eller profilakse av iløpet av den medikamentelle behandlingen av sykdommen som opptrer som en forstyrrelse av sunnhetstilstanden.

40

5 Videre kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendes for behandling og/eller profilakse av sykdom på øynene (for eksempel glaukom), på hjernen (for eksempel Parkinson's sykdom, Alzheimer's sykdom, demens, kronisk smerteopplevelse), kroniske nyresykdommer, nyresvikt og akutt nyrekollaps så vel som fremmelse av sårhelbredning.

10

Videre egner forbindelsene seg for behandling og/eller profilakse av en særlig i høyere levealderforekommende generell kroppslig svekkelse som ender med kakeksi.

15

Videre egner forbindelsene seg for behandling og/eller profilakse av seksuell dysfunksjon.

I tillegg egner forbindelsene seg for behandling og/eller profilakse av diabetes mellitus og dens følgesykdommer, som for eksempel diabetisk makro- og mikroangiopati, diabtisk nevropati og nevropati.

20

Videre egner forbindelsen ifølge oppfinnelsen seg for behandling og/eller profilakse av fibrotiske sykdommer, for eksempel vedr. hjerte, lunge eller lever.

25

Særlig egner forbindelsen ifølge oppfinnelsen seg også for profilakse og behandling av tidlig fødselretionpati (retinopati prematurorum).

30

Videre gjenstand for foreliggende oppfinnelse er anvendelse av forbindelsen ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling og/eller hindring av sykdom, særlig de ovenfor nevnte sykdommene.

35

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes alene eller i en kombinasjon med andre virkestoffer. Ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er legemiddel, inneholdende minst en forbindelse ifølge oppfinnelsen og et eller flere ytterligere virkestoffer, særlig for behandling og/eller hindring av de ovenfor nevnte sykdommene.

40

Som egnede kombinasjonsvirkestoffer kan eksempelvis og fordelaktig nevnes: ACE-inhibitorer, angiotensin II reseporantagonister, β -reseptorblokkerere, kalsiumantagonister, PDE-inhibitorer, mineralokortikoidreceptorantagonister, diuretiske midler, aspirin, jernsupplementer, vitamin B12 og folsyresupplementer, statiner, digitalis (digoksin) derivater, tumorkjemoterapeutiske midler så vel som antibiotiske midler.

5 Ved en fordelaktig utførelsesform blir en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en ACE-inhibitor, som eksempelvis og fordelaktig enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinoprol, perindopril eller trandopril.

Ved en fordelaktig utførelsesform blir en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert i
10 kombinasjon med en angiotensin AII-antagonist, som eksempelvis og foretrukket losartan, candesartan, valsartan, telmisartan eller embusartan.

Ved en fordelaktig utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en β -reseptorblokkerer, som eksempelvis
15 og foretrukket propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oksprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, karazalol, sotalol, metoprolol, betaksolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol eller bukindolol.

20 Ved en fordelaktig utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en kalsiumantagonist, som eksempelvis og foretrukket nifedipin, amlopidin, verapamil eller diltiazem.

Ved en foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge
25 oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en fosfodiastase (PDE) inhibitor, som eksempelvis og foretrukket milrinon, amrinon, pimobendan, cilostazol, sildenafil, vardenafil eller tadalafil.

Ved en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge
30 oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en mineralokortikoidreseptorantagonist, som eksempelvis og foretrukket spironolakton, eplerenon, canrenon eller kalsiumkanrenoat.

Ved en fordelaktig utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge
35 oppfinnelsen administrert i kombinasjon med et diuretisk middel, som eksempelvis og foretrukket furosemid, bumetanid, torsemid, bendroflumetiazid, klortiazid, hydroklortiazid, hydroflumetiazid, metyklotiazid, polytiazid, triklormetiazid, klortalidon, indapamid, metolazon, quinetazon, acetazolamid, diklorfenamid, metazolamid, glycerin, isosorbid, mannitol, amilorid eller triamteren.

- 5 Ved en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen administrert i kombinasjon med en HMG-CoA reduktaseinhibitor fra klassen av statiner, som eksempelvis og foretrukket lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, cerivastatin eller pitavastatin.
- 10 Ved en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert i kombinasjon med et tumorkjemoterapeutisk middel, eksempelvis og foretrukket fra gruppen av platinakomplekser, som for eksempel cisplatin og karboplatin, alkylantienene, som for eksempel cyklofosamid og klorambucil, antimetabolittene, som for eksempel 5-fluoruracil og metotreksat,
- 15 topoisomerasehemmere, som for eksempel etoposid og kamptotecin, antibiotika, som for eksempel doksorubicin og daunorubicin, eller kinaseinhibitorene, som for eksempel sorafenib og sunitinib.

- Ved en foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir forbindelsen ifølge
- 20 oppfinnelsen administrert i kombinasjon med et antibiotisk middel, eksempelvis og foretrukket fra gruppen av penicilliner, cefalosporin eller chinolon, som for eksempel ciprofloksacin og moksifloksacin.

- Ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er legemiddel, som minst en
- 25 forbindelse ifølge oppfinnelsen inneholder, vanligvis sammen med et eller flere inerte, ikke-toksiske, farmasøytiske egnede hjelpestoffer, så vel som deres anvendelse for det ovenfor nevnte formålet.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan virke systemisk og/eller lokalt. For dette formålet
- 30 kan de appliseres på egnet måte, som for eksempel oral, parenteral, pulmonær, nasal, sublingual, lingual, bukkal, rektal, dermal, transdermal, konjunktival, otisk eller som implantat henholdsvis stent.

- For disse applikasjonsmåtene kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen administreres i egnet
- 35 applikasjonsform.

- For at den orale applikasjonen skal være egnet som fungerende ifølge teknikkens stand er forbindelsen ifølge oppfinnelsen i rask og/eller modifisert frigivende applikasjonsform, som inneholder forbindelsen ifølge oppfinnelsen i krystallinsk
- 40 og/eller amorf og/eller oppløst form, som for eksempel tabelltter (ikke-belagte eller

5 belagte tabelltter, eksempelvis med magesyreresistente eller forsinket oppløsende eller uløselig belegg, som kontrollerer frigjøring av forbindelsen ifølge oppfinnelsen) i munnhulen rakst oppløselige tabelltter eller filmer/oblater, filmer/lyofilisater eller kapsler (eksempelvis sterke eller svake gelatinkapsler, drageer, granulater, pellets, pulvere, emulsjoner, suspensjoner, aerosoler eller løsninger).

10

Den parenterale applikasjonen kan skje under omgåelse av et sorbsjonstrinn (eksempelvis intravenøs, intraarteriaell, intrakardial, intraspinal eller intralumbal) eller ved innsettelse av en resorpsjon (for eksempel intramuskulær, subkutant, intrakutant, perkutant eller intraperitonealt). For den parenterale applikasjonen egner det seg som
15 applikasjonsformer blant annet injeksjons- og infusjonstilberedninger i form av løsninger, suspensjoner, emulsjoner, lyofilisater eller sterile pulvere.

For de andre applikasjonsmåtene egner for eksempel innhallasjonslegemiddelformer seg (blant annet pulverinnhallatorer, forstøvere), nesesdråper, løsninger eller sprayer,
20 tabelltter, filmer/oblater eller kapsler for lingual, sublingual eller bukkal administrasjon, stikkpiller, øre- eller øyepreparater, vaginalkapsler, vandige suspensjoner (lotioner, ristemiksturer), lipofile suspensjoner, salver, kremer, transdermale terapeutiske systemer (for eksempel plastere), melk, pastaer, brusemidler, strøpulver, implantater eller stenter.

25

Foretrukket er den orale eller parenterale applikasjonen, særlig den orale og den intravenøse applikasjonen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan overføres til den angjeldende
30 applikasjonsformen. Dette kan skje på en kjent måte gjennom sammenblanding med inerte, ikke-toksiske, farmasøytisk egnede hjelpestoffer. Til disse hjelpestoffene kan blant annet bærermaterialer, (for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, mannitol), løsemidler (for eksempel flyktige polyetylenglykoler), emulgatorer og dispergerings- eller fuktemidler (for eksempel natriumdodecylsulfat,
35 polyoksysorbitanoleat), bindemiddel (for eksempel polyvinylpyrrolidon), syntetiske og naturlige polymerer (for eksempel albumin), stabilisatorer (for eksempel antioksidanter, som for eksempel askorbinsyre), fargestoffer (for eksempel uorganiske pigmenter, som for eksempel jernoksid) og smaks- og/eller aromakorrigerende midler anvendes.

- 5 Generelt har det vist seg fordelaktig, ved parenteral applikasjon, å administrere en mengde på ca 0.001 til 1 mg/kg, foretrukket ca 0.01 til 0.5 mg/kg kroppsvekt for å oppnå et virksomt resultat. Ved oral applikasjon beløper posering seg til ca 0.01 til 100 mg/kg, foretrukket ca 0.01 til 20 mg/kg og særlig foretrukket 0.1 til 10 mg/kg kroppsvekt.

10

- Til tross for dette kan det til tider være fordelaktig å avvike fra de ovenfor nevnte mengdene, således avhengig av kroppsvekt, applikasjonsmåte, individuelle forhold angående virkestoff, type tilberedning og tidspunkt henholdsvis intervall, som appliseringen følger. Således kan det i enkelte tilfeller være tilstrekkelig med en mindre
15 mengde enn den som er nevnt ovenfor, mens det i andre tilfeller kan den nevnte øvre grensen overskrides. I tilfelle applikasjon av større mengder kan det være fordelaktig at denne deles i flere enkeldoser iløpet av dagen.

- De følgende utførelseseksemplene beskriver oppfinnelsen. Oppfinnelsen er ikke
20 begrenset til eksemplene.

- Prosentangivelsene i følgende tester og eksempler er, så lenge annet ikke er angitt, vektprosentandeler; deler er vektdeler. Løsemiddelforhold, fortynningsforhold og konsentrasjonsangivelse av flyktig/flyktige løsninger er i forhold til volum.

25

A. Eksempler

Forkortelser og akronymer:

aq.	vandig løsning
kat.	katalytisk
d	dag(er)
DCI	direkte kjemisk ionisasjon (med MS)
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoksid
d.th.	det detoretiske (utbytte)
EI	elektronstøt-ionisasjon (ved MS)
ESI	elektrospray-ionisasjon (ved MS)
Et	etyl
GC-MS	gaskromatografi-koblet massespektroskopi

h	time(r)
HPLC	høytrykks, høytytelses væskechromatografi
conc.	konsentrert
LC-MS	væskechromatografi-koblet massespektroskopi
Meth.	fremgangsmåte
min	minutt(er)
MS	massespektroskopi
NMR	kjerneresonansspektroskopi
R _t	retensjonstid (ved HPLC)
RT	romtemperatur
TFA	trifluorediksyre
THF	tetrahydrofuran

5

LC-MS, GC-MS og HPLC-fremgangsmåter:

Fremgangsmåte 1 (LC-MS):

10 Instrument: Micromass Platform LCZ med HPLC Agilent Serie 1100; kolonne: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 100 % A $\rightarrow$ 0.2 min 100 % A $\rightarrow$ 2.9 min 30 % A $\rightarrow$ 3.1 min 10 % A $\rightarrow$ 5.5 min 10 % A; ovn: 50 °C; strømningshastighet: 0.8 ml/min; UV deteksjon: 210 nm.

15

Fremgangsmåte 2 (LC-MS):

Instrumenttype MS: Micromass ZQ; instrumenttype HPLC: HP 1100 Serie; UV DAD; kolonne: Fenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A $\rightarrow$ 2.5 min 30 % A $\rightarrow$ 3.0 min 5 % A $\rightarrow$ 4.5 min 5 % A; strømningshastighet: 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 210 nm.

20

Fremgangsmåte 3 (LC-MS):

25

Instrument: Micromass Quattro LCZ med HPLC Agilent Serie 1100; kolonne: Fenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 %

- 5 A → 2.5 min 30 % A → 3.0 min 5 % A → 4.5 min 5 % A; strømningshastighet: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 208 - 400 nm.

Fremgangsmåte 4 (LC-MS):

10

- Instrumenttype MS: Micromass ZQ; instrumenttype HPLC: Vannallianse 2795;
kolonne: Fenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A → 2.5 min 30 % A → 3.0 min 5 % A → 4.5 min 5 % A;
15 strømningshastighet: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 210 nm.

Fremgangsmåte 5 (LC-MS):

- 20 Instrumenttype MS: Micromass ZQ; instrumenttype HPLC: HP 1100 Serie; UV DAD;
kolonne: Fenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A → 2.5 min 30 % A → 3.0 min 5 % A → 4.5 min 5 % A;
strømningshastighet: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; ovn:
25 50°C; UV deteksjon: 210 nm.

Fremgangsmåte 6 (LC-MS):

- Instrumenttype MS: Vanns ZQ; instrumenttype HPLC: Agilent 1100 Serie; UV DAD;
30 kolonne: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 100 % A → 3.0 min 10 % A → 4.0 min 10 % A → 4.1 min 100 % A; strømningshastighet: 2.5 ml/min; ovn: 55°C; UV deteksjon: 210 nm.

35 **Fremgangsmåte 7 (LC-MS):**

- Instrumenttype MS: Micromass ZQ; instrumenttype HPLC: Vannallianse 2795;
kolonne: Fenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre;

- 5 gradient: 0.0 min 90 % A → 0.1 min 90 % A → 3.0 min 5 % A → 4.0 min 5 % A → 4.01 min 90 % A; strømningshastighet: 2 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 210 nm.

Fremgangsmåte 8 (LC-MS):

- 10 Instrument: Micromass Quattro Micro MS med HPLC Agilent Serie 1100; kolonne: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 100 % A → 3.0 min 10 % A → 4.0 min 10 % A → 4.01 min 100 % A (strømningshastighet 2.5 ml/min) → 5.00 min 100 % A; ovn: 50 °C; strømningshastighet: 2 ml/min; UV
15 deteksjon: 210 nm.

Fremgangsmåte 9 (LC-MS):

- Instrument: Micromass Quattro LCZ med HPLC Agilent Serie 1100; kolonne:
20 Fenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A → 0.1 min 90 % A → 3.0 min 5 % A → 4.0 min 5 % A → 4.1 min 90 % A; strømningshastighet: 2 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 208 - 400 nm.

Fremgangsmåte 10 (LC-MS):

- Instrument: Micromass QuattroPremier med vann UPLC Acquity; kolonne: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A → 0.1 min
30 90 % A → 1.5 min 10 % A → 2.2 min 10 % A; strømningshastighet: 0.33 ml/min; ovn: 50°C; UV deteksjon: 210 nm.

Fremgangsmåte 11 (HPLC):

- 35 Instrument: HP 1100 Serie med DAD deteksjon; kolonne: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; eluent A: 5 ml HClO₄ (70 % styrke) / liter vann, eluent B: acetonitril; gradient: 0 min 2 % B → 0.5 min 2 % B → 4.5 min 90 % B → 6.5 min 90 % B → 6.7 min 2 % B → 7.5 min 2 % B; strømningshastighet: 0.75 ml/min; kolonnetemperatur: 30 °C; UV deteksjon: 210 nm.

5 **Fremgangsmåte 12 (HPLC):**

Kolonne: Kromasil 100 C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluent A: 0.2 % styrke trifluoreddiksyre, eluent B: acetonitril; gradient: 0.0 min 95 % A → 10 min 5 % A → 15 min 5 % A → 15.1 min 95 % A → 20 min 95 % A; ovn: 30 °C; strømningshastighet: 25 ml/min; UV deteksjon: 240 nm.

Fremgangsmåte 13 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ med HPLC Agilent Serie 1100; kolonne: Fenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluent A: 1 l vann + 0.5 ml 50 % maursyre, eluent B: 1 l acetonitril + 0.5 ml 50 % maursyre; gradient: 0.0 min 90 % A → 2 min 65 % A → 4.5 min 5 % A → 6 min 5 % A; strømningshastighet: 2 ml/min; ovn: 40°C; UV deteksjon: 208 - 400 nm.

20 **Fremgangsmåte 14 (GC-MS):**

Instrument: Micromass GCT, GC6890; kolonne: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstant strømningshastighet med helium: 0.88 ml/min; ovn: 70 °C; inlet: 250 °C; gradient: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (holdt i 3 min).

25

Fremgangsmåte 15 (preparativ HPLC):

Kolonne: Chromatorex C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluent A: vandig 0.1 % styrke diisopropyletylaminopløsning, eluent B: acetonitril; gradient: 0.0 min 60 % A → 4 min 60 % A; ovn: 30 °C; strømningshastighet: 25 ml/min; UV deteksjon: 260 nm.

30

Fremgangsmåte 16 (preparativ LC-MS):

Instrument MS: Vann ZQ 2000; instrument HPLC: Agilent 1100, 2-kolonnecircuit; autosampler: HTC PAL; kolonne: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; eluent A: vann + 0.1 % maursyre, eluent B: acetonitril + 0.1 % maursyre; gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 95 % A → 1.8 min 25 % A → 1.9 min 10 % A → 2.0 min 5 % A → 3.2 min 5 % A → 3.21 min 100 % A → 3.35 min 100 % A; ovn: 40 °C; strømningshastighet: 3.0 ml/min; UV deteksjon: 210 nm.

40

5 **Fremgangsmåte 17 (preparativ HPLC):**

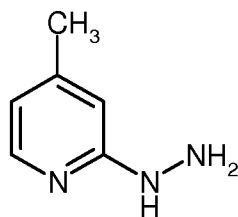
Kolonne: Kromasil 100 C18 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluent A: vandig 0.1 % styrke diisopropyletylaminoppløsning, eluent B: acetonitril; gradient: 0.0 min 95 % A $\rightarrow$ 10 min 65 % A $\rightarrow$ 10.1 min 95 % A $\rightarrow$ 15 min 95 % A; ovn: 40 $^{\circ}$ C; strømningshastighet: 10 25 ml/min; UV deteksjon: 210 nm.

Utgangsforbindelser og intermediater:

Eksempel 1A:

15

2-Hydrazino-4-metylpyridin



20 3.33 g (30.0 mmol) 2-fluor-4-metylpyridin ble tilsatt til 40 ml 2-etoksyetanol, løsningen ble tilsatt 14.6 ml (15.0 g, 300 mmol) hydrazinhydrat og produktet ble rørt under koking (150 $^{\circ}$ C badetemperatur) i 16 timer. Reaksjonsløsningen ble deretter konsentrert på rotasjonsfordamper, og produktet ble tilsatt 100 ml vann og ekstrahert med eddiksyreetyler (tre ganger 100 ml). De samlede organiske fasene ble tørket med 25 natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det oppnådde produktet ble tørket i vakuem.

Utbytte: 1.90 g (51 % av teoretisk)

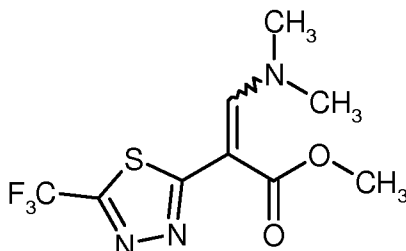
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.83 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 30 1H), 4.04 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS (Fremgangsmåte 1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

5 **Eksempel 2A:**

3-(Dimetylamino)-2-[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]akrylsyremetylester



10

3.05 g (13.5 mmol) 5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yleddiksyreetyler [fremstilling se DE 42 40 168-A1] ble varmet opp i 6.9 ml (40.5 mmol) dimetylformamid dietyler iløpet av natten ved 100 °C. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert, og produktet ble rengjort ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel:

15 acetonitril/vanngradient).

Utbytte: 2.8 g (74 % av teoretisk)

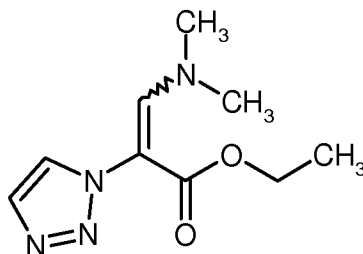
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.28 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 6H).

20

LC-MS (Fremgangsmåte 4): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 282 [M+H]⁺.

Eksempel 3A:

25 3-(Dimetylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)akrylsyreetyler



Fremstillingen av tidsforbindelsen fulgte analogt med eksempel 2A med utbytte på 1.00 g (6.45 mmol) 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)eddiksyreetyler.

30

5 Utbytte: 1.4 g (100 % av teoretisk)

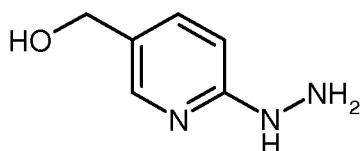
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.06 (br. s, 3H), 2.10 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC-MS (Fremgangsmåte 5): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Eksempel 4A

(6-Hydrazinopyridin-3-yl)metanol



15

220.0 g (1.5 mol) (6-klorpyridin-3-yl)metanol [Evans et al., Organic Letters 2001, 19, 3009-3012] ble tilsatt til 746 ml (767.1 g, 15.3 mol) hydrazinhydrat og rørt ved en badtemperatur ved 150 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakeum, produktet ble tatt opp i 500 ml vann og tilsatt 86.0 g (1.5 mol) kaliumhydroksid. Blandingen ble rørt i 15 minutter, og vannet ble deretter fullstendig fjernet med rotasjonsfordamper og vannrestene ble destillert azeotropisk med toluen. Det oljeaktige produktet ble rørt i etanol og avkjølt til ca 10°C, det utfelte kaliumkloridet ble frafiltrert, filtratet konsentrert og produktet tilsatt i etyleter og rørt. Deretter ble produktet frafiltrert, filtreringsproduktet ble vasket med dietyleter og krystallene ble tørket i vakeum

Utbytte: 149.0 g (68 % av teoretisk)

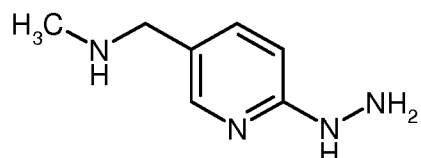
30 LC-MS (Fremgangsmåte 1): R_t = 0.46 min; MS (ESIpos): m/z = 140 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.91 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.04 (br. s, 2H).

35

5 **Eksempel 5A**

1-(6-Hydrazinopyridin-3-yl)-N-metylmethanamin



10

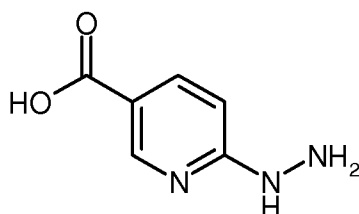
1.0 g (6.4 mmol) 1-(6-klorpyridin-3-yl)-N-metylmethanamin [for fremstilling se EP 0556 684-A1] ble tilsatt til 1.5 ml (1.6 g, 31.9 mmol) hydrazinhydrat og blandingen ble rørt under oppvarming ved en badtemperatur på 150 °C i 12 timer. Den avkjølte reaksjonsløsningen ble konsentrert, og produktet ble tørket i vakeum. Det ble oppnådd
15 1.1 g av tittelforbindelsen, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 153$ $[M+H]^+$.

Eksempel 6A

20

6-Hydrazinnikotinsyre



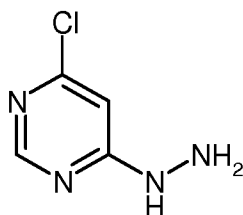
25 5.0 g (31.7 mmol) 6-klornikotinsyre og 30.9 ml (31.8 g, 634.7 mmol) hydrazinhydrat ble tilsatt til 10 ml etanol og ble rørt under oppvarming ved en badtemperatur på 100 °C i 16 timer. Løsemiddelet og overskudd hydrazinhydrat ble avdesstilert på rotasjonsfordamper, produktet ble tatt opp i vann, og deretter tilsatt 1.8 g (31.7 mmol) kaliumhydroksid og rørt i 15 min. Løsemiddelet ble fjernet fullstendig på en
30 rotasjonsfordamper, produktet ble tørket i vakeum og det ble oppnådd 7.5 g råprodukt, som ble anvendt slik det var videre.

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 154$ $[M+H]^+$;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.49 (d, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.37 (br. s, 2H).

Eksempel 7A

- 10 4-Klor-6-hydrazinopyrimidin



- I en løsning av 20.0 g (134.3 mmol) 4,6-diklorpyrimidin i 300 ml etanol ble det
 15 tildryppet under røring 11.8 ml (12.1 g, 241.6 mmol) hydrazinhydrat. På grunn av
 blakning av løsningen iløpet av tilsetning av hydrazinhydratet, ble ytterligere etanol
 (approks. 400 ml) tilsatt. Reaksjonsløsningen ble deretter rørt ved RT i 12 timer. For
 opparbeiding ble det utfelte faste stoffet filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket to
 ganger med 150 ml vann og to ganger med 100 ml dietyler, og produktet ble tørket i
 20 vakeum. Fra den inndampede morluten ble det oppnådd en hvit krystallinsk
 produktfraksjon.

Utbytte: 16.8 g (87 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

25

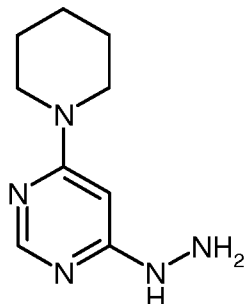
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.81 (s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (br. s, 2H).

30

35

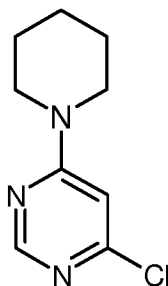
5 **Eksempel 8A**

4-Hydrazino-6-piperidin-1-ylpyrimidin



10

Trinn a): 4-Klor-6-piperidin-1-ylpyrimidin



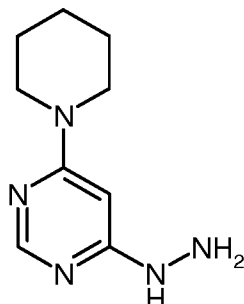
- 15 En blanding av 10.0 g (67.1 mmol) 4,6-diklorpyrimidin og 5.7 g (67.1 mmol) piperidin i 100 ml vann ble rørt ved badtemperatur på 115 °C i 16 timer. Etter avkjøling til RT ble fellingen frafiltrert, vasket med vann og tørket under vakeum.

Utbytte: 6.4 g (47 % av teoretisk)

- 20 LC-MS (Fremgangsmåte 4): $R_t = 2.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 198$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.29$ (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H).

5 Trinn b) 4-Hydrazino-6-piperidin-1-ylpyrimidin



1 I en løsning av 6.0 g (30.4 mmol) 4-klor-6-piperidin-1-ylpyrimidin in 50 ml etanol
 10 ble det under røring ved RT dråpevis tilsatt 17.7 ml (18.2 g, 364.2 mmol)
 hydrazinhydrat. Reaksjonsløsningen ble rørt ved 80  C i 16 timer. For opparbeiding ble
 produktet konsentrert i vakeum, rørt i vann og det utfelte faste stoffet filtrert fra,
 filtreringsproduktet ble vasket to ganger med 150 ml vann og to ganger med 100 ml
 dietyleter og produktet ble tørket i vakeum.

15

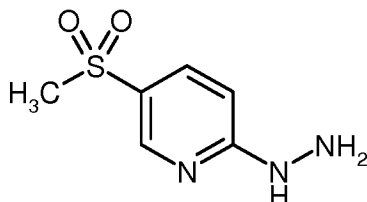
Utbytte: 4.0 g (69 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 194$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.91$ (s, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.11
 (br. s, 2H), 3.50-3.47 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 4H).

Eksempel 9A

25 2-Hydrazino-5-(metylsulfonyl)pyridin



2.0 g (8.5 mmol) 2,5-bis(metylsulfonyl)pyridin [Woods et al., J. Heterocycl. Chem.
 30 1984, 21, 97-101] ble tilsatt til 15 ml etanol med 1.7 ml (1.7 g, 34.0 mmol)
 hydrazinhydrat og rørt i 4 timer ved tilbakeløp. For opparbeiding ble reaksjonsløsningen

- 5 avkjølt til 15 °C, det utfelte faste stoffet filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med etanol og dietyleter og produktet tørket i vakeum.

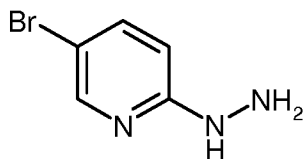
Utbytte: 1.4 g (89 % av teoretisk)

- 10 LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 188$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.56$ (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

15 **Eksempel 10A**

5-Bromo-2-hydrazinopyridin



20

En løsning av 1.8 g (9.5 mmol) 5-brom-2-klorpyridin i 25 ml etanol ble ved RT, med røring, tilkatt 9.3 ml (9.5 g, 190.2 mmol) hydrazinhydrat og deretter ble blandingen rørt i 46 timer ved 90°C. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen i vakeum ble produktet fortynnet med vann, det faste stoffet frafiltrert, vasket med vann og dietyleter og tørket i vakeum.

25

Utbytte: 0.8 g (44 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.50$ min; MS (ESIpos): $m/z = 188$ $[M+H]^+$;

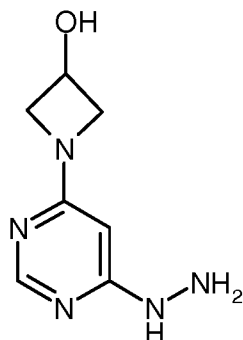
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.02$ (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.16 (s, 2H).

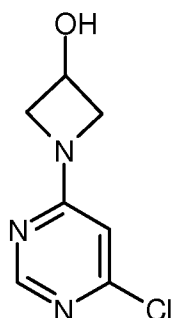
35

5 **Eksempel 11A**

1-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol



10

Trinn a): 1-(6-Klorpyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol

15 7.2 g (48.7 mmol) 2,4-diklorpyrimidin ble tilsatt til 140 ml vann. Det ble tilsatt 5.3 g (48.7 mmol) 3-hydroksyazetidin hydroklorid og 48.7 ml 1 N natriumhydroksidoppløsning og blandingen ble varmet opp til 90 °C i 72 timer (hvorved det er kjent at 2,4-diklorpyrimidin er flyktig og krystalliserer i kjøleren). Løsemiddelet fjernes i vakuem, produktet tørkes og det oppnås 10.4 g råprodukt, som omsettes uten

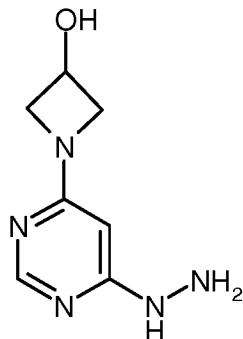
20 ytterligere rensing.

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 186$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.29$ (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.26

25 (t, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H).

5 Trinn b) 1-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol



960 mg (5.2 mmol) 1-(6-klorpyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol og 2.5 ml (51.7 mmol)
 10 hydrazinhydrat ble tilsatt til en blanding av 10 ml etanol og 10 ml THF. Blandingen ble
 tilsatt ved 130 °C til en enkel modusmikrobølgeovn (CEM Explorer). Blandingen ble
 konsentrert til ca 20-50 % av det opprinnelige væskevolumet og ble stående ved RT i 48
 timer. Overskuddet av det dannede faste stoffet ble dekantert av, og det faste stoffet ble
 vasket tre ganger med 1.5 ml kald etanol. Blandingen ble tørket i høyvakeum.

15

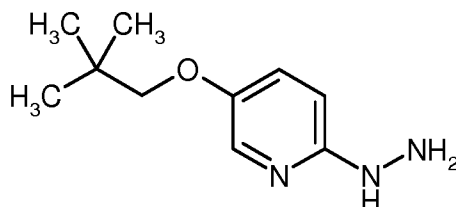
Utbytte: 300 mg (32 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 182$ $[M+H]^+$;

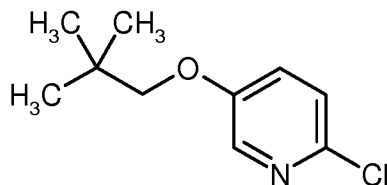
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.88$ (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 2H).

Eksempel 12A

25 5-(2,2-Dimetylpropoksy)-2-hydrazinopyridin



5 Trinn a): 2-Klor-5-(2,2-dimetylpropoksy)pyridin



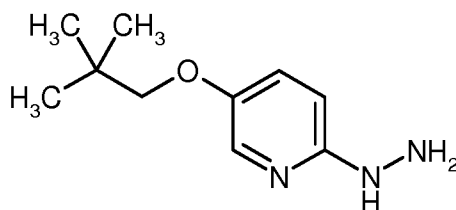
5.2 g (40.0 mmol) 6-klorpyridin-3-ol, 11.9 g (60.0 mmol) 1-iodo-2,2-dimetylpropan,
 10 19.6 g (60.0 mmol) cesiumkarbonat og 120 ml dietylen glykoldimetyleter ble delt i fire
 like store porsjoner og porsjonsvis tilsatt i en enkelmodus mikrobølgeovn (CEM
 Explorer) 160 °C i 4 timer. Deretter ble de fire reaksjonsblandingene forent, faststoff
 filtrert fra, faststoffet vasket med dietylenglykoldimetyleter og filtratet og
 vaskeløsningen samlet. Størstedelen av løsemiddelet ble fjernet, og den konsentrerte
 15 løsningen (ca 50 ml) ble tilsatt 300 ml vann. Blandingen ble rørt i 30 minutter, det faste
 stoffet filtrert fra, vasket en gang med vann og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 7.0 g (88 % av teoretisk)

20 LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 2.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

25 Trinn b) 5-(2,2-Dimetylpropoksy)-2-hydrazinopyridin



6.2 g (30.8 mmol) 2-klor-5-(2,2-dimetylpropoksy)pyridin ble sammen med 60 ml (1.2
 30 mol) hydrazinhydrat delt i fire like store porsjoner og tilsatt hver 10 ml etanol. Hver
 porsjon ble omsatt i en enkelmodus mikrobølgeovn (CEM Explorer) ved 170 °C (200
 watt) i 12 timer. Blandingene ble deretter samlet, og løsemiddelet fjernet. Produktet ble
 tatt opp i eddiksyreetyleter, og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og

- 5 mettet natriumkloridløsning. Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat og løsemiddelet fjernet i vakuem.

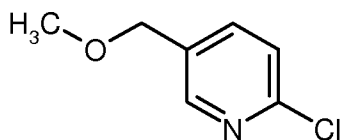
Utbytte: 6,0 g (76 % av teoretisk)

- 10 LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84$ (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.80 (br. s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

15 **Eksempel 13A**

2-Klor-5-(metoksymetyl)pyridin



20

2.6 g (23.0 mmol) kalium tert-butylat ble løst i 50 ml THF. 3.0 g (20.9 mmol) (6-klorpyridin-3-yl)metanol og blandingen ble rørt ved RT i 15 min. Det ble tilsatt 4.4 g (31.3 mmol) iodonatan, og blandingen ble rørt i ca 30 minutter, til den svakt eksoterme reaksjonsblanding ble avkjølt. Løsemiddelet ble fjernet, produktet ble tatt opp i
25 diklormetan og vasket to ganger med vann. Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat, konsentrert og produktet renses søylekromatografisk på silikagel (Biotage chromatography, elueringsmiddel: cykloheksan/etylester 85:15).

Utbytte: 2.2 g (68 % av teoretisk)

30

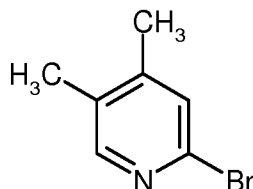
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 158$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.34$ (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

35

5 **Eksempel 14A**

2-Bromo-4,5-dimetylpyridin



10

71.3 g (0.8 mol) 2-(dimetylamino)-etanol ble tilsatt til 500 ml n-heksan og avkjølt til 0 °C. Det ble tilsatt langsomt 1.0 liter (1.6 mol) n-butyllitsiumoppløsning (1.6 M i n-heksan) og blandingen ble rørt ved 0 °C i 15 min. Det ble dråpevis tilsatt en løsning av 17.9 g (166.7 mmol) 3,4-lutidin i 500 ml n-heksan og blandingen ble rørt ved 0 °C i 1

15 time. Deretter ble blandingen avkjølt til -78 °C og en oppløsning av 331.7 g (1.0 mol) tetrabromometan i 1.0 liter THF ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 time ved -78°C og deretter ble reaksjonsblandingens varmet opp til RT. Blandingens ble igjen avkjølt til 0 °C og 1.5 liter vann ble langsomt tilsatt dråpevis. Fasene ble separert, den organiske fasen vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakeum. Produktet ble

20 deretter renset med 1 kg silikagel (elueringsmiddel: cykloheksan/etylester 9:1, deretter 7:3). De produktholdige fraksjonene ble samlet og konsentrert i vakeum. Produktet ble deretter renset en gang til på silikagel (elueringsmiddel: cykloheksan/etylester 9:1). Det således oppnådde produktet inneholdt ca 10 % av regioisomeren 2-brom-3,4-dimetylpyridin.

25

Utbytte: 6.7 g (20 % av teoretisk)

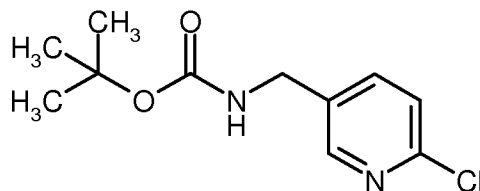
GC-MS (Fremgangsmåte 14): $R_t = 4.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 187$ $[M+H]^+$;

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

5 **Eksempel 15A**

tert-Butyl [(6-klorpyridin-3-yl)metyl]karbamat



10

25.0 g (175.3 mmol) 5-aminometyl-2-klorpyrimidin ble tilsatt til 175 ml metylenklorid. Det ble tilsatt 175 ml 10 % natriumhydroksidoppløsning og dråpevis tilsatt en løsning av 38.3 g (175.3 mmol) di-tert-butyl dikarbonat i 175 ml metylenklorid. Blandingen ble rørt ved RT i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med 175 ml diklormetan, den

15 organiske fasen ble separert og vannfasen ekstrahert med 175 ml diklormetan. De samlede organiske fasene ble tørket over magnesiumsulfat, og konsentrert i vakeum. Produktet ble tørket i høyvakeum.

Utbytte: 42.0 g (99 % av teoretisk)

20

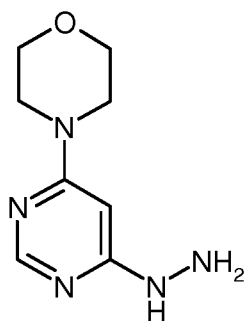
LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 1.58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 243$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.31$ (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.46 (s, 9H).

25

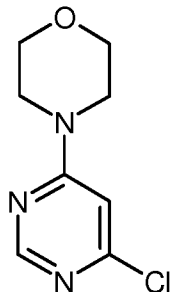
Eksempel 16A

4-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)morfolin



30

5 Trinn a): 4-(6-Klorpyrimidin-4-yl)morfolin



45.0 g (302.1 mmol) 4,6-diklorpyrimidin ble tilsatt til 450 ml vann. Det ble tilsatt 26.3 g
 10 (302.1 mmol) morfolin og blandingen ble rørt ved 90 °C i 16 timer. Blandingen ble
 deretter avkjølt til 0 °C, og den oppnådde utfellingen ble filtrert fra. Den oppnådde
 utfellingen ble vasket en gang med 50 ml vann og lufttørket.

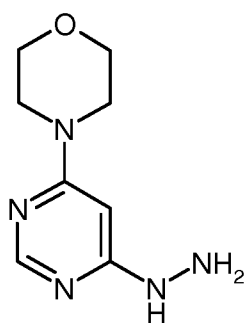
Utbytte: 51.0 g (85 % av teoretisk)

15

LC-MS (Fremgangsmåte 4): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.35$ (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.62 (s, 8H).

20 Trinn b) 4-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)morfolin



53.0 g (2.7 mmol) 4-(6-klorpyrimidin-4-yl)morfolin ble tilsatt til 260 ml etanol. Det ble
 25 tilsatt 132.9 g (2.7 mol) hydrazinhydrat og blandingen ble rørt i 16 timer under
 tilbakeløp. Blandingen ble deretter avkjølt til RT og ca halvparten av løsemiddelet ble
 destillert av. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, og det oppnådde faste stoffet ble filtrert fra.
 Blandingen ble vasket med kald etanol, og det faste stoffet ble deretter tørket i luft og til
 slutt i vakeum.

5

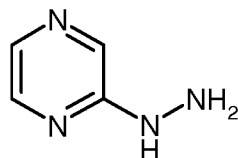
Utbytte: 35.0 g (68 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$;

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.94$ (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 4H).

Eksempel 17A

15 2-Hydrazinopyrazin



20.0 g (174.6 mmol) 2-klorpyrazin ble tilsatt dråpevis til 60.0 ml (61.7 g, 1.2 mol)
20 hydrazinhydrat. Blandingen ble rørt i 45 minutter ved 120 °C badtemperatur. For
opparbeiding ble den avkjølte reaksjonsblandingen stående i 12 timer ved 2 °C, de
utfelte krystallene ble filtrert fra og filtreringsproduktet ble vasket to ganger med
petroleumeter. Produktet ble deretter rekrystallisert fra toluen.

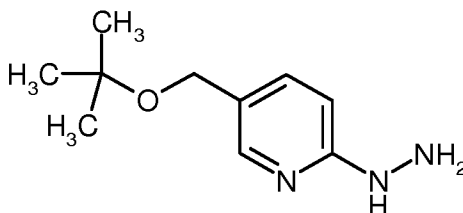
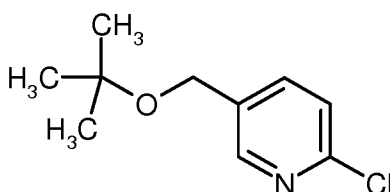
25 Utbytte: 6.5 g (34 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.49$ min; MS (ESIpos): $m/z = 111$ $[M+H]^+$;

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.11$ (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.29 (br. s, 2H).

5 **Eksempel 18A**

5-(tert-Butoksymetyl)-2-hydrazinopyridin

10 **Trinn a):** 5-(tert-Butoksymetyl)-2-klorpyridin

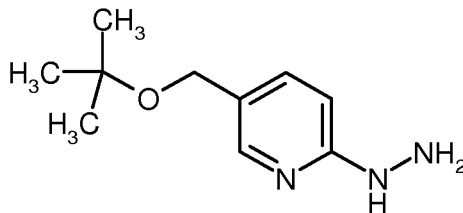
7.2 g (50.0 mmol) (6-klorpyridin-3-yl)metanol ble tilsatt til 50 ml diklormetan. Det ble
 15 tilsatt 25.1 g (115.0 mmol) di-tert-butyl dikarbonat og 1.2 g (5.0 mmol) magnesium
 perklorat og blandingen ble rørt ved 40°C i 24 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til
 RT, og ytterligere 12.5 g (87.1 mmol) di-tert-butyl dikarbonat og 600 mg (2.7 mmol)
 magnesium perklorat ble tilsatt og blandingen ble rørt igjen i 2.5 timer med tilbakesløp.
 Det ble tilsatt ytterligere 12.5 g (87.1 mol) di-tert-butyl dikarbonat og blandingen ble
 20 ytterligere rørt i 3 timer med tilbakesløp. Deretter ble blandingen fortynnet med
 diklormetan og vasket en gang med vann og en gang med mettet natriumkloridløsning.
 Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat, konsentrert og produktet renses
 søylekromatografisk på silikagel (elueringsmiddel: cykloheksan/etyltester 85:15).

25 Utbytte: 7.9 g (79 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.36$ (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.45 (s,
 30 2H), 1.22 (s, 9H).

5 Trinn b) 5-(tert-Butoksymetyl)-2-hydrazinopyridin



7.9 g (39.6 mmol) 5-(tert-butoksymetyl)-2-klorpyridin ble sammen med 19.8 g (395.6
 10 mmol) hydrazinhydrat delt i tre like store deler, og tilsatt 15 ml etanol. Hver del ble
 oppsatt i en enkelmodus mikrobølgeovn (CEM Explorer) ved 170 °C hver i 4 timer.
 Deretter ble de tre blandningene samlet, og løsemiddelet fjernet i vakeum. Produktet ble
 tatt opp i eddiksyreetyler, og vasket en gang med mettet
 natriumhydrogenkarbonatløsning. Vannfasen ble ekstrahert en gang med
 15 eddiksyreetyler. Begge eddiksyreetylerfasene ble samlet og vasket en gang med
 mettet natriumkloridløsning. Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat og
 løsemiddelet ble fjernet. Det oppnådde produktet ble fortynnet i petroleter, og det faste
 stoffet frafiltrert.

Utbytte: 1.6 g (21 % av teoretisk)

20

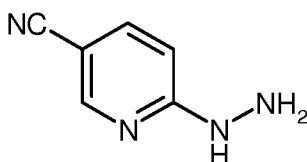
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.77 (br. s,
 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 1.28 (s, 9H).

25

Eksempel 19A

6-Hydrazinopyridin-3-karbonitril



30

2.0 g (14.4 mmol) 6-klornikotinsyrenitril ble rørt i 7.0 ml (7.3 g, 144.4 mmol)
 hydrazinhydrat ved en badtemperatur ved 100 °C i 15 min. Den til romtemperatur
 avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og rørt ved RT i 30 min. Det

- 5 filtrerte produktet ble filtrert fra, vasket med vann, krystallene tørket over natten i luft og krystallisert fra eddiksyreetyler.

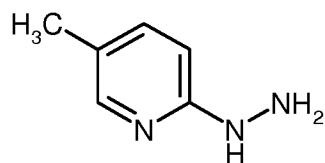
Utbytte: 1.5 g (80 % av teoretisk)

- 10 LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 135$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.42 (s, 1H).

15 **Eksempel 20A**

2-Hydrazino-5-metylpyridin



20

- 1.0 g (7.8 mmol) 2-klor-5-metylpyridin ble rørt under reflux i 5.7 ml (5.9 g, 117.6 mmol) hydrazinhydrat i 12 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble tilsatt 10 ml etylenglykol monoetyler, og løsemiddelet ble deretter fullstendig fjernet på rotasjonsfordamper. Dette trinnet ble gjentatt to ganger, produktet ble deretter tilsatt
25 diklormetan, filtrert, filtratet ble konsentrert i vakeum og produktet ble tørket i vakeum.

Utbytte: 644 mg (67 % av teoretisk)

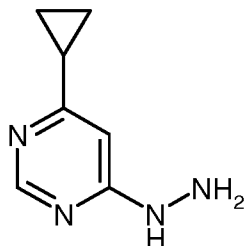
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 124$ $[M+H]^+$.

30

Eksempel 21A

4-Cyklopropyl-6-hydrazinopyrimidin

51



5

1.6 g (6.9 mmol) 4-klor-6-cyklopropylpyrimidin [FR 1 519 069 (1966); Chem. Abstr. 71, 49965y, 1969] og 3.4 ml (3.5 g, 69.0 mmol) hydrazinhydrat ble rørt i 16 timer ved en badtemperatur på 90 °C. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble tilsatt etylenglykol
 10 monoetyler og konsentrert i vakuem. Denne prosedyren ble gjentatt en gang. Produktet ble deretter kromatografert på kieselgel 60 (elueringsmiddel: acetonitril/vann 8:2).

Utbytte: 0.8 g (69 % av teoretisk)

15 GC-MS (Fremgangsmåte 14): $R_t = 5.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 151$ $[M+H]^+$;

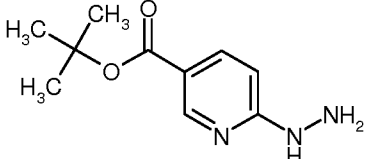
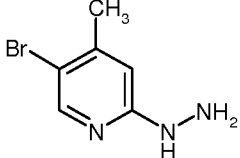
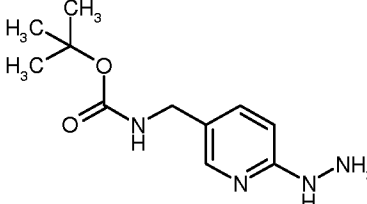
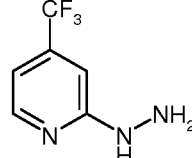
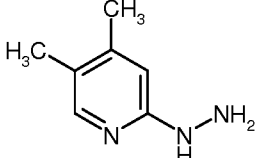
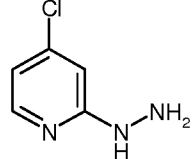
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.33$ (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.85 (br. s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H).

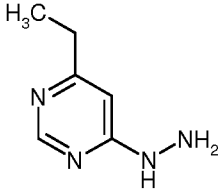
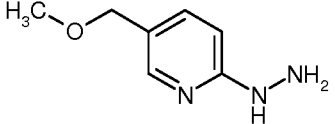
20 På analog måte ble følgende forbindelser utført i henhold til tabell 1 fra det angitte eduktet fremstilt i henhold til følgende fremgangsmåte:

Det ble anvendt hydrazinhydrat eller en 1 M oppløsning av hydrazine i THF.

Omsetningen kan også følges i en enkel modus mikrobølgenreaktor (CEM Explorer eller
 25 Emrys Optimizer), typisk i etanol eller THF ved 150 °C iløpet av et tidsrom på ca 15 min til 4 timer. Rensing fulgte beskrivelsen ved fremstilling av eksempel 9A eller på vanlig måte for eksempel gjennom vasking av det utfelte faste stoffet med vann og rekrystallisering fra eddiksyreetyler eller røring med eddiksyreetyler eller petroleter. Overskudd hydrazinhydrat kan også fjernes ved å ta opp råproduktet for
 30 eksempel i eddiksyreetyler og vaske med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning.

5 **Tabell 1**

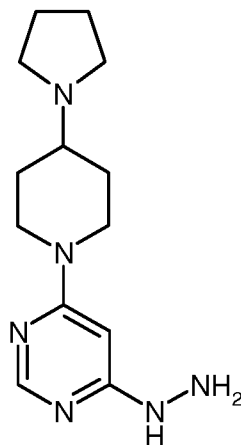
Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ GC-MS (fremgangsm åte)	¹ H-NMR (400 MHz)
22A		6-klor- nikotinsyre tert-butylester [19A] 93 %	m/z = 210; R _t = 2.28 min (1)	(DMSO-d ₆): δ = 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).
23A		5-bromo-2- klor-4-pikolin [5A] 67 %	m/z = 202; R _t = 0.86 min (8)	(DMSO-d ₆): δ = 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 2.22 (s, 3H).
24A		15A [19A] 37 %	m/z = 239; R _t = 1.00 min (8)	
25A		2-klor- 4- (trifluormetyl) pyridin [19A] 91 %	m/z = 178; R _t = 0.27 min (10)	(CDCl ₃): δ = 8.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 3.75 (br. s, 2H).
26A		14A [19A] 65 %	m/z = 138; R _t = 0.75 min (8)	(CDCl ₃): δ = 7.86 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
27A		2,4-diklor- pyridin [19A] 47 %	m/z = 144; R _t = 0.23 min (8)	

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ GC-MS (fremgangsm åte)	¹ H-NMR (400 MHz)
<u>28A</u>		4-klor-6-etyl- pyrimidin [US 5,468,751] [19A]	m/z = 139; R _t = 4.94 min (14)	
<u>29A</u>		<u>13A</u> [19A] 45 %	m/z = 154; R _t = 0.20 min (6)	(CDCl ₃): δ = 8.08 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.35 (s, 3H).

5

Eksempel 30A

4-Hydrazino-6-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin



10

En blanding av 2.0 g (13.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 7A og 4.3 g (27.7 mmol) 4-pyrrolidin-1-ylpyridin i 20 ml vann ble ved 100 °C rørt i 16 timer. Det utfelte faste stoffet ble filtrert fra, deretter vasket med etanol og deretter med dietyleter og tørket i vakeum.

15

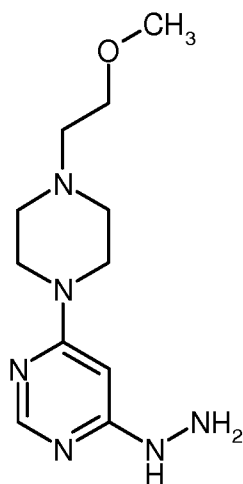
5 Utbytte: 3.0 g (82 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 263$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.92$ (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 2H).

Eksempel 31A

15 4-Hydrazino-6-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin



En blanding av 1.0 g (6.9 mmol) av forbindelsen fra eksempel 7A og 1.1 g (7.6 mmol)
 20 1-(2-metoksyetyl)piperazin i 10 ml vann ble rørt ved 100 °C i 2 timer. Deretter ble 0.9 g (6.2 mmol) 1-(2-metoksyetyl)piperazin tilsatt og reaksjonsblandingen ble ytterligere rørt ved 100 °C i 16 timer. Deretter ble blandingen konsentrert i vakuem, og produktet ble rørt i acetonitril. Det utfelte faste stoffet ble filtrert fra, deretter vasket med etanol og deretter med dietyler og tørket i vakuem.

25

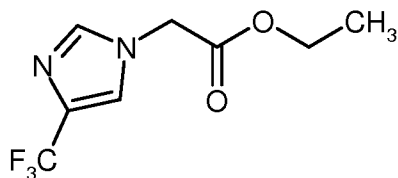
Utbytte: 0.8 g (42 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 253$ $[M+H]^+$;

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.93$ (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 4H).

5 **Eksempel 32A**

[4-(Trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]eddiksyreetyler



10

2.0 g (14.7 mmol) 4-(trifluormetyl)-1H-imidazole ble tilsatt til 5.5 ml (4.7 g, 14.7 mmol) 21 % natriummetylløsning i etanol og tilsatt 1.8 ml (2.7 g, 16.2 mmol) bromeddiksyreetyler. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. For opparbeiding ble det utfelte faste stoffet filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med
 15 etanol og filtratet konsentrert i vakeum. Produktet ble tilsatt i isopropyleter, filtrert en gang til, filtratet ble konsentrert ytterligere på rotasjonsfordamper og produktet ble tørket i vakeum. Produktet ble oppnådd som 9:1 blanding av begge regioisomerene og ble som sådan omsatt videre.

20 Utbytte: 3.3 g (95 % av teoretisk)

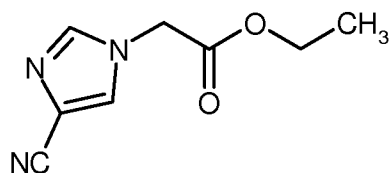
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 1.75 \text{ min} + 1.80 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 223 [M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.93 \text{ (s, 1H)}$, 7.82 (s, 1H) , 5.04 (s, 2H) , $[5.07 \text{ (s, 2H)}]$, 4.18 (q, 2H) , $[4.12 \text{ (q, 2H)}]$, 1.22 (t, 3H) , $[1.19 \text{ (t, 3H)}]$.

Eksempel 33A

30

[4-Cyano-1H-imidazol-1-yl]eddiksyreetyler



- 5 3.3 g (35.3 mmol) 1H-imidazol-4-karbonitril [Matthews et al., J. Org. Chem. 1986, 51, 3228-3231] ble tilsatt til 13.2 ml (11.5 g, 35.3 mmol) 21 % natriummetylløsning i etanol og tilsatt 4.3 ml (6.5 g, 38.9 mmol) etylbromeddiksyreetyler. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. For opparbeiding ble det utfelte faste stoffet filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med etanol og filtratet konsentrert i vakeum. Produktet
10 ble tilsatt isopropyleter, filtrert en gang til, filtratet ble igjen konsentrert med rotasjonsfordamper og produktet ble tørket i vakeum.

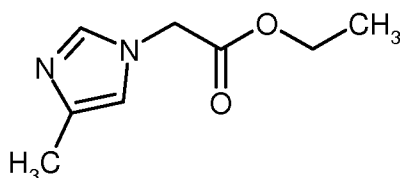
Utbytte: 3.8 g (60 % av teoretisk)

- 15 LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 180$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.12$ (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

20 **Eksempel 34A**

(4-Metyl-1H-imidazol-1-yl)eddiksyreetyler



25

- 4.4 g (53.6 mmol) 4-metyl-1H-imidazol ble tilsatt til 20.0 ml (17.4 g, 53.6 mmol) 21 % natriummetylatløsning i etanol og tilsatt 6.5 ml (9.8 g, 58.9 mmol) bromeddiksyre etylester. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. For opparbeiding ble det utfelte faste stoffet frafiltrert, det filtrerte produktet vasket med etanol og filtratet
30 konsentrert i vakeum. Produktet ble søylekromatografisk rensset på silikagel (elueringsmiddel: acetonitril/vann 9:1). Produktet forelå som en 3:2 blanding av begge regioisomerene og ble omsatt slik det forelå.

Utbytte: 1.8 g (20 % av teoretisk)

35

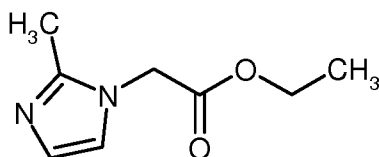
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 169$ $[M+H]^+$;

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.48 (s, 1H), [7.52 (s, 1H)], 6.82 (s, 1H), [6.64 (s, 1H)], 4.86 (s, 2H), [4.88 (s, 2H)], 4.22-4.11 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), [2.06 (s, 3H)], 1.25-1.19 (m, 3H).

Eksempel 35A

10

2-Metyl-1H-imidazol-1-yl)eddiksyreetyler



- 2.0 g (24.4 mmol) 2-metyl-1H-imidazol ble tilsatt til 9.1 ml (7.9 g, 24.4 mmol) 21 % natriumetylacetatløsning i etanol og tilsatt 2.9 ml (4.5 g, 26.8 mmol) bromeddiksyreetyler. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. For opparbeiding ble det utfelte faste stoffet filtrert, filtreringsproduktet vasket med etanol og filtratet ble konsentrert i vakeum. Produktet ble rørt i diisopropyleter, filtrert igjen og filtratet ble igjen konsentrert i vakeum.

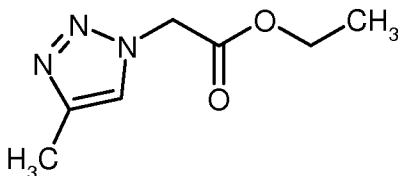
Utbytte: 2.9 g (70 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): R_t = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 169 [M+H]⁺.

25

Eksempel 36A

(4-Metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)eddiksyreetyler



30

- 2.0 g (14.2 mmol) (4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)eddiksyre ble løst i 30 ml etanol og tilsatt 10 dråper svovelsyre. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 16 timer. For opparbeiding ble blandingen konsentrert i vakeum, produktet ble tilsatt eddiksyreetyler og suspensjonen ble vasket med halvkonsentrert

35

- 5 natriumhydrogenkarbonatløsning. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, løsemiddelet ble fullstendig fjernet på rotasjonsfordamper og det faste stoffet ble tørket i vakeum.

Utbytte: 1.5 g (61 % av teoretisk)

10

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.33$ min; MS (ESIpos): $m/z = 170$ $[M+H]^+$;

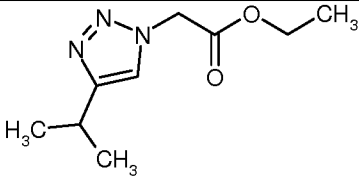
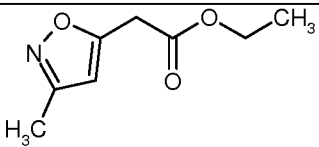
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.82$ (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

15

De i tabell 2 oppførte forbindelsene ble fra det angitte eduktet fremstilt analogt med eksempel 36A:

Tabell 2

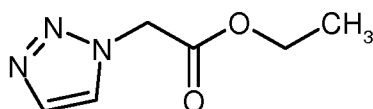
20

Eks.nr.	Struktur	Edukt; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS (fremgangs måte)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
37A		(4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)- eddiksyre 100 %	$m/z = 198$; $R_t = 1.68$ min (4)	$\delta = 7.84$ (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 9H).
38A		(3-metyl- isoksazol-5- yl)eddiksyre 80 %	$m/z = 170$; $R_t = 2.70$ min (1)	$\delta = 6.28$ (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

Eksempel 39A

2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)eddiksyreetyler

25



5

129.2 g (5.6 mol) natrium ble langsomt tilsatt til 4.0 liter etanol. Deretter ble 400.0 g (5.6 mol) 1,2,3-1H-triazol tilsatt såvel som 623 ml (938.2 g, 5.6 mol) brom eddiksyreetyler ved 20-25 °C indre temperatur som ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved RT i 48 timer. Det utfelte faste stoffet ble frafiltrert, etanolen ble fjernet i vakeum og filtrert en gang til. Produktet ble tatt opp i eddiksyreetyler, filtrert, konsentrert i vakeum på nytt og renset ved destillasjon på en 30 cm kolonne. Produktet ble oppnådd ved en badtemperatur på 140 °C, en hodetemperatur på 60-115 °C og et trykk på 1 mbar.

15 Utbytte: 440.0 g (50 % av teoretisk)

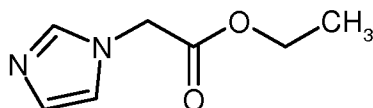
HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 1.58$ min;

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 156$ $[M+H]^+$.

20

Eksempel 40A

1H-Imidazol-1-yleddiksyreetyler



25

118.2 g (5.1 mol) natrium ble langsomt tilsatt til 2.5 liter etanol. Deretter ble 350.0 g (5.1 mol) imidazol tilsatt såvel som 570 ml (858.6 g, 5.1 mol) brom eddiksyreetyler ved 20-25 °C indre temperatur tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved RT i 24 timer. Det utfelte faste stoffet ble frafiltrert, etanolen ble fjernet i vakeum og blandingen filtrert en gang til. Produktet ble renset med søylekromatografi på silikagel (elueringsmiddel: eddiksyreetyler).

30

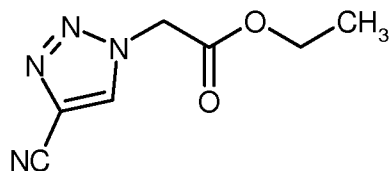
Utbytte: 639.0 g (81 % av teoretisk)

35

GC-MS (Fremgangsmåte 14): $R_t = 4.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 155$ $[M+H]^+$.

5 **Eksempel 41A**

(4-Cyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)eddiksyreetyler



10

4.1 g (31.9 mmol) azidoeddiksyreetyler og 2.8 g (31.9 mmol) 2-klorakrylsyrenitril ble rørt i 32 ml vann ved en badtemperatur på 80 °C i 16 timer. Etter avkjøling til RT ble løsningen gjort sur med 1 N saltsyre og ekstrahert med eddiksyreetyler. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakeum. Produktet ble tilsatt 50 ml etanol og 10 dråper konsentrert svovelsyre og rørt i 16 timer under tilbakeløp. For opparbeiding ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakeum, produktet ble tilsatt eddiksyreetyler, suspensjonen ble vasket med halvkonsentrert natriumhydrogenkarbonatløsning og den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat. Løsemiddelet ble fullstendig fjernet på rotasjonsfordamper, og det faste stoffet ble tørket i vakeum.

20

Utbytte: 1.5 g (25 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 181$ $[M+H]^+$;

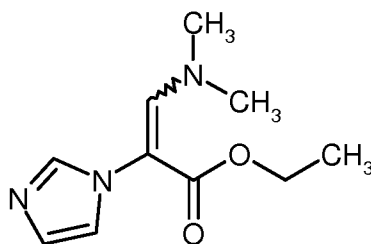
25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.06$ (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

Eksempel 42A

30

3-(Dimetylamino)-2-(1H-imidazol-1-yl)akrylsyreetyler



5

38.0 g (244.9 mmol) av forbindelsen fra eksempel 39A ble rørt i 126 ml (108.1 g, 734.7 mmol) dimetylformamid-dietylacetal ved en badtemperatur ved 90 °C i 16 timer. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert i vakeum, rørt med diisopropylpeter, det faste stoffet ble filtrert fra og dette ble deretter vasket med diisopropyleter.

10

Utbytte: 49.0 g (95 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 4): $R_t = 2.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 211$ $[M+H]^+$;

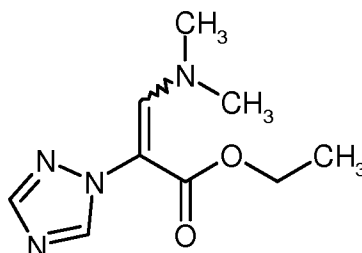
15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.52$ (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.63 (br. s, 6H), 1.12 (t, 3H).

Eksempel 43A

20

3-(Dimetylamino)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)akrylsyreetyler



25

1.9 g (9.8 mmol) [1,2,4]-triazol-1-yleddiksyreetyler [Ainsworth et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621-623] og 3.6 ml (2.9 g, 19.6 mmol) dimetylformamid-dietylacetal ble rørt ved en badtemperatur ved 100 °C i 12 timer. For opparbeiding ble den avkjølte reaksjonsløsningen konsentrert på rotasjonsfordamper, og produktet ble tørket i vakeum.

30

Utbytte: 2.3 g (90 % renhet, 100 % av teoretisk)

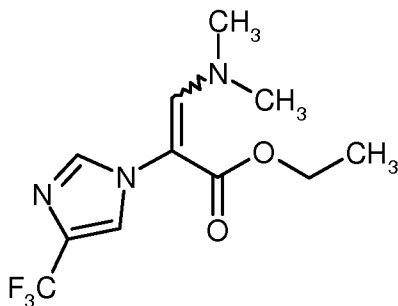
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 211$ $[M+H]^+$;

35

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.04 (br. s, 3H), 2.25 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H).

5 **Eksempel 44A**

3-(Dimetylamino)-2-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]akrylsyreetyler



10

38.0 g (170.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 32A og 58.5 ml (50.3 g, 341.6 mmol) dimetylformamid-dietylacetal ble rørt ved en badtemperatur ved 100 °C i 16 timer. For opparbeiding ble den avkjølte reaksjonsløsningen konsentrert med rotasjonsfordamper, og produktet ble tørket i vakeum.

15

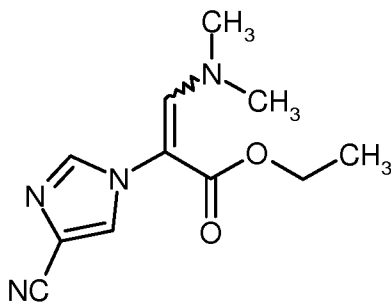
Utbytte: 49.5 g (97 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 278$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.81$ (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.68 (br. s, 6H), 1.13 (t, 3H).

Eksempel 45A

25 3-(Dimetylamino)-2-[4-cyano-1H-imidazol-1-yl]akrylsyreetyler



5 3.8 g (21.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 33A og 7.4 ml (6.3 g, 42.8 mmol) dimetylformamid-dietylacetal ble rørt ved en badtemperatur på 100 °C i 16 timer. For opparbeiding ble den avkjølte reaksjonsløsningen konsentrert med rotasjonsfordamper, og produktet ble tørket i vakeum.

10 Utbytte: 5.0 g (73 % renhet, 73 % av teoretisk)

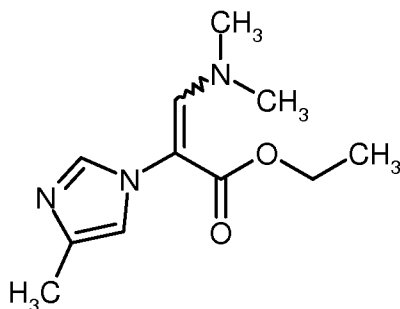
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 235$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.13$ (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.69 (br. s, 6H), 1.12 (t, 3H).

Eksempel 46A

3-(Dimetylamino)-2-[4-metyl-1H-imidazol-1-yl]akrylsyreetyler

20



310 mg (1.5 mmol, 80 % renhet) av forbindelsen fra eksempel 34A og 0.5 ml (434 mg, 3.0 mmol) dimetylformamid-dietylacetal røres ved en badtemperatur på 100 °C i 16 timer. For opparbeiding ble den avkjølte reaksjonsløsningen konsentrert med rotasjonsfordamper, og produktet ble tørket i vakeum. Produktet forelå som 3:2 blanding av begge regioisomerene og ble omsatt videre slik de var.

Utbytte: 329 mg (99 % av teoretisk)

30

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 224$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.50$ (s, 1H), [7.58 (s, 1H)], 7.32 (d, 1H), [7.38 (d, 1H)], 6.73 (s, 1H), [6.66 (s, 1H)], 4.04-3.98 (m, 2H), 2.64 (br. s, 6H), 2.08 (s, 3H), [1.97 (s, 3H)], 1.12 (t, 3H).

35

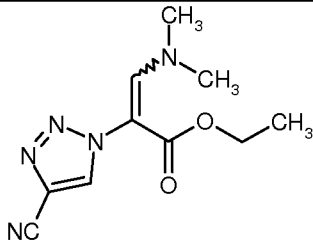
5

De i tabell 3 oppførte forbindelsene ble fra det angitte edduktet og dietylformamididietylacetat fremstilt analogt med eksempel 43A:

Tabell 3

10

Eks.nr.	Struktur	Edukt; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] +; LC-MS (fremgangsm åte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
47A		36A	m/z = 225; R _t = 2.59 min (1)	δ = 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.05 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).
48A		37A	m/z = 253; R _t = 3.00 min (1)	δ = 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.08 (br. s, 3H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.13 (t, 3H).
49A		35A	m/z = 224; R _t = 2.03 min (1)	
50A		38A 75 %	m/z = 225; R _t = 2.91 min (1)	δ = 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.81 (br. s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

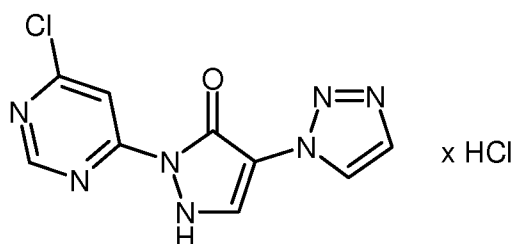
Eks.nr.	Struktur	Edukt; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] +; LC-MS (fremgangsm åte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
51A		41A	m/z = 236; R _t = 1.34 min (8)	δ = 9.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.15 (br. s, 3H), 2.18 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3h).

5

Eksempel 52A

2-(6-Klorpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

10 hydroklorid



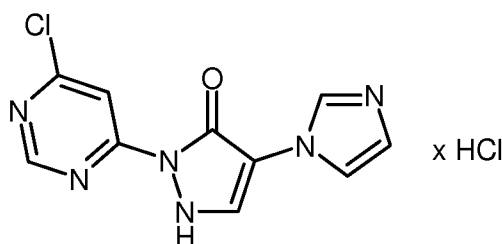
10.0 g (47.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 8.3 g (57.1 mmol) av
 15 forbindelsen fra eksempel 7A ble tilsatt til 100 ml etanol og tilsatt 1.5 ml (2.2 g, 19.0
 mmol) TFA. Blandingen ble rørt i 12 timer under reflux. Deretter ble det til den
 avkjølte reaksjonsblandingen tilsatt 4 M oppløsning av saltsyre i dioksan i overskudd,
 blandingen ble rørt i 1 time, de utfelte krystallene ble filtrert fra og filtreringsproduktet
 ble vasket med dioksan og etanol. Det således oppnådde mellomproduktet ble løst i 150
 20 ml etanol, tilsatt 50 ml av en 25 % metanolisk natriummetylatløsning og rørt ved RT i 2
 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen bragt til pH 5 med 1 N saltsyre, ytterligere rørt i
 2 timer ved RT, det faste stoffet ble filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med
 etanol og produktet ble tørket i vakuem.

25 Utbytte: 7.0 g (49 % av teoretisk)

5 LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Eksempel 53A

2-(6-Klorpyrimidin-4-yl)-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
10 hydroklorid



10.0 g (47.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A og 8.3 g (57.3 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 7A ble tilsatt til 100 ml etanol og tilsatt 1.5 ml (2.2 g, 19.0
15 mmol) TFA. Blandingen ble rørt under reflux i 12 timer. De utfelte krystallene ble
filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med metanol og mellomproduktet ble tørket
over natten i vakuem. Denne blandingen ble deretter suspendert i 20 ml metanol, tilsatt
100 ml av en 4 M løsning av saltsyre i dioksan og deretter rørt i 1 time ved RT. Det faste
stoffet ble filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med dioksan, eddiksyreetyler og
20 isopropyleter og produktet ble tørket i vakuem.

Utbytte: 4.6 g (32 % av teoretisk)

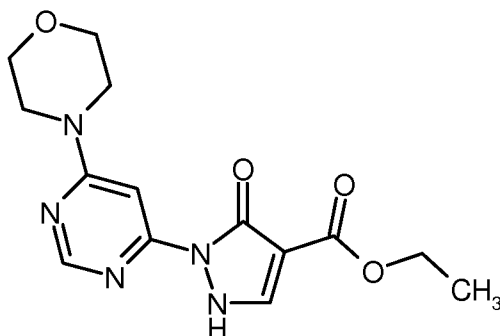
HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 2.81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 263$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.46$ (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H).

Eksempel 54A

30 2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol 4-etyler

67



5

1.4 g (10.0 mmol) kaliumkarbonat ble løst i 50 ml vann. Deretter ble det tilsatt 2.0 g (10.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A og deretter 2.2 g (10.0 mmol) etoksymetylen malonsyredietyler og blandingen ble deretter rørt ved 100 °C i 2 timer.

10 Blandingen ble avkjølt til RT, og det faste stoffet ble filtrert fra, vasket to ganger med vann og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 2.4 g (75 % av teoretisk)

15 LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+$;

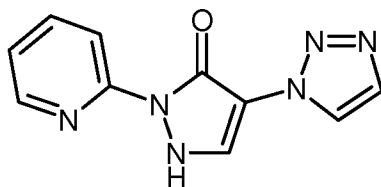
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.30$ (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 1.18 (t, 3H).

20 Fremstillingseksempler

Eksempel 1

2-Pyridin-2-yl-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

25



250 mg (1.19 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 108 mg (0.99 mmol) 2-hydrazinopyridin og 23 mg (99 μmol) kamfor-10-sulfonsyre ble løst i 5 ml vannfri

30 etanol og varmet opp over natten ved tilbakeløp. Det ble på nytt tilsatt 4 ganger 108 mg (0.99 mmol) 2-hydrazinopyridin og blandingen ble ytterligere varmet opp til reflux, til

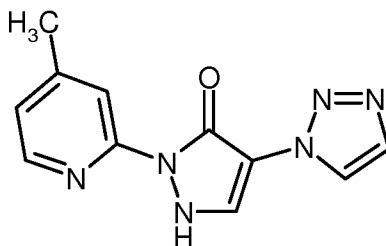
5 omsetting av forbindelsen i eksempel 3A var fullstendig. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen konsentrert og behandlet flere ganger med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % kons. saltsyre) og det ble oppnådd 6 mg (2 % av teoretisk) av tittelforbindelsen.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H).

LC-MS (Fremgangsmåte 2): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Eksempel 2**

2-(4-Metylpyridin-2-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



20

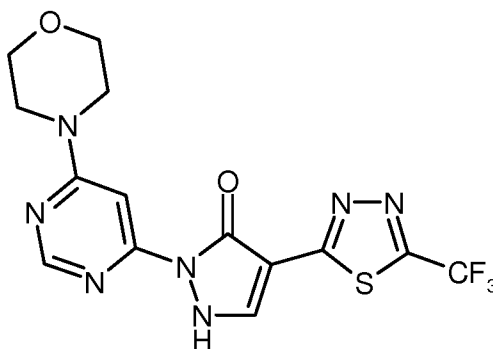
250 mg (1.19 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 122 mg (0.99 mmol) av forbindelsen fra eksempel 1A og 23 mg (99 μmol) kamfor-10-sulfonsyre ble løst i 5 ml vannfri etanol og varmet opp med reflux iløpet av natten. Blandingen ble deretter avkjølt og renses med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient) og deretter flashkromatografi på silikagel (elueringsmiddel: diklormetan/metanolgradient). Ny rensing ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient) ga til slutt 21 mg (9 % av teoretisk) av tittelforbindelsen.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

LC-MS (Fremgangsmåte 4): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Eksempel 3**

2-(6-Morfolin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-4-[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

2.43 g (8.62 mmol) av forbindelsen fra eksempel 2A, 1.53 g av forbindelsen fra eksempel 16A og 182 mg (784 μ mol) kamfor-10-sulfonsyre ble løst i 35 ml vannfri metanol og rørt over natten med tilbakesløp. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert, produktet ble på nytt tatt opp i 325 ml metanol, 0.5 ml (8.62 mmol) av en 25 %
 15 metanolisk natriummetylatløsning ble tilsatt og blandingen ble varmet opp videre over natten med tilbakesløp. Etter avkjøling ble det oppnådde presipitatet behandlet med sug, vasket med dietyler og suspendert i litt vann, tilsatt et overskudd av 1 M saltsyre og suspensjonen ble igjen konsentrert. Produktet ble vasket med vann og etyler og tørket. Det ble oppnådd 1.34 g (43 % av teoretisk) av tittelforbindelsen.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 8H).

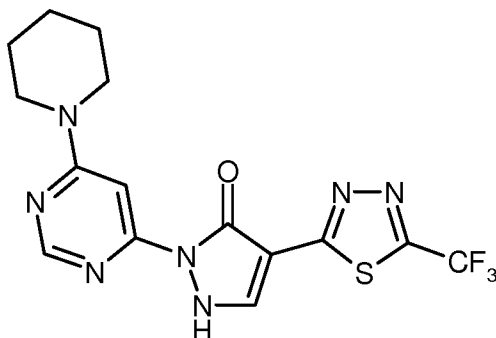
LC-MS (Fremgangsmåte 4): R_t = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Eksempel 4

2-(6-Piperidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

30



5

240 mg (854 μmol) av forbindelsen fra eksempel 2A, 150 mg (776 μmol) av forbindelsen fra eksempel 8A og 18 mg (78 μmol) kamfor-10-sulfonsyre ble løst i 3 ml vannfri etanol og varmet opp over natten under tilbakesløp. Etter avkjøling ble det tilsatt
 10 64 mg (931 μmol) natriumetylat og blandingen ble rørt videre over natten ved RT. Det oppnådde produktet ble behandlet med sug, vasket med etanol og dietyleter og tørket. Filtratet ble konsentrert og produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient). De begge således oppnådde mellomproduktfraksjonene ble suspendert sammen i 5 ml metanol, tilsatt 15 mg (278
 15 μmol) natriumetylat og varmet opp over natten med tilbakesløp. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient) og det ble oppnådd 26 mg (8 % av teoretisk) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.63-3.58
 20 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 6H).

LC-MS (Fremgangsmåte 3): R_t = 2.23 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

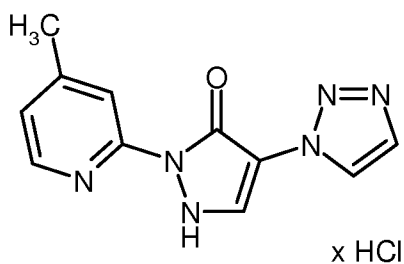
De i tabell 4 angitte forbindelsene ble fremstilt med de angjeldende edduktene analogt
 25 med eksempel 4:

5 **Tabell 4**

Eks.nr.	Struktur	Edukt; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (meth.)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
1		2A; 33 %	m/z = 314; 1.60 min (4)	δ = 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H).
2		2A, 1A; 36 %	m/z = 328; 1.71 min (4)	δ = 8.21 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).

Eksempel 7

- 10 2-(4-Metylpyridin-2-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



- 3.7 g (17.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 2.6 g (21.1 mmol) av
 15 forbindelsen fra eksempel 1A ble løst i 100 ml vannfri etanol og tilsatt 0.7 ml (1.0 g, 8.8
 mmol) TFA. Blandingen ble rørt ved en badtemperatur på 100 °C i 16 timer. Blandingen
 ble deretter avkjølt til RT og konsentrert i vakuem. Produktet ble løst i 35 ml acetonitril
 og tilsatt ved romtemperatur 9 ml (35.2 mmol) av en 4 N oppløsning av saltsyre i
 dioksan. Utfellingen ble skilt fra og vasket med 35 ml acetonitril. Det faste stoffet ble
 20 vaket med diisopropyleter, og deretter varmet opp til 40 °C i 10 ml metanol, tilsatt 10 ml
 eddiksyreetyler, frafiltrert og vasket med 5 ml av en 1:1 blanding av metanol og
 eddiksyreetyler så vel som 2 ml eddiksyreetyler.

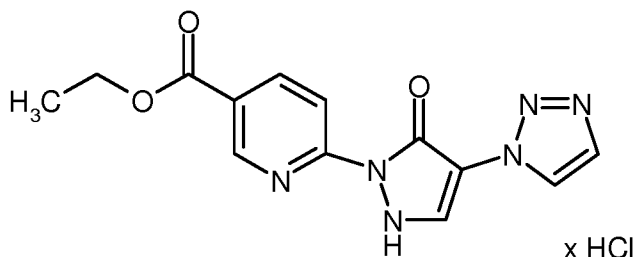
5 Utbytte: 2.0 g (40 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 2): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 243$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.42\text{--}8.40$ (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09
10 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

Eksempel 8

6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]nikotinsyre etylester
15 hydroklorid



227 mg (1.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 245 mg (1.1 mmol) 6-
20 hydrazinonikotinsyre etylester [for fremstilling se WO 2006/114213] og 50 mg
(0.2 mmol) kamfor-10-sulfonsyre ble rørt i 6 ml etanol i 3 timer ved tilbakesløp. Den
avkjølte reaksjonsblanding ble deretter ytterligere tilsatt 490 mg (2.2 mmol) 6-
hydrazinonikotinsyre etylester og 37 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre og rørt i en dag
med koking. Etter opparbeiding ble reaksjonsblanding konsentrert i vakeum, og
25 produktet ble kromatografert med preparativ HPLC (fremgangsmåte 12). Det oppnådde
lyofiliserte trifluoracetatsaltet fra HPLC-separasjon ble tilsatt 4 ml av en 4 N oppløsning
av saltsyredioksan, suspensjonen ble delvis konsentrert, det faste stoffet filtrert fra,
filtreringsproduktet ble vasket med dietyler og produktet ble tørket i vakeum.

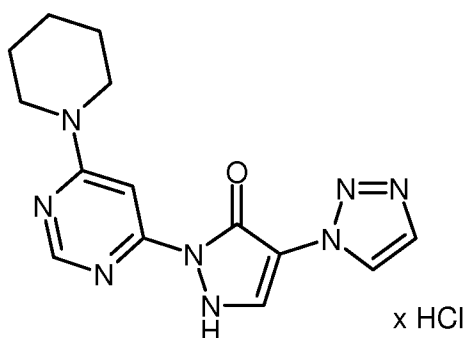
30 Utbytte: 139 mg (38 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.00$ (s, 1H), 8.60–8.57 (m, 1H), 8.53–8.46 (m,
35 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

5 **Eksempel 9**

2-(6-Piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

400 mg (1.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 338 mg (1.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 8A og 60 mg (0.4 mmol) p-toluensulfonsyre ble tilsatt til en blanding av 2 ml THF og 2 ml etanol, og omsatt i en time ved 140°C i en enkelmodus mikrobølgeraktor (Emrys Optimizer). Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakeum, og produktet ble tilsatt 2 ml av en 4 N oppløsning av saltsyredioksan, dietyleter og acetonitril. Det utfelte presipitatet ble filtrert fra, og kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann). Det således oppnådde lyofiliserte formiatsaltet ble tilsatt 4 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, suspensjonen ble delvis konsentrert, det faste stoffet frafiltrert, filtreringsproduktet ble vasket med dietyleter og produktet ble tørket i vakeum.

20

Utbytte: 75 mg (12 % av teoretisk)

25

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$;

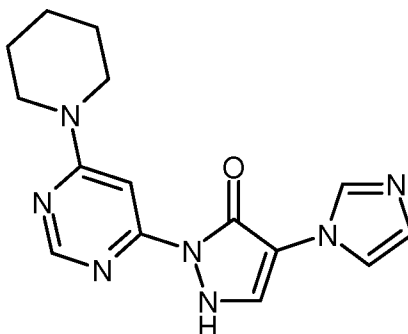
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

30

Referanse eksempel 10

4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

74



5

5.5 g (26.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A og 6.1 g (31.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 8A ble løst i 55 ml eddiksyreetyler og tilsatt 1.2 g (10.5 mmol) p-toluensulfonsyre. Blandingen ble varmet ved tilbakeløp i 16 timer og rørt ved
 10 denne temperaturen. Etter avkjøling til RT ble presipitatet frafiltrert og vasket med eddiksyreetyler. Det faste stoffet ble løst i 50 ml vann, og bragt til pH 7 med 1 N saltsyre. Presipitatet ble frafiltrert, vasket med vann og diisopropyleter og til slutt tørket over fosforpentoksid.

15 Utbytte: 7.8 g (95 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 312$ $[M+H]^+$;

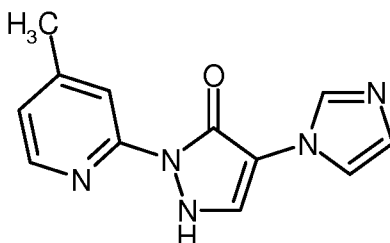
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.42$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.52 (m, 6H).

20

Referanse eksempel 11

4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-(4-metylpyridin-2-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

25



200 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A og 118 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 1A ble løst i 2 ml etanol og tilsatt 44 mg (0.2 mmol) kamfor-
 30 10-sulfonsyre. Blanding ble varmet opp ved tilbakeløp i 16 timer, og deretter

- 5 konsentrert og produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann).

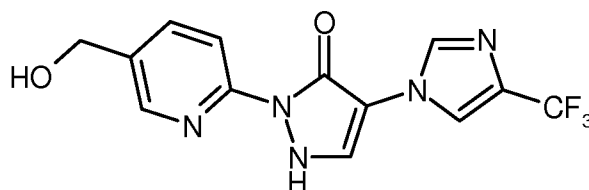
Utbytte: 4 mg (2 % av teoretisk)

- 10 LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 1.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 242$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.34$ (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

15 **Referanse eksempel 12**

2-[5-(Hydroksymetyl)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



20

- 1.0 g (3.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A og 502 mg (3.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4A ble løst i 1 ml eddik og rørt ved RT i 16 timer. Deretter ble ytterligere 200 mg (1.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4A tilsatt, og
- 25 blandingen ble ytterligere rørt i 20 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble tatt opp i 5 ml eddiksyreetyler og ble fortynnet med vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og bragt til pH 7. Vannfasen ble konsentrert i vakuem, produktet ble tilsatt 1.5 ml (4.0 mmol) 21 % vandig etanolisk natriumetylaløsning og rørt ved RT i 4 timer. Presipitatet ble filtrert fra og vasket med etanol.

30

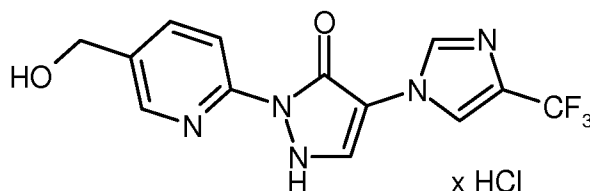
Utbytte: 111 mg (9 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 4): $R_t = 1.70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$;

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.44$ (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.58 (d, 2H).

5 **Referanse eksempel 13**

2-[5-(Hydroksymetyl)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

7.5 g (27.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A og 3.9 g (27.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4A ble løst i 50 ml etanol, tilsatt 1.3 g (5.4 mmol) kamfor-10-sulfonsyre og rørt ved RT i 16 timer. Videre ble 1.5 g (5.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A og 0.8 g (5.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4A løst i 10 ml etanol, 0.2 g (1.1 mmol) p-toluensulfonsyre og rørt i 16 timer ved RT. Begge blandningene ble deretter forent, konsentrert i vakeum og renset søylekromatografisk på silikagel (elueringsmiddel: acetonitril/vann 4:1). Etter fjerning av løsemidlene ble det faste stoffet tilsatt 2 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan, konsentrert i vakeum og produktet ble tørket.

15

20

Utbytte: 1.5 g (14 % av teoretisk)

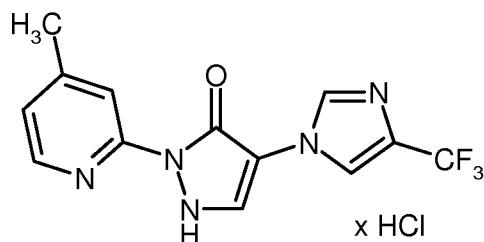
HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 3.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.43$ (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 4.57 (d, 2H).

30 **Referanse eksempel 14**

2-(4-Metylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



5

4.1 g (13.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A, 1.9 g (15.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 1A og 0.5 g (2.7 mmol) p-toluensulfonsyre ble omsatt i en blanding av 8 ml THF og 12 ml etanol i 1 time ved 160°C i en enkelmodusmikrobølgenreaktor (Emrys Optimizer). Etter fjerning av de flyktige bestanddelene i vakuem ble produktet tilsatt eddiksyreetyler og vann. Den separerte organiske fasen ble vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat og tørkemiddelet ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert i vakuem og råproduktet ble kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (fremgangsmåte 15). Det oppnådde lyofilisatet ble tilsatt 5 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan, delvis konsentrert i vakuem, suspensjonen ble rør i acetonitril og dietyler, krystallene frafiltrert, presipitatet vasket med pentan og produktet tørket i vakuem.

20

Utbytte: 0.4 g (9 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 3.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 310$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.37$ (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 2.44 (s, 3H).

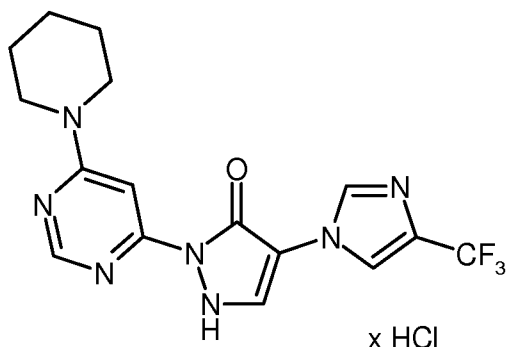
25

Referanse eksempel 15

2-(6-Piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid

30

78



5

200 mg (0.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A, 139 mg (0.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 8A og 24 mg (0.1 mmol) p-toluensulfosyre ble omsatt i 3 ml THF i en time ved 160°C i en enkelmodus mikrobølgeapparat (Emrys Optimizer).

- 10 Etter fjerning av de flyktige bestanddelene i vakuem ble produktet kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (RP-18 kolonne; eluent: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann). Den konsentrerte produktfraksjonen ble tilsatt 2 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan og dietyleter, de utfelte krystallene filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med dietyleter og produktet ble tørket i vakuem.

15

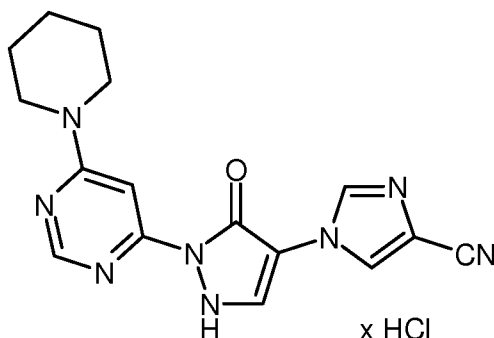
Utbytte: 72 mg (24 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 3.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 380$ $[M+H]^+$;

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

Referanse eksempel 16

- 25 1-[3-Oks-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-imidazole-4-karbonitril hydroklorid



5 200 mg (0.9 mmol) av forbindelsen fra eksempel 45A og 165 mg (0.9 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 8A ble løst i 2 ml etanol og 29 mg (0.2 mmol) p-
toluensulfonsyre. Blandingen ble rørt ved 90 °C i 48 timer. Etter avkjøling til RT ble
reaksjonsblandingen konsentrert og produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18
10 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre).
Den konsentrerte produktfraksjonen ble tilsatt et overskudd av en 4 N løsning av
saltsyre i dioksan og dietyler, de utfelte krystallene frafiltrert, presipitatet ble vasket
med dietyler og produktet ble tørket i vakeum.

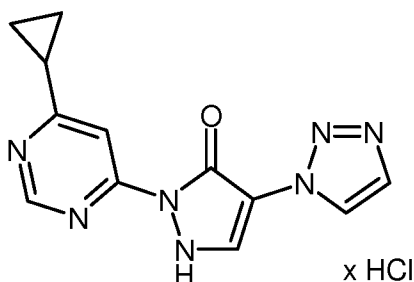
15 Utbytte: 18 mg (6 % av teoretisk)

HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 3.64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 337$ $[M+H]^+$;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49$ (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s,
20 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 6H).

Refernase eksempel 17

25 2-(6-Cyklopropylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-
one hydroklorid



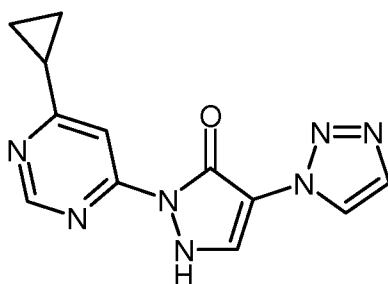
- 5 280 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 200 mg (1.3 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 37A ble løst i 2 ml etanol og tilsatt 21 μ l (30 g, 0.3 mmol)
TFA. Blandingen ble rørt i 12 timer med tilbakeløp. Etter avkjøling til RT ble
reaksjonsløsningen direkte kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18
kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre).
10 Derved kan tittelforbindelsen (som fri base) i produktfraksjonen. Presipitatet ble filtrert
fra, vasket med dietyler og det ble tilsatt til filtratet et overskudd av en 4 N løsning av
saltsyre i dioksan. Blandingen ble rørt ved RT, det utfelte faste stoffet ble filtrert fra,
filtreringsproduktet ble vasket med dietyler og produktet tørket i vakeum.
- 15 Utbytte: 16 mg (4 % av teoretisk)

HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 3.11$ min;

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90$ (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s,
20 1H), 7.91 (s, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H).

Refernase eksempel 18

- 25 2-(6-Cyklopropylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-
one



- 280 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 200 mg (1.3 mmol) av
30 forbindelsen fra eksempel 37A ble løst i 2 ml etanol og tilsatt 21 μ l (30 g, 0.3 mmol)
TFA. Blandingen ble rørt i 12 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til RT ble
reaksjonsløsningen direkte kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18
kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre).
Derved falt tittelforbindelsen ut av produktfraksjonen. Det faste stoffet ble filtrert fra og
35 tørket i vakeum.

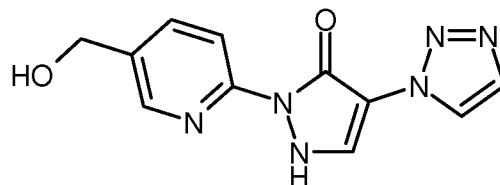
5 Utbytte: 5 mg (1.3 % av teoretisk)

HPLC (Fremgangsmåte 11): $R_t = 3.10$ min;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.89$ (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29
10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H).

Eksempel 19

2-[5-(Hydroksymetyl)pyridin-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-
15 one



15.1 g (71.9 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 10.0 g (71.9 mmol) av
20 forbindelsen fra eksempel 4A ble løst i 375 ml etanol og tilsatt 1.7 g (7.2 mmol)
kamfor-10-sulfonsyre. Blandingen ble varmet opp med tilbakesløp i 16 timer. Etter
avkjøling til RT ble reaksjonsblandingen konsentrert og produktet renset med kieselgel
søylekromatografi (elueringsmiddel: metylenklorid/metanol 9:1, deretter 1:1).
Produktfraksjonen ble konsentrert i vakuem, produktet ble rørt i diisopropyleter, filtrert
25 fra og tørket.

Utbytte: 1.0 g (5 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

30

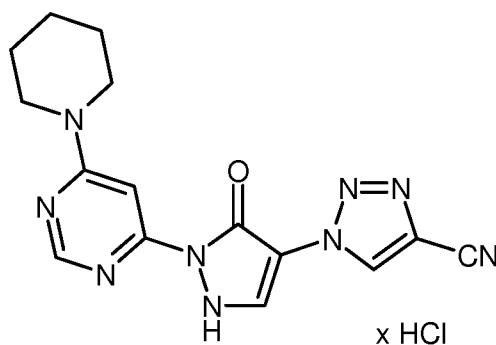
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.46$ (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d,
1H), 8.01 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H).

Eksempel 20

35

1-[3-Okso-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-1,2,3-
triazole-4-karbonitril hydroklorid

5



400 mg (1.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 51A og 328 mg (1.7 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 8A ble løst i 4 ml etanol og tilsatt 59 mg (0.3 mmol) p-
10 toluensulfonsyre. Blandingen ble omsatt i en time i en enkelmodus mikrobølgenreaktor
(Emrys Optimizer) ved 120°C. Etter avkjøling til RT ble reaksjonsblandingen
konsentrert, og produktet ble renset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne;
elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann).
Det herved oppnådde formiatsaltet ble overført ved tilsetning av 0.2 ml av en 4 N
15 oppløsning av saltsyre i dioksan til hydrokloridet.

Utbytte: 4 mg (1 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 338$ $[M+H]^+$;

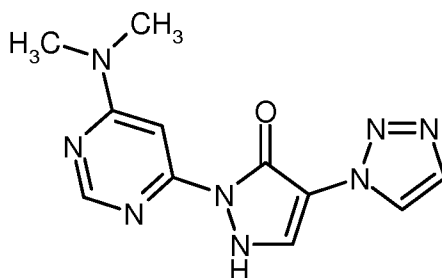
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s,
1H), 7.05 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 4H).

Eksempel 21

25

2-[6-(Dimetylamino)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-
3-one



- 5 3.7 g (16.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 2.4 g av forbindelsen fra eksempel 7A og 0.6 g (3.3 mmol) p-toluensulfonsyre ble omsatt i en blanding av 10 ml etanol og 5 ml THF i en time ved 140°C i en enkelmodus mikrobølgenreaktor (Emrys Optimizer). Det således utfelte presipitatet ble filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med en blanding av etanol og dietyleter, og produktet ble tørket i vakeum.

10

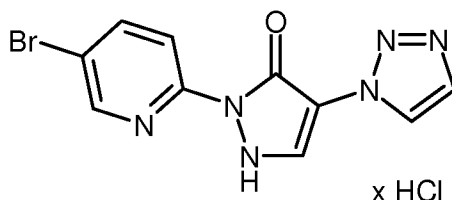
Utbytte: 0.8 g (17 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 273$ $[M+H]^+$;

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.53$ (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.21 (s, 6H).

Eksempel 22

- 20 2-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



- 25 En blanding av 280 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 250 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 10A og 46 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre i 5 ml THF ble omsatt ved 170°C i en enkelmodus mikrobølgenreaktor (Emrys Optimizer). Etter tilsetning av 2 ml maursyre til reaksjonsløsningen ble det utfelte faste stoffet filtrert fra, overført med 3 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, filtrert på nytt, vasket
30 med dietyleter og tørket i vakeum.

Utbytte: 181 mg (40 % av teoretisk)

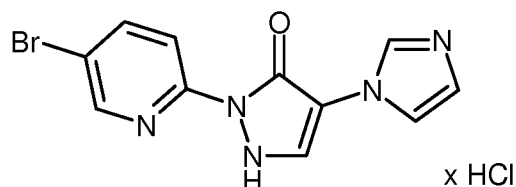
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.50$ min; MS (ESIpos): $m/z = 306$ $[M+H]^+$;

35

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.66$ (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

5 **Referanse eksempel 23**

2-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



En blanding av 278 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A, 250 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 8A og 46 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre i 5 ml THF ble omsatt i 30 minutter ved 170°C i en enkeltmodus mikrobølgenreaktor (Emrys Optimizer). Etter avkjøling til RT ble reaksjonsblandingen konsentrert og produktet ble rensert med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann). Det således oppnådde formiatsaltet ble overført ved tilsetning av 2 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan til hydrokloridet. Produktet ble vasket med dietyleter og tørket i vakeum.

20

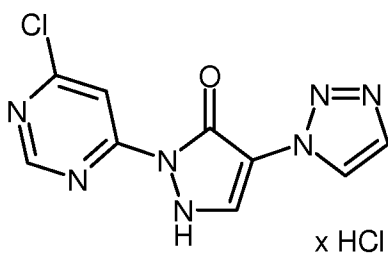
Utbytte: 60 mg (13 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 307$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.49$ (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39-8.25 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

5 **Eksempel 24**

2-(6-Klorpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



10

En blanding 7.3 g (34.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 6.0 g (41.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 7A i 70 ml etanol ble tilsatt til 1.1 ml (1.6 g, 13.8 mmol) TFA, og rørt i 20 timer ved 100 °C. Det presipiterte faste stoffet ble filtrert fra, og filtratet konsentrert i vakeum. Produktet ble suspendert i 100 ml etanol, tilsatt 30 ml 30 % natriummetylatløsning i metanol og rørt i 1.5 timer ved RT. Etter tilsetning av 42 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan (pH = 5-6) ble det faste stoffet filtrert fra etter røring i 30 minutter, deretter ble blandingen vasket med etanol fulgt av dietyleter og tørket i vakeum. En ytterligere rensing fulgte ved gjentatt røring i etanol og acetonitril. Deretter ble 10 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan tilsatt og blandingen ble rørt ved RT i 16 timer. Produktet ble filtrert fra, deretter vasket med acetonitril og dietyleter og tørket i vakeum.

20

Utbytte: 7.9 g (76 % av teoretisk)

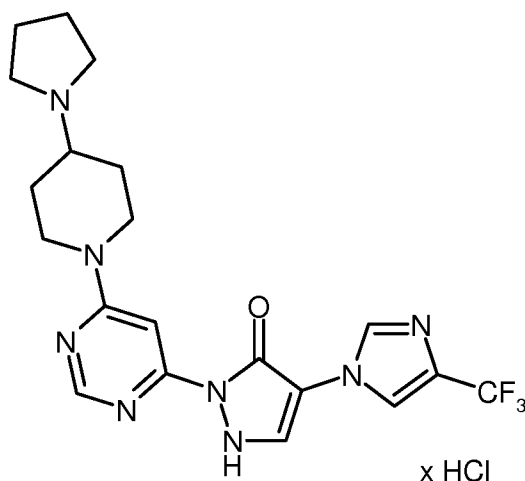
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.97$ (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

5 **Referanse eksempel 25**

2-[6-(4-Pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

En blanding av 683 mg (2.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A og 711 mg (2.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 30A i 10 ml etanol ble tilsatt 76 μ l (112 mg, 1.0 mmol) TFA og blandingen ble rørt ved 100 °C i 16 timer. Etter tilsetning av 10 ml
 15 maursyre ble reaksjonsløsningen rensert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann). Det oppnådde formiatsaltet ble ved tilsetning av 2 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan overført til hydrokloridet. Dette ble vasket med dietyleter og tørket i vakeum.

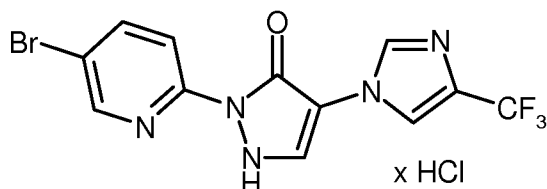
20 Utbytte: 315 mg (25 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): R_t = 0.65 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.42 (br. s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19
 25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.03-1.68 (m, 5H).

5 **Referanse eksempel 26**

2-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

En blanding av 369 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A, 250 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 10A og 46 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre i 5 ml THF ble omsatt i 30 minutter ved 170°C i en enkelmodus mikrobølgeapparat

15 (Emrys Optimizer). Etter tilsetning av 2 ml maursyre til reaksjonsløsningen ble presipiterte faste stoffet filtrert fra, rørt med 3 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan, filtrert på nytt, og deretter vasket med acetonitril og dietyleter og tørket i vakeum.

20 Utbytte: 163 mg (30 % av teoretisk)

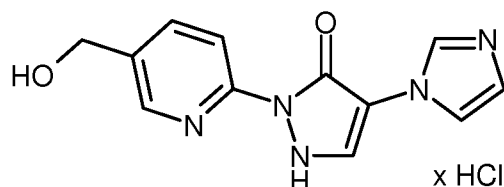
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 374$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.65$ (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38-8.23 (m, 2H), 8.19

25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

5 **Referanse eksempel 27**

2-[5-(Hydroksymetyl)pyridin-2-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



200 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A og 133 mg (1.0 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 4A ble løst i 2 ml etanol og tilsatt 44 mg (0.2 mmol) kamfor-
10-sulfonsyre. Blandingen ble rørt i 12 timer med tilbakesløp. Den avkjølte
15 reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuem. Etter rensing to ganger med preparativ
HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1
% maursyre), ble produktfraksjonen tilsatt 1 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan,
rørt i en time, løsemiddelet fullstendig fjernet på rotasjonsfordamper og produktet tørket
i vakuem.

20

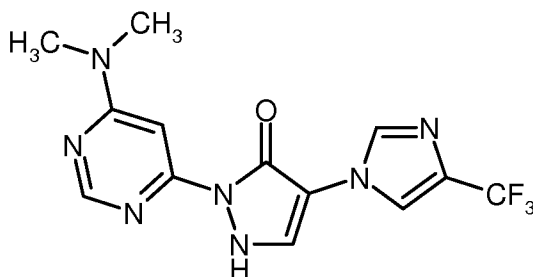
Utbytte: 86 mg (31 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.50$ (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d,
1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 3.58 (s, 2H).

5 **Referanse eksempel 28**

2-[6-(Dimetylamino)pyrimidin-4-yl]-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

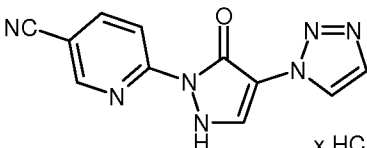
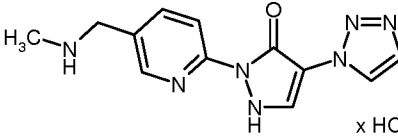
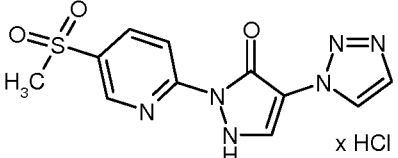
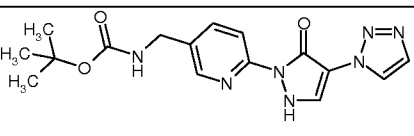
8.3 g (27.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A, 4.0 g (27.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 7A og 1.0 g (5.5 mmol) p-toluensulfonsyre ble omsatt i en blanding av 10 ml etanol og 5 ml THF i 1 time ved 140°C i en enkelomdus mikrobølgenreaktor (Emrys
15 Optimizer). Det presipiterte produktet ble filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med en blanding av etanol og dietyleter, og produktet ble tørket i vakeum.

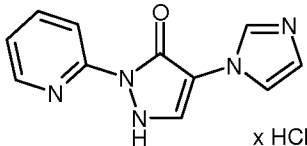
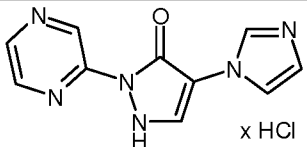
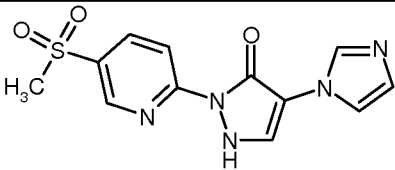
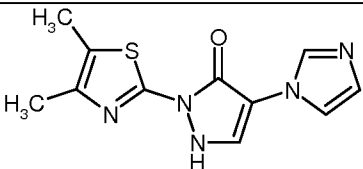
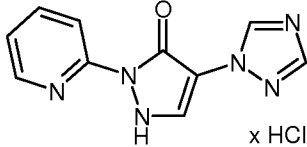
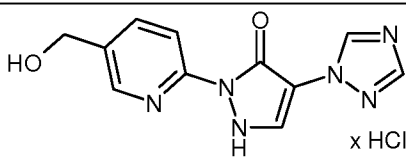
Utbytte: 1.3 mg (14 % av teoretisk)

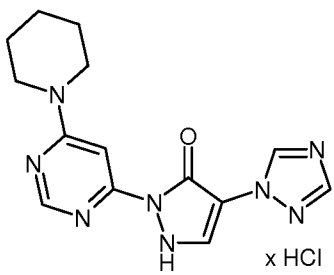
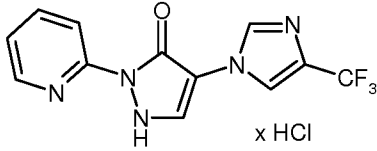
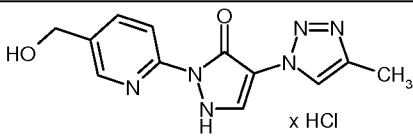
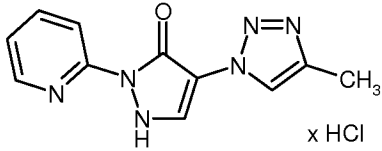
20 LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$;
 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.50$ (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.54 (s, 6H).

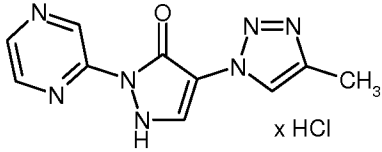
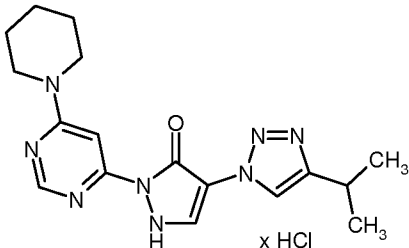
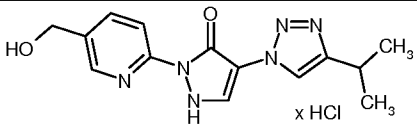
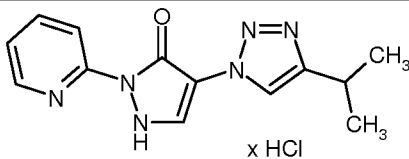
De i tabell 5 oppførte forbindelsene ble fremstilt fra de angitte aduktene analogt med det
25 angitte eksempelet eller referanse eksemplet. Eksemplene 30, 31, 33-40, 43, 47-56, 60 er referanse eksempler:

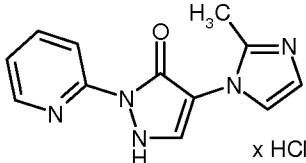
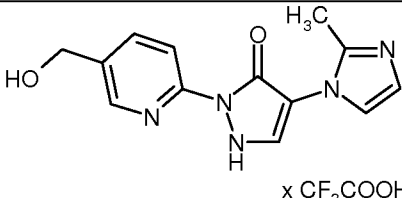
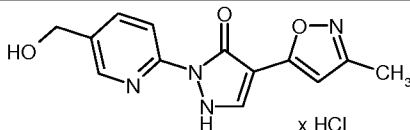
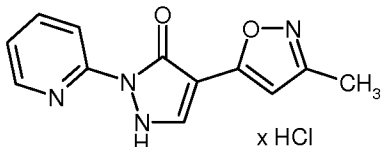
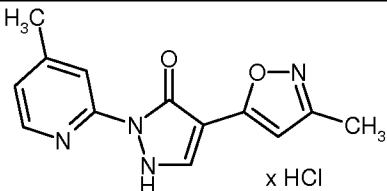
5 **Tabell 5**

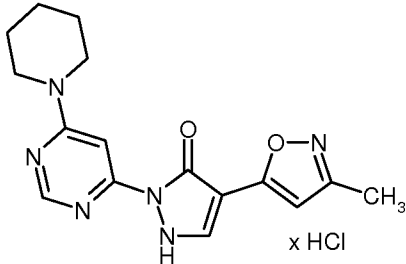
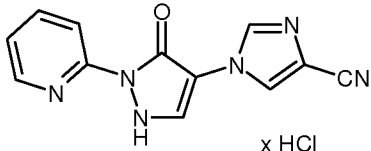
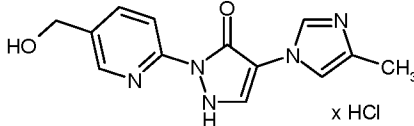
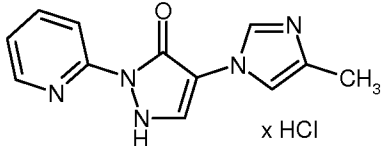
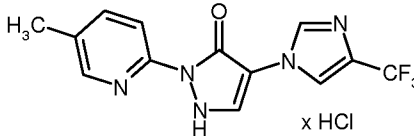
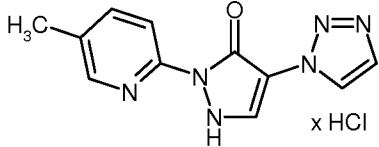
Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
29		3A, 19A [16] 11 %	m/z = 254; 2.41 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
30		3A, 5A [16] 1 %	m/z = 272; 1.77 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.45-9.21 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52-8.41 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 2.61- 2.56 (m, 3H).
31		3A, 9A [16] 70 %	m/z = 307; 2.30 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.98 (d, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 8.52 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.36 (s, 3H).
32		3A, 24A [16] 3 %	m/z = 358; 0.91 min (Fremgangs måte 10)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.39 (s, 9H).

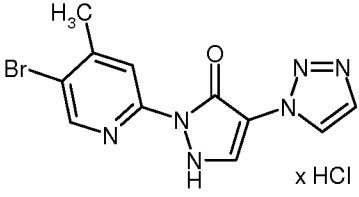
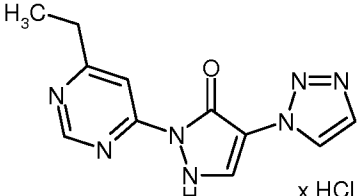
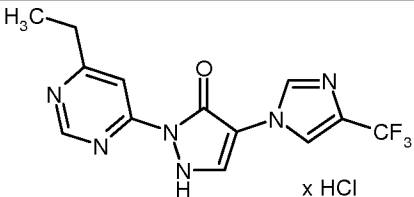
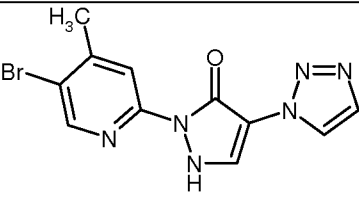
Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
33		42A [27] 34 %	m/z = 228; 1.76 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.03 (dt, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.16 (s, 1H).
34		42A, 17A [27] 3 %	m/z = 229; 0.53 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.55 (s, 1H), 8.75-8.55 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).
35		42A, 9A [16] 48 %	m/z = 306; 1.90 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.12 (s, 3H).
36		42A [27] 10 %	m/z = 262; 2.08 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
37		43A [27] 35 %	m/z = 229; 2.20 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.88 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32-8.23 (m, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
38		43A, 4A [27] 8 %	m/z = 259; 2.09 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32-8.11 (m, 3H), 8.07-7.92 (m, 1H), 4.58 (s, 2H).

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
39		43A, 8A [27] 8 %	m/z = 313; 2.70 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60- 1.55 (m, 4H).
40		44A [27] 5 %	m/z = 296; 1.96 min (Fremgangs måte 4)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.42-8.22 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
41		20A, 4A [27] 9 %	m/z = 273; 2.33 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).
42		20A [27] 6 %	m/z = 243; 2.50 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H).

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
43		20A [27] 23 %	m/z = 244; 2.25 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.54 (s, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).
44		48A, 8A [27] 12 %	m/z = 355; 3.88 min (Fremgangs måte 11)	δ = 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.73- 1.52 (m, 6H), 1.28 (d, 6H).
45		48A, 4A [27] 15 %	m/z = 301; 2.71 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).
46		48A [27] 11 %	m/z = 271; 2.70 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

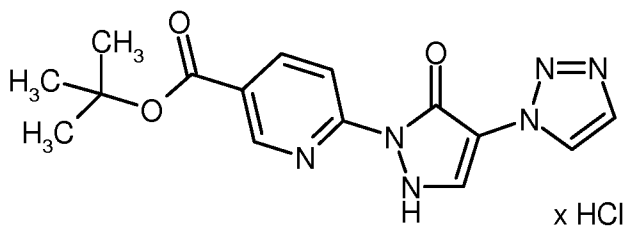
Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
47	 x HCl	49A [27] 5 %	m/z = 242; 1.85 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 2.58 (s, 3H).
48	 x CF ₃ COOH	49A, 4A [27] 1 %	m/z = 272; 0.47 min (Fremgangs måte 1)	
49	 x HCl	50A, 4A [27] 5 %	m/z = 273; 2.63 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).
50	 x HCl	50A [27] 19 %	m/z = 243; 2.88 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).
51	 x HCl	50A, 1A [27] 14 %	m/z = 257; 2.95 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
52		50A, <u>8A</u> [27] 1 %	m/z = 327; 1.82 min (Fremgangs måte 8)	δ = 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 6H).
53		45A [27] 3 %	m/z = 253; 2.51 min (Fremgangs måte 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (t, 1H).
54		46A, 4A [27] 7 %	m/z = 272; 1.92 min (Fremgangs måte 1)	
55		46A [27] 9 %	m/z = 242; 1.91 min (Fremgangs måte 1)	δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H).
56		44A , <u>20A</u> [16] <u>35 %</u>	m/z = 310; 1.87 min (Fremgangs måte 8)	δ = 8.34 (d, 2H), 8.19-8.15 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).
57		<u>3A</u> , <u>20A</u> [16] <u>26 %</u>	m/z = 243; 1.27 min (Fremgangs måte 8)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog med [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H]] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
58		<u>3A, 23A</u> [16] 10 %	m/z = 321; 0.93 min (Fremgangs måte 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).
59		<u>3A, 28A</u> [16] 7 %	m/z = 258; 1.15 min (Fremgangs måte 10)	δ = 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).
60		<u>44A, 28A</u> [16] 7 %	m/z = 325; 1.62 min (Fremgangs måte 10)	δ = 9.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).
61		<u>3A, 23A</u> [16] 17 %	m/z = 321; 0.92 min (Fremgangs måte 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

5 **Eksempel 62**

6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-karboksylysyre tert-butylester hydroklorid



10

3.2 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A ble tilsatt til 100 ml etanol. Det ble tilsatt 3.1 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 22A og 571 mg (3.0 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt ved tilbakesløp i 16 timer.

15 Blandingen ble konsentrert og produktet ble rengjort med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktinnholdende fraksjonene ble samlet, det meste av løsemiddelet ble fjernet og det faste stoffet ble filtrert. Dette ble tørket i høyvakuem, og til slutt tilsatt en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan. Blandingen ble rørt ved RT i 1 time, det faste stoffet
20 ble filtrert fra og tørket i høyvakuem.

Utbytte: 1.6 g (28 % av teoretisk)

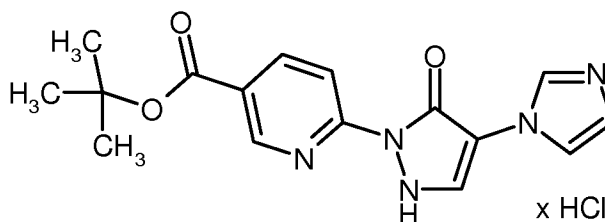
LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 3.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.94$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

5 **Referanse eksempel 63**

6-[4-(1H-Imidazol-1-yl)-5-okso-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-karboksylic acid tert-butylester hydroklorid



3.1 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A ble tilsatt til 100 ml etanol. Det ble tilsatt 3.1 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 22A og 571 mg (3.0 mmol) p-toluenesulfonsyre monohydrat, og deretter ble blandingen rørt ved RT i 16 timer.

15 Blandingen ble rørt ytterligere i 24 timer med tilbakesløp, og løsemiddelet fjernet i vakeum. Produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). Produktfraksjonene ble samlet og det meste av acetonitrilen ble fjernet. Den gjenværende løsningen ble lyofilisert. Til lyofilisatet ble det tilsatt en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og blandingen ble rørt
20 i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 1.3 g (23 % av teoretisk)

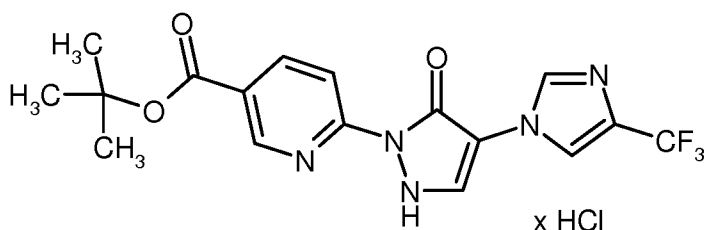
LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.55$ (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

5 **Referanse eksempel 64**

6-{5-Okso-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-karboksylic acid tert-butylester hydroklorid



10

4.2 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A ble løst i 100 ml etanol. Det ble
 tilsatt 3.1 g (15.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 22A og 571 mg (3.0 mmol) p-
 toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble rørt ved RT i 16 timer. Løsemiddelet
 15 ble deretter fjernet, og produktet ble renset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18
 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).
 Produktfraksjonene ble samlet og størstedelen av acetonitrilen ble fjernet, og en del av
 vannet. Det oppnådde faste stoffet ble filtrert og tørket i luft. Deretter ble det tislatt 20
 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og blandingen ble rørt ved RT i 1 time.
 20 Det faste stoffet ble filtrert fra, og igjen renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne;
 elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).
 Produktfraksjonene ble samlet, det ble tislatt 1 N saltsyre og blandingen ble lyofilisert.

Utbytte: 750 mg (12 % av teoretisk)

25

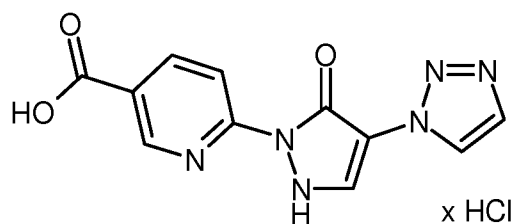
LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 2.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.93$ (s, 1H), 8.59-8.38 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.14
 (s, 1H), 1.59 (s, 9H).

30

5 **Eksempel 65**

6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-karboksylic acid hydroklorid



10

50 mg (0.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 62 ble løst i 1 ml 1:1 blanding av diklormetan og TFA, og rørt ved RT i 1 time. Reaksjonsløsningen ble konsentrert i vakeum, produktet ble suspendert i 2 ml 1 N saltsyre og deretter lyofilisert.

15

Utbytte: 42 mg (99 % av teoretisk)

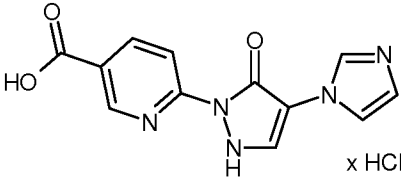
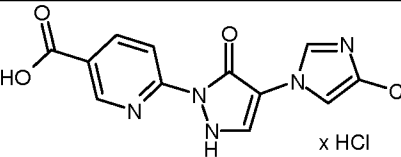
LC-MS (Fremgangsmåte 9): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 273$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.99$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).

Fremstillingen av de i tabell 6 angitte målforbindelsene ble gjennomført analogt med eksempelforbindelse 65. Eksempelene i tabell 6 er referanse eksempler:

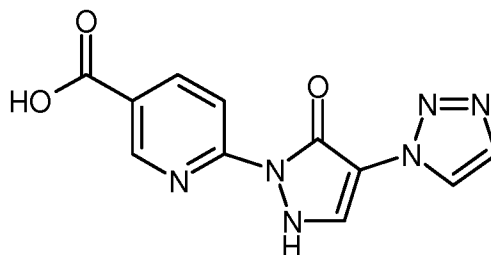
25

5 **Tabell 6**

Eks.nr.	Struktur	Edukt; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (fremgangsmåte)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
66		63 98 %	m/z = 272; 1.87 min (Fremgangsmåte 1)	δ = 13.50 (br. s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).
67		64 92 %	m/z = 340; 1.90 min (Fremgangsmåte 4)	δ = 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

Eksempel 68

- 10 6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-karboksylysyre



- 491 mg (1.8 mmol, 80 % renhet) av forbindelsen fra eksempel 3A og 289 mg
 15 (1.6 mmol) 6-hydrazinonikotinsyre etylester [for fremstilling se WO 2006/114213] ble
 rørt i 10 ml eddiksyre ved RT i 12 timer. Til reaksjonsblandingen ble det ytterligere
 tilsatt 120 mg (0.7 mmol) 6-hydrazinonikotinsyre etylester, og blandingen ble igjen rørt
 i 13 timer ved romtemperatur. Etter ytterligere to dager henstand ved RT ble
 reaksjonsløsningen konsentrert i vakeum, produktet ble tatt opp i eddiksyreetylester,
 20 vasket nøytral med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, den organiske fasen ble

5 tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert på rotasjonsfordamper. Det således oppnådde mellomproduktet ble løst i 10 ml etanol, tilsatt 0.3 ml (1.8 mmol) 30 % natriummetylatløsning i metanol og rørt ved RT i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble bragt til pH 5 med 1 N saltsyre og rørt ytterligere ved RT i 2 timer. Blandingen ble konsentrert i vakeum, produktet ble tilsatt acetonitril, det presipiterte produktet ble
 10 filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med dietyleter og tørket i vakeum. Den således oppnådde esteren ble tilsatt 9.4 ml 0.1 M etanolisk kaliumhydroksidløsning og rørt i 16 timer ved RT. Reaksjonsløsningen ble bragt til pH 2 med 1 N saltsyre, løsemiddelet ble fjernet ved rotasjonsfordamper, produktet ble tatt opp i vann og ekstrahert med eddiksyreetyleter. Krystallene som falt ut av vannfasen ble filtrert fra,
 15 filtreringsproduktet ble vasket med dietyleter og produktet tørket i vakeum.

Utbytte: 32 mg (7 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 2.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 273$ $[M+H]^+$;

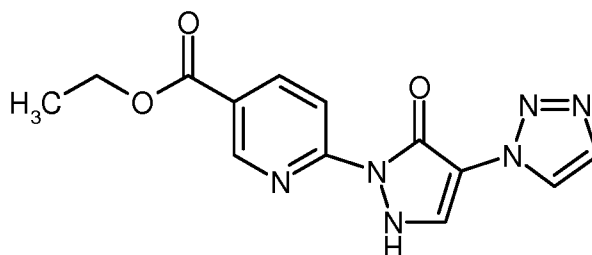
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.49$ (br. s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71-8.33 (m, 4H), 8.41 (s, 1H).

Eksempel 69

25

6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]nikotinsyre etylester



30 2.7 g (13.1 mmol) av eksempelforbindelsen 3A, 2.0 g (13.1 mmol) av eksempelforbindelsen 6A og 1.1 g (6.5 mmol) p-toluensulfonsyre ble rørt i 50 ml etanol i 16 timer med tilbakeløp. For avkjøling av reaksjonsblandingen ble 50 ml DMF tilsatt, og deretter ble blandingen ytterligere rørt i 10 timer ved 130 °C badtemperatur. Reaksjonsløsningen ble konsentrert i vakeum, og produktet ble tilsatt 10 ml etanol og 1
 35 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen ble rørt i 12 timer under koking. Til den avkjølte

- reaksjonsblandingen ble det tilsatt vann, det faste stoffet ble filtrert fra, filtreringsproduktet ble vasket med etanol og produktet tørket i vakeum.

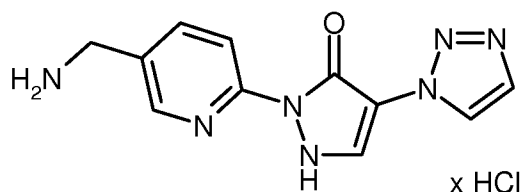
Utbytte: 0,14 g (3 % av teoretisk)

- LC-MS (Fremgangsmåte 9): $R_t = 2.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 300$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.00$ (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Eksempel 70

2-[5-(Aminometyl)pyridin-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



20

- 83 mg (0.2 mmol) av eksempelforbindelsen 32 ble rørt i 5 ml av en 4 M løsning av saltsyredioksan ved RT i 2 timer. Blandingen ble deretter konsentrert i vakeum, og produktet ble kromatografert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; gradient: acetonitril/vann under tilsetting av 0.1 % TFA). De forente produktfraksjonene ble konsentrert, og til produktet ble det tilsatt 2 ml 1 N saltsyre. Den resulterende suspensjonen ble tørket i det fri. Lyofilisatet ble fortynnet i etanol, det faste stoffet filtrert fra og krystallene tørket i vakeum.

- Utbytte: 10 mg (14 % av teoretisk)

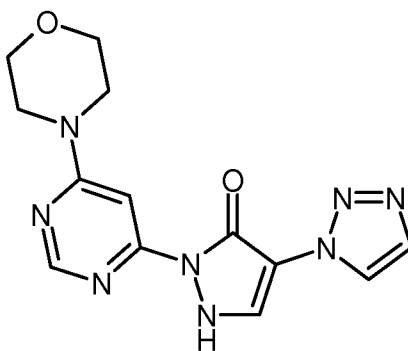
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.64$ (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.47 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H).

35

5 **Eksempel 71**

2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

1.9 g (8.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 1.9 g (9.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A ble tilsatt til 25 ml eddiksyreetyler og ved RT tilsatt 504 mg (4.4 mmol) TFA. Blandingen ble rørt i 16 timer med tilbakeløp, avkjølt deretter til 5 °C og rørt videre i to timer. Det oppnådde faste stoffet ble filtrert fra, vasket med eddiksyreetyler og deretter tørket i luft, og deretter i høyvakeum. Det ble oppnådd 1.7 g av produktet.

Morluten ble kombinert med vaskeløsningen og løsemiddelet fjernet. Produktet (2,4 g) inneholder i henhold til LC-MS, intermedietet 3-[2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-hydrazino]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)prop-2-ensyre etylester (mellomtrinn av cykliseringen), som ble direkte anvendt for fremstilling av eksempel 72 (se nedenfor).

Utbytte: 1.7 g (61 % av teoretisk)

25

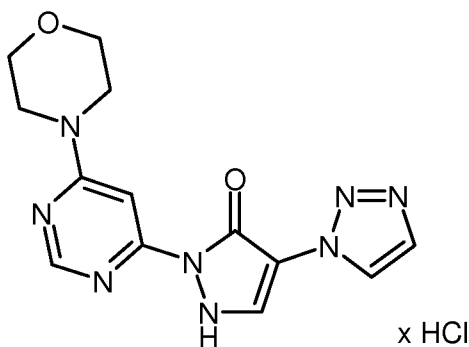
LC-MS (Fremgangsmåte 9): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.57-3.51 (m, 4H).

30

5 **Eksempel 72**

2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

Del 1: 1.7 g (5.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 71 ble tilsatt 7.5 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan. Blandingen ble rørt ved RT, det ble tilsatt 5 ml dioksan og blandingen ble rørt ved RT i 16 timer. Det faste stoffet ble filtrert fra, og vasket med 5 ml dioksan. Blandingen ble tørket i 16 timer i høyvakeum, det ble tilsatt 10 ml metanol og blandingen ble rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med 4 ml metanol og tørket i høyvakeum. Det ble oppnådd 1.6 g av målforbindelsen.

Del 2: en ytterligere mengde av tittelforbindelsen ble utvunnet som følger: produktet oppnådd fra morluten (2.4 g) ved syntese av eksempelforbindelse 71, ble løst opp, som inneholdt 3-[2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)hydrazino]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)prop-2-ensyre etylester, fra ringåpningsmellomtrinnet av sykliseringen, i 12 ml etanol og det ble tilsatt ved røring under RT 1.5 ml 30 % natriummetylatløsning i metanol. Blandingen ble rørt ved RT i 45 minutter, blandingen ble bragt til pH 5 med 2 N saltsyre og rørt videre i 16 timer ved RT. Blandingen ble avkjølt til 10 °C, det faste stoffet ble filtrert fra og vasket med 3.5 ml dioksan. Blandingen ble tørket i 16 timer i høyvakeum, det ble tilsatt 5 ml metanol og blandingen rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med 2 ml metanol, tørket i høyvakeum og det ble oppnådd ytterligere 997 mg av tittelforbindelsen.

30

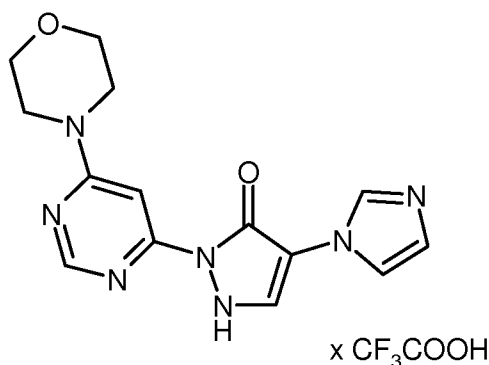
Utbytte: totalt 2.6 g (83 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 6): $R_t = 0.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.71 (s, 8H).

Referanse eksempel 73

- 10 4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
trifluoracetat



- 15 209 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A ble løst i 7 ml THF. Det ble tilsatt
195 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A og 38 mg (0.2 mmol) p-
toluensulfonsyre monohydrat ved RT, og deretter ble blandingen stående i 1 time ved
150°C i en enkelmodus mikrobølgenreaktor (CEM Explorer). Deretter ble blandingen
direkte renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel:
20 acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).

Utbytte: 71 mg (17 % av teoretisk)

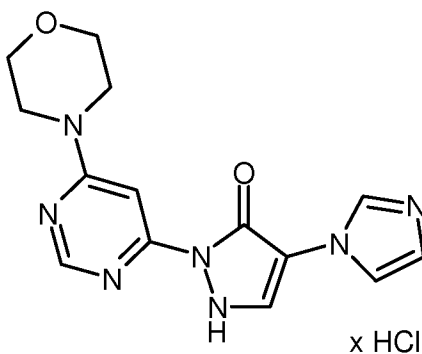
LC-MS (Fremgangsmåte 1): R_t = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.72 (s, 8H).

5 **Referanse eksempel 74**

4-(1H-Imidazol-1-yl)-2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



10

60 mg (0.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 73 ble tilsatt 0.5 ml av en 4 N
oppløsning av saltsyre i dioksan, og rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra,
vasket to ganger med 0.5 ml dioksan og deretter tørket i vakeum.

15

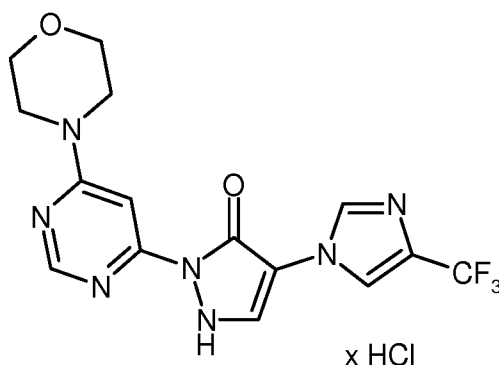
Utbytte: 46 mg (94 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 1): $R_t = 0.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 314$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.46$ (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s,
1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.73 (s, 8H).

5 **Referanse eksempel 75**

2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

309 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A ble løst i 7 ml THF. Det ble tilsatt 195 mg (1.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A såvel som 38 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat ved RT, og blandingen ble deretter omsatt i 1 time ved
 15 150°C i en enkelmodus mikrobølgeraktor (CEM Explorer). Deretter ble blandingen direkte renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De oppnådde produktfraksjonene ble samlet og løsemiddelet fjernet. Produktet ble tilsatt en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan. Blandingen ble rørt ved RT i 1 time, det faste stoffet
 20 filtrert fra og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 77 mg (19 % av teoretisk)

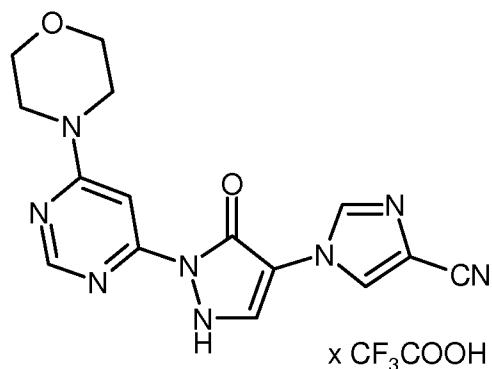
LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 382$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.53$ (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.67 (s, 8H).

5 **Referanse eksempel 76**

1-[2-(6-Morfolin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-imidazole-4-karbonitril trifluoracetat



10

976 mg (renhet 72 %, 3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 45A ble tilsatt til 20 ml THF. Det ble oppnådd 586 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A og 114 mg (0.6 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble omsatt i 1 time i en enkel

15 modus mikrobølgereaktor (CEM Explorer) ved 150 °C. Reaksjonsblanding ble deretter rengjort kromatografisk på silikagel (Biotage kromatografi; elueringsmiddel: metylenklorid/metanol 10:1 under tilsetning av vandig ammoniakkløsning). Det således oppnådde råproduktet ble rensert ved anvendelse av to ganger preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).

20 Produktfraksjonene fra HPLC-kromatografi ble samlet, tilsatt likt volum vann og lyofilisert.

Utbytte: 11 mg (1 % av teoretisk)

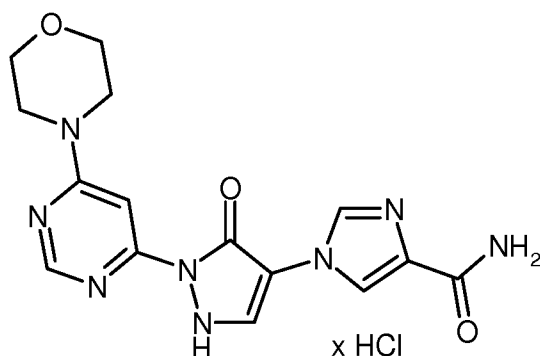
LC-MS (Fremgangsmåte 4): R_t = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 339 [M+H]⁺;

25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 8H).

5 **Referanse eksempel 77**

1-[2-(6-Morfolin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-imidazol-4-karboksamid hydroklorid



10

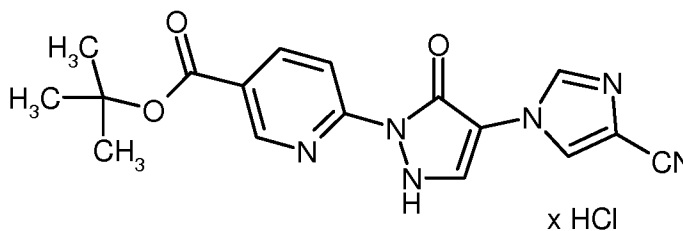
976 mg (renhet 72 %, 3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 45A ble tilsatt til 20 ml THF. Det ble tilsatt 586 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A og 114 mg (0.6 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble omsatt i 1 time i en
 15 enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer). Deretter ble reaksjonsblandingen rengjort kromatografisk på silikagel (Biotage kromatografi; elueringsmiddel: metylenklorid/metanol 10:1 under tilsetning av noe vandig ammoniakkløsning). Det således oppnådde råproduktet ble rensset ved hjelp av 2 ganger preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).
 20 Produktfraksjonene fra HPLC-kromatografi ble samlet, konsentrert i vakeum, produktet ble tatt opp via 1 M saltsyre og løsningen ble lyofilisert.

Utbytte: 14 mg (1.2 % av teoretisk)

25 LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 357$ $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.20$ (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.72 (s, 8H).

5 **Referanse eksempel 78**

6-[4-(4-Cyano-1H-imidazol-1-yl)-5-okso-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-karboksylysyre tert-butylester hydroklorid



10

500 mg (renhet 72 %, 1.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 45A ble tilsatt til 11 ml THF. Det ble tilsatt 322 mg (1.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 22A og 58 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble omsatt i 3 timer ved
 15 150°C i en enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer). Blandingen ble deretter rengjort direkte ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). Produktfraksjonene ble samlet, konsentrert, tilsatt en 1 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og ble rørt ved RT i 1 time. Presipitatet ble filtrert, vasket to ganger med 0.5 ml dioksan og tørket i høyvakeum.

20

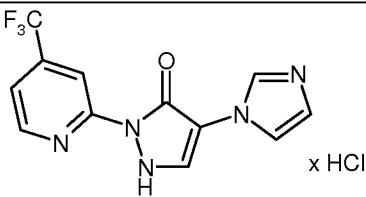
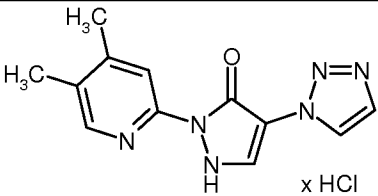
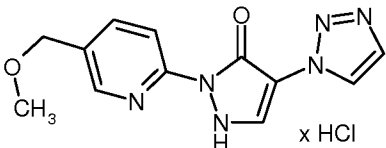
Utbytte: 144 mg (24 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 2.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 353$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.94$ (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 4H), 8.20 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

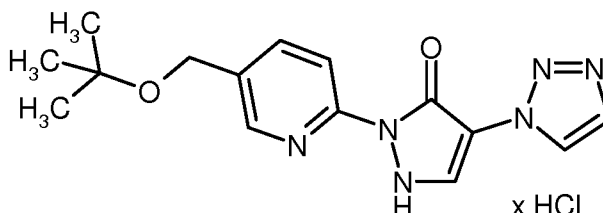
De tabell 7 angitte forbindelsene ble fremstilt fra de angitte eduktene analogt med de angitte eksemplene og referanse eksemplene. Eksempel 79 er et referanse eksempel. I
 30 stedet for kamfor-10-sulfonsyre kan også toluen-4-sulfonsyre monohydrat anvendes.

5 **Tabell 7**

Eks.nr.	Struktur	Edukt; fremstilling analog til [eksempel]; utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (fremgangs måte)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
79		42A, <u>25A</u> [16] 64 %	m/z = 296; 0.92 min (Fremgangs måte 4)	(400 MHz): δ = 9.55 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H).
80		44A, <u>26A</u> [16] 27 %	m/z = 257; 1.32 min (Fremgangs måte 8)	(400 MHz): δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
81		3A, <u>29A</u> [16] 85 %	m/z = 273; 0.64 min (Fremgangs måte 10)	(500 MHz): δ = 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

5 **Eksempel 82**

2-[5-(tert-Butoksymetyl)pyridin-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

631 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 586 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 18A ble tilsatt til 10 ml etanol. Det ble tilsatt 114 mg (0.6 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble rørt i 16 timer ved RT.

15 Løsemiddelet ble deretter fjernet, og produktet ble renset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). Produktfraksjonene ble samlet, konsentrert og produktet ble tørket i høyvakeum. Det ble tilsatt 10 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og blandingen ble rørt i 1 time ved RT. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med tert-butyleter og tørket i

20 høyvakeum.

Utbytte: 260 mg (25 % av teoretisk)

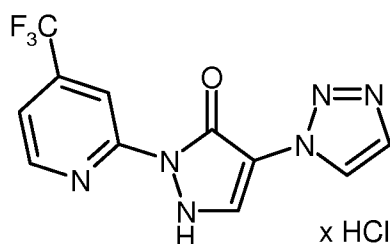
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.47\text{--}8.42$ (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

5 **Eksempel 83**

4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)-2-[4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

631 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 531 mg (3.0 mmol) av forbindelsen fra eksempel 25A ble tilsatt til 10 ml etanol. Det ble tilsatt 114 mg (0.6 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt i 16 timer med
 15 tilbakeløp. Blandingen ble deretter konsentrert, og produktet renset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). Produktfraksjonen ble konsentrert, løsemiddelet fjernet og produktet ble tørket i høyvakeum. Det ble tilsatt 20 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og blandingen ble rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket
 20 to ganger med tert-butylmetyleter og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 231 mg (23 % av teoretisk)

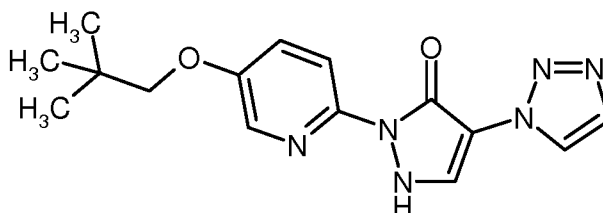
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 297$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.81$ (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

5 **Eksempel 84**

2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

171 mg (0.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 455 mg (renhet 35 %, 0.8 mmol) av forbindelsen fra eksempel 12A ble tilsatt til 7 ml etanol. Det ble tilsatt 31 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble rørt under tilbakesløp i 64 timer. Blandingen ble konsentrert og produktet ble rengjort ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). Produktfraksjonene ble konsentrert, løsemiddelet fjernet og produktet tørket i høyvakeum.

20 Utbytte: 28 mg (11 % av teoretisk)

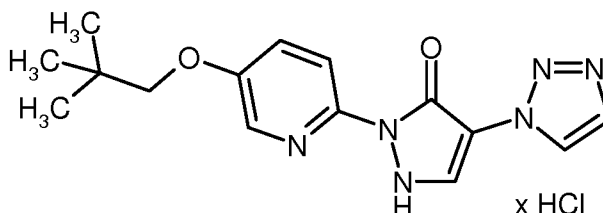
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

25

5 **Eksempel 85**

2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

Til 22 mg (0.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 84 ble det tilsatt 2 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og blandingen ble rørt i 1 time ved RT. Det faste stoffet ble filtrert fra og tørket i høyvakeum.

15

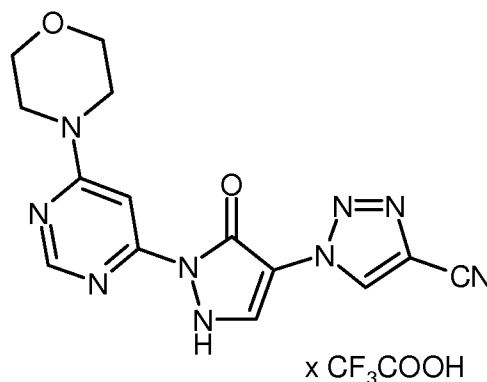
Utbytte: 17 mg (97 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

5 **Eksempel 86**

1-[2-(6-Morfolin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazole-4-karbonitril trifluoracetat



10

250 mg (1.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 41A, 207 mg (1.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 16A og 40 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat ble tilsatt til 10 ml THF. Blandingen ble omsatt i en enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer) og deretter ved 120 °C i 3.5 timer og deretter ved 130 °C i 4 timer. Blandingen ble deretter avkjølt, tilsatt til 5 ml acetonitril og ble stående i 24 timer. Overskuddet ble dekantert fra og presipitatet ble vasket en gang med acetonitril. Vaskeløsningen med det avdekanderte overskuddet ble samlet og konsentrert. Det således oppnådde produktet ble ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA) rensset. De produktholdige fraksjonene ble samlet og konsentrert. Produktet ble rørt to ganger i en blanding av noe tert-butylmetyleter og noen dråper acetonitril. Overskuddet ble videre dekantert av og det faste stoffet tilbake ble tørket i høyvakeum. Utbytte: 15 mg (3 % av teoretisk)

25

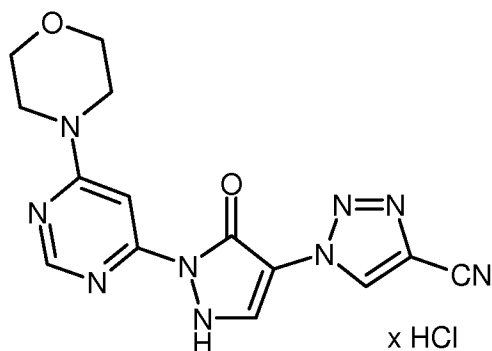
LC-MS (Fremgangsmåte 4): $R_t = 1.57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.58$ (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 8H).

30

5 **Eksempel 87**

1-[2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-karbonitril hydroklorid



10

18 mg (0.04 mmol) av forbindelsen fra eksempel 86 ble tilsatt til 3 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan, og rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med tert-butyl metyleter og tørket i høyvakeum.

15

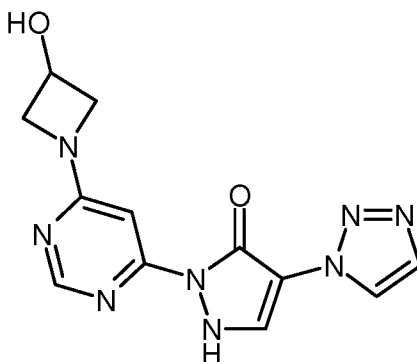
Utbytte: 15 mg (97 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.58$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.82-3.57 (m, 8H).

5 **Eksempel 88**

2-[6-(3-Hydroksyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

348 mg (1.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A og 300 mg (1.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 11A ble tilsatt til en blanding av 6 ml THF og 6 ml etanol. Det ble tilsatt 63 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble omsatt i en enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer) ved 130 °C i 1.5 timer. Blandingen ble avkjølt til RT, det ble tilsatt ytterligere 50 mg av forbindelsen fra eksempel 3A såvel som en spatelspiss med p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble varmet opp i 1 time til 150 °C. Blandingen ble avkjølt til RT, det faste stoffet ble dekantert og det faste stoffet ble vasket flere ganger med THF (faststoff del 1). Det fradekanterte overskuddet og vaskeløsningen ble samlet, konsentrert, og det oppnådde produktet ble tilsatt 5 ml etanol og 5 ml THF så vel som en spatelspiss p-toluensulfonsyre monohydrat. Blandingen ble omsatt i en enkeltmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer) ved 150 °C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til RT og det dannede faste stoffet filtrert fra (faststoff del 2). Filtratet ble konsentrert, tilsatt 3 ml DMSO og renset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble samlet og konsentrert. Produktet ble løst i etanol, noe THF ble tilsatt og konsentrering av blandingen ga dannelsen av presipitat. Det faste stoffet ble filtrert fra, og vasket med THF (faststoff 3). De tre oppnådde faststoffdelene ble samlet og tørket i høyvakeum.

30

Utbytte: 108 mg (22 % av teoretisk)

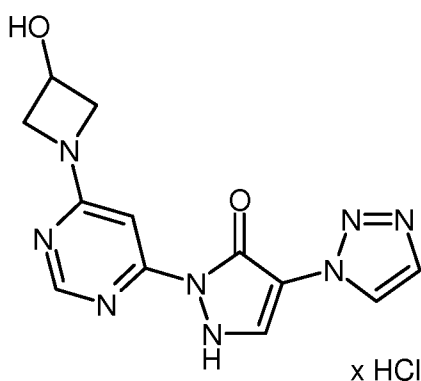
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.69-4.49 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H).

Eksempel 89

10

2-[6-(3-Hydroksyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



15

105 mg (0.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 88 ble tilsatt 3 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan og rørt i 1 time ved RT. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med tert-butylmetyleter og tørket i høyvakeum.

- 20 Utbytte: 117 mg (99 % av teoretisk)

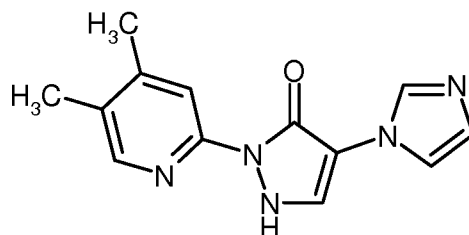
LC-MS (Fremgangsmåte 8): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H).

Referanse eksempel 90

2-(4,5-Dimetylpyridin-2-yl)-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

121



5

262 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 42A og 172 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 26A ble tilsatt til 5 ml etanol. Det ble tilsatt 48 mg (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt med tilbakesløp i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til RT, hvorved produktet ble ukrySTALLISERT. Filtratet ble vasket en gang med etanol og petroleter. Deretter ble blandingen tørket i høyvakeum.

15

Utbytte: 65 mg (20 % av teoretisk)

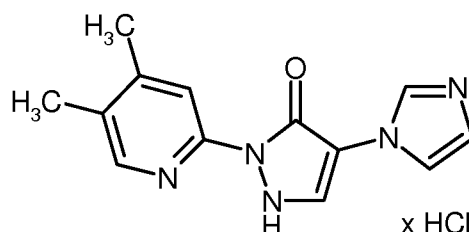
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 256$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.23$ (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Referanse eksempel 91

20

2-(4,5-Dimetylpyridin-2-yl)-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



25

200 mg (0.5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 90 ble tilsatt 5 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan og blandingen ble rørt ved RT i 1 time. Produktet ble filtrert fra, vasket en gang med dioksan og tert-butylmetyleter og tørket ved høyvakeum.

30 Utbytte: 117 mg (74 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 256$ $[M+H]^+$;

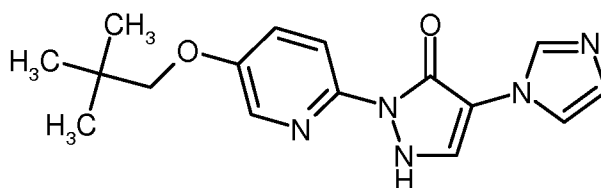
5

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Referanse eksempel 92

10

2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



15

233 mg (1.0 mmol, renhet 90 %) av forbindelsen fra eksempel 42A ble tilsatt til 4 ml etanol. Det ble tilsatt 260 mg (1.0 mmol, renhet 75 %) av forbindelsen fra eksempel 12A og 38 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt med tilbakesløp i 16 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til RT, filtrert og det presipiterte

20 faste stoffet filtrert fra, vasket med noe etanol og tørket under høyvakuem. En ytterligere mengde tittelforbindelse ble oppnådd ved at morluten fra filtreringen ble rensset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient undet tilsetning av 0.1 % TFA).

25 Utbytte: 264 mg (78 % av teoretisk)

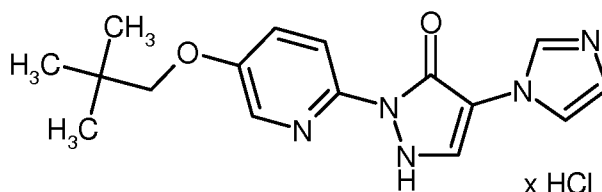
LC-MS (Fremgangsmåte 10): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 314 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.22-8.08 (m, 4H), 7.67-7.62 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

30

5 **Referanse eksempel 93**

2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

200 mg (0.638 mmol) av forbindelsen fra eksempel 92 ble tilsatt til 5 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan og rørt ved RT i 30 min. Produktet ble filtrert, vasket en gang med dioksan og to ganger med tert-butyl metyleter og deretter tørket i
15 høyvakeum.

Utbytte: 129 mg (64 % av teoretisk)

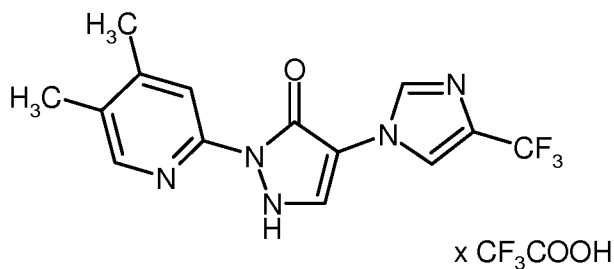
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 314$ $[M+H]^+$;

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.52$ (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18-8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

25 **Referanse eksempel 94**

2-(4,5-Dimetylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one trifluoracetat



30

347 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 44A og 171 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 26A ble tilsatt til 5 ml etanol. Det ble tilsatt 48 mg

5 (0.3 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt under tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsløsningen ble renset direkte ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktinnholdende fraksjonene ble samlet og delvis konsentrert. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med vann og tørket i høyvakeum.

10

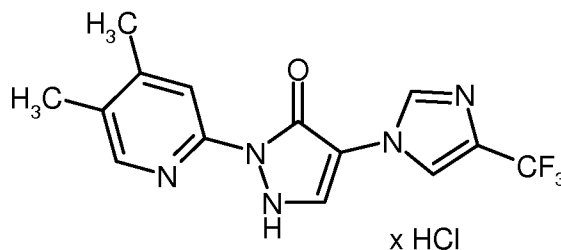
Utbytte: 84 mg (15 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 324$ $[M+H]^+$;

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.27$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Referanse eksempel 95

20 2-(4,5-Dimetylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



80 mg (0.2 mmol) av forbindelsen fra eksempel 94 ble tilsatt til 2.5 ml av en 4 N
25 oppløsning av saltsyre i dioksan og rørt ved RT i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket en gang med dioksan og tert-butylmetyleter og til slutt tørket i høyvakeum.

Utbytte: 65 mg (99 % av teoretisk)

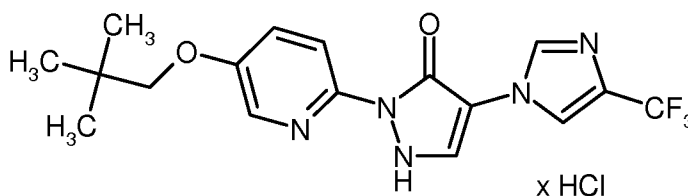
30 LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.03$ min; MS (ESIpos): $m/z = 324$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.27$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

35

5 **Referanse eksempel 96**

2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

308 mg (1.0 mmol, renhet 90 %) av forbindelsen fra eksempel 44A ble tilsatt til 4 ml etanol. Det ble tilsatt 260 mg (1.0 mmol, renhet 75 %) av forbindelsen fra eksempel 12A og 38 mg (0.2 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt ved
 15 tilbakeløp i 16 timer. Produktet ble deretter konsentrert og rensset ved anvendelse av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble konsentrert, og løsemiddelet fjernet. Til produktet ble det tilsatt 5 ml av en 4 N oppløsning av saltsyre i dioksan og blandingen ble rørt i 30 min. Det faste stoffet ble filtrert fra, og tørket i
 20 høyvakeum.

Utbytte: 140 mg (34 % av teoretisk)

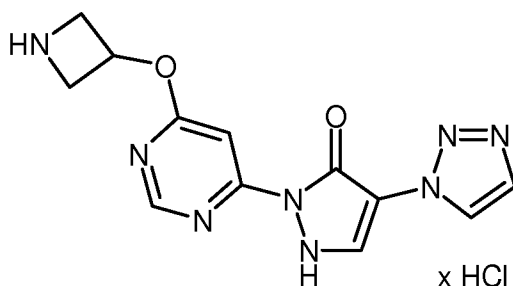
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 1.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 382$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.29$ (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 4H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

5 **Referanse eksempel 97**

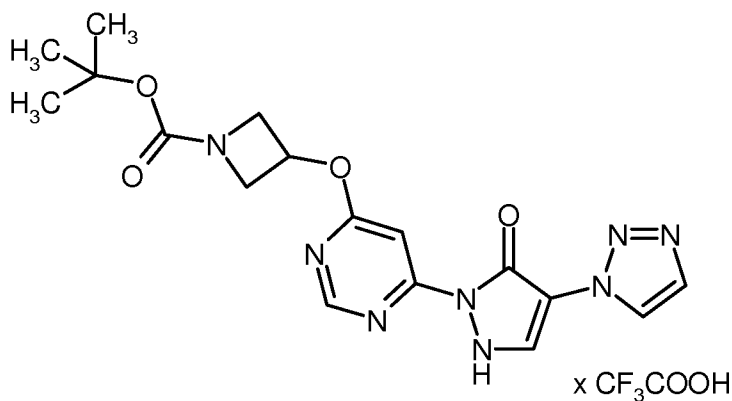
2-[6-(Azetidin-3-yloksy)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

Trinn a):

15 3-({6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyrimidin-4-yl}oksy)azetidin 1-tert-butylester trifluoracetat



345 mg (2.0 mmol) 3-hydroksyazetidin 1-tert-butylester ble tilsatt til 15 ml dioksan.
 20 Deretter ble det tilsatt ved RT 1 ml (2.0 mmol) av en 2 M løsning av en fosfazenbase P2-tert-butyl i THF. Blandingen ble rørt ved RT i 15 minutter og deretter ble det tilsatt 350 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 52A. Deretter fulgte omsetting i 1 time ved 120°C i en enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer). Det faste stoffet ble separert ved filtrering, reaksjonsløsningen konsentrert og produktet ble deretter
 25 rensert ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble samlet og delvis konsentrert. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med vann og tørket i høyvakeum.

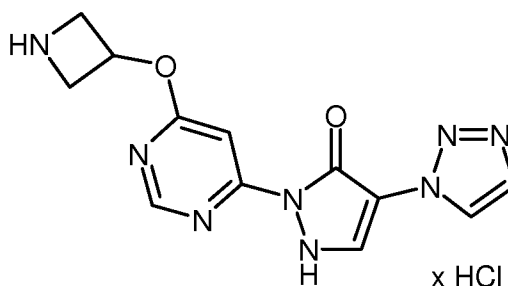
5 Utbytte: 82 mg (12 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 401$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.77$ (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s,
10 1H), 7.78 (s, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 1.40 (s,
9H).

Trinn b)

15 2-[6-(Azetidin-3-yloksy)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



20 60 mg (0.2 mmol) 3-({6-[5-Okso-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyrimidin-4-yl}oksy)azetidin 1-tert-butylester ble suspendert i 2 ml diklrometan. Det ble tilsatt 1 ml TFA, og blandingen ble rørt ved RT i 1 time. Produktet ble deretter konsentrert og tørket i høyvakeum. Produktet ble deretter tilsatt 3 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan og rørt ved RT i 1 time. Produktet ble deretter filtrert, vasket en
25 gang med dioksan og tert-butyl metyleter og tørket i høyvakeum.

Utbytte: 54 mg (97 % av teoretisk)

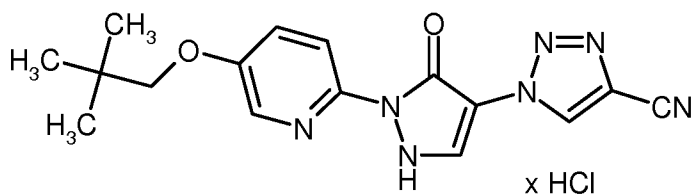
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$;

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.50$ (br. s, 1H), 9.37 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H).

5 **Eksempel 98**

1-{2-[5-(2,2-Dimetylpropoksy)pyridin-2-yl]-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}-1H-1,2,3-triazole-4-karbonitril hydroklorid



10

150 mg (0.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 41A ble tilsatt til 2.5 ml etanol. Det ble deretter tilsatt 166 mg (0.6 mmol, renhet 75 %) av forbindelsen fra eksempel 12A og 24 mg (0.1 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat og blandingen ble rørt i 16 timer ved
 15 tilbakeløp. Reaksjonsløsningen ble renset direkte ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble samlet og konsentrert. Det oppnådde produktet ble tilsatt 1 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan og rørt ved RT i 1 time. Produktet ble konsentrert og tørket i høyvakeum.

20

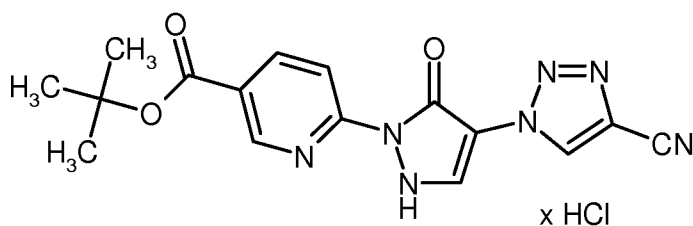
Utbytte: 3 mg (1 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 2.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

5 **Eksempel 99**

6-[4-(4-Cyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-okso-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]pyridin 3-tert-butylester hydroklorid



10

150 mg (0.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 41A ble tilsatt til 2.5 ml etanol. Det ble tilsatt 178 mg (0.6 mmol) av forbindelsen fra eksempel 22A og 24 mg (0.1 mmol) p-toluensulfonsyre monohydrat, og blandingen ble rørt ved tilbakesløp i 16 timer.

15 Reaksjonsløsningen ble rensset ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktinnholdende fraksjonene ble samlet, konsentrert og tørket i høyvakeum. Det oppnådde produktet ble tilsatt 5 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan, og rørt ved RT i 30 minutter. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med tert-butylmetyleter og
20 tørket i høyvakeum.

Utbytte: 21 mg (8 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 1.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$;

25

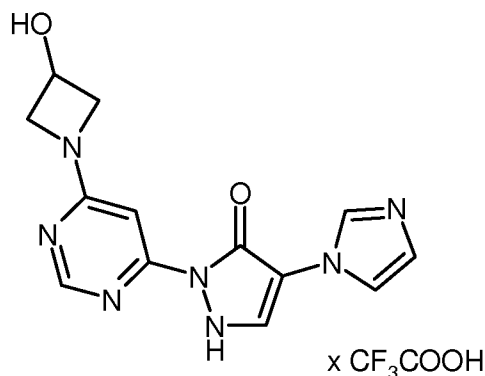
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

Referanse eksempel 100

30

2-[6-(3-Hydroksyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one trifluoracetat

130



5

400 mg (1.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 53A, 518 mg (4.0 mmol) N,N-diisopropylamin og 293 mg (2.6 mmol) azetidin-3-ol hydroklorid ble suspendert i 8 ml etanol. Deretter fulgte omsetning i 30 minutter ved 120°C i en enkelmodus

10 mikrobolgereaktor (CEM Explorer). Etter filtrering ble reaksjonsløsningen renset ved preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble konsentrert, produktet ble rørt i en blanding av 5 ml tert-butyl metyleter og 10 ml metanol og deretter behandlet med sug. Deretter ble blandingen igjen renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne;

15 elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble samlet, konsentrert og produktet ble tørket i høyvakeum.

Utbytte: 115 mg (21 % av teoretisk)

20

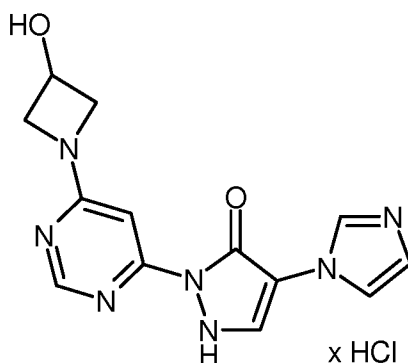
LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 300$ $[M+H]^+$;

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.38$ (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H).

5 **Referanse eksempel 101**

2-[6-(3-Hydroksyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

100 mg (0.2 mmol) av forbindelsen fra eksempel 100 ble fortynnet med 3 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket to ganger med tert-butyl metyleter og tørket under høyvakeum.

15

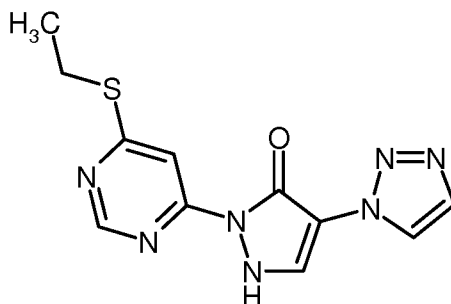
Utbytte: 78 mg (96 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 300$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.42$ (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H).

5 **Referanse eksempel 102**

2-[6-(Etylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

200 mg (0.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 52A ble suspendert under argon i 1.1 ml DMF. Det ble tilsatt 61 mg (1.0 mmol) etantiol. Under iskjøling ble 35 mg (0.8 mmol, 60 % styrke i mineralolje) natriumhydrid forsiktig tilsatt. Blandingen ble rørt ved
15 RT i 2.5 timer. Deretter ble 1 ml vann tildryppet og rørt ved RT i 15 min. Den oppnådde klare løsningen ble rensset direkte ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktholdige fraksjonene ble samlet, konsentrert og produktet tørket i høyvakeum.

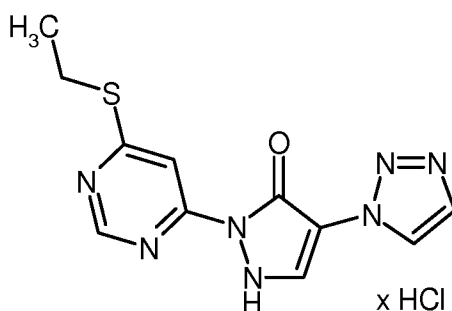
20 Utbytte: 39 mg (18 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 290$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90$ (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s,
25 1H), 7.90 (s, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

5 **Referanse eksempel 103**

2-[6-(Etylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

35 mg (0.1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 102 ble rørt med 1.5 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket to ganger med tert-butyl metyleter og tørket i høyvakeum.

15

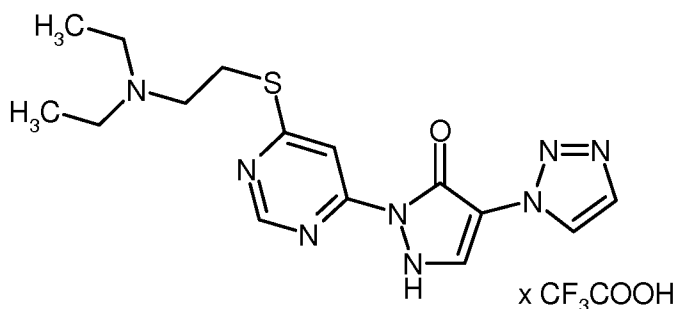
Utbytte: 36 mg (90 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 290$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

5 **Referanse eksempel 104**

2-(6-{[2-(Diethylamino)etyl]sulfanyl}pyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one trifluoracetat



10

200 mg (0.7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 52A ble løst i 2 ml DMF under argon. Det ble dråpevis tilsatt 131 mg (1.0 mmol) 2-(diethylamino)etantiol og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Det ble tilsatt 35 mg (0.8 mmol, 60 % i mineralolje) natriumhydroksid, og blandingen ble varmet opp til og ble rørt ved RT i 2.5 timer. Deretter ble langsomt 3 ml vann tilsatt og blandingen ble rørt i 15 min. Presipitatet ble filtrert fra og filtratet konsentrert. Det således oppnådde produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient undet tilsetning av 0.1 % TFA).

20 Utbytte: 129 mg (41 % av teoretisk)

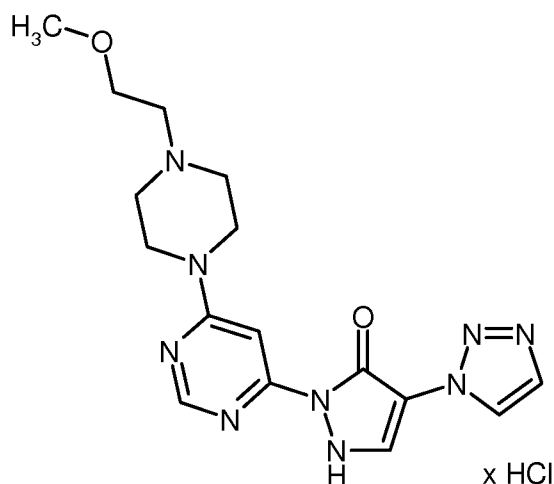
LC-MS (Fremgangsmåte 10): $R_t = 0.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.42$ (br. s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 6H).

25

5 **Referanse eksempel 105**

2-{6-[4-(2-Metoksyetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-4-(1H-,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

500 mg (2.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 600 mg (2.4 mmol) av forbindelsen fra eksempel 31A og 82 mg (0.5 mmol) p-toluensulfonsyre ble tilsatt til 8 ml THF og omsatt i 30 minutter ved 170°C i en enkeltmodusmikrobølgenreaktor (Emrys Optimizer). Etter avkjøling til RT ble produktet rensert direkte ved hjelp av preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % maursyre i vann). Det således oppnådde intermediatsaltet ble overført ved tilsetning av 4 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan til hydroklorid. Produktet ble vasket med dietyleter og tørket i vakeum.

20

Utbytte: 212 mg (20 % av teoretisk)

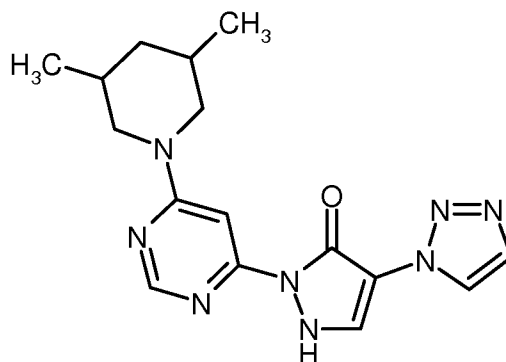
LC-MS (Fremgangsmåte 11): $R_t = 2.79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 372$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.28$ (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.23-3.08 (m, 2H).

25

5 **Eksempel 106**

2-[6-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

2.9 g (9.6 mmol) av eksempelforbindelse 52A ble løst i 40 ml DMF som en forhåndsløsning.

15 23 mg (0.1 mmol) 3,5-dimethylpiperidin ble tilsatt til 200 µl DMF, og i rekkefølge tilsatt 400 µl (0.1 mmol) av forhåndsløsningen fra eksempelforbindelse 52A og 35 mg (0.3 mmol) kaliumkarbonat. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 100 °C i 16 timer. For opparbeiding ble suspensjonen filtrert, og filtratet kromatografert ved hjelp av preparativ LC-MS (fremgangsmåte 16). Produktfraksjonene ble konsentrert i vakeum
20 og produktet tørket.

Utbytte: 3 mg (10 % av teoretisk)

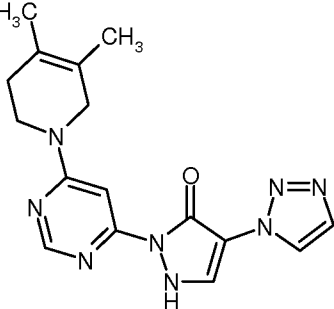
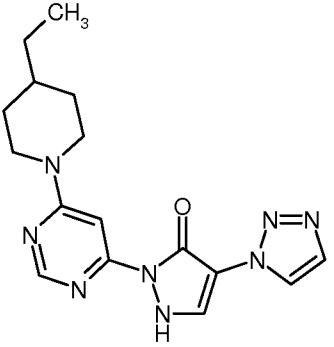
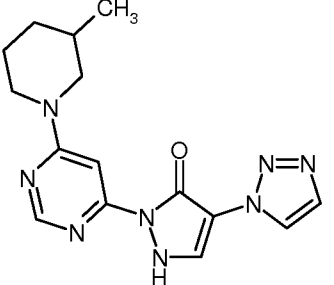
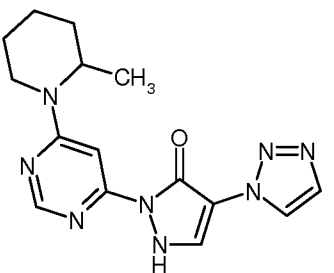
LC-MS (Fremgangsmåte 16): $R_t = 1.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 341$ $[M+H]^+$.

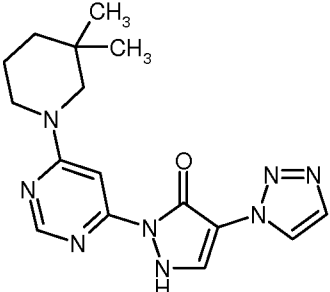
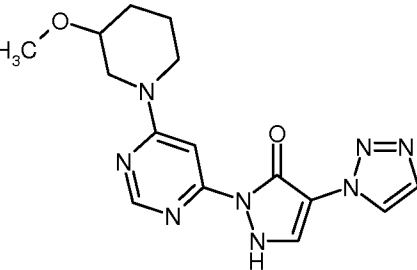
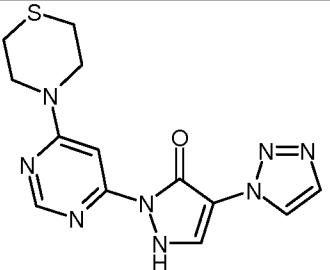
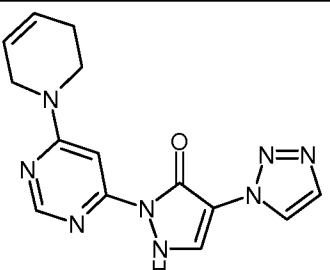
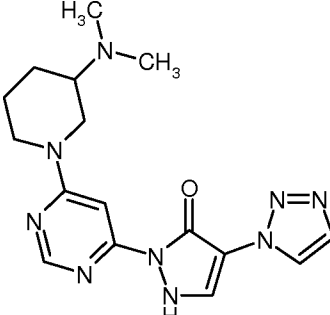
25

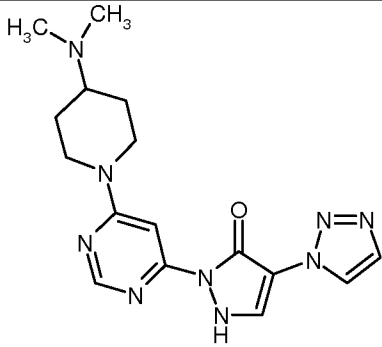
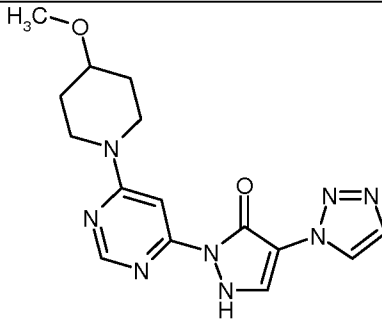
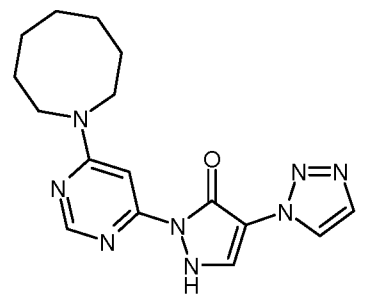
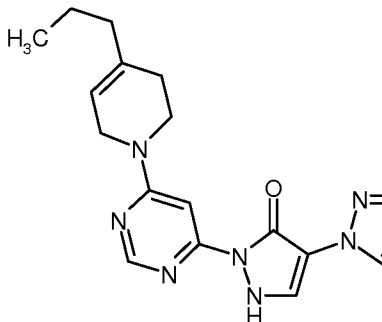
Analogt med fremstillingen av eksempel 106 ble de i tabell 8 angitte forbindelsene fremstilt fra 0.1 mmol av eksempelforbindelse 52A og 0.1 mmol av det angitte sekundære aminet. I Tabell 8 er eksemplene 118, 122, 125-126, 128, 130, 132-133, 135 og 137 referanse eksempler:

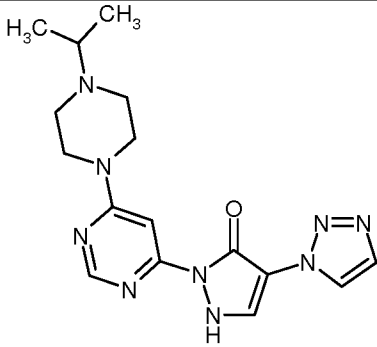
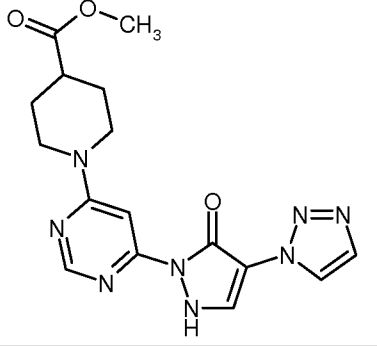
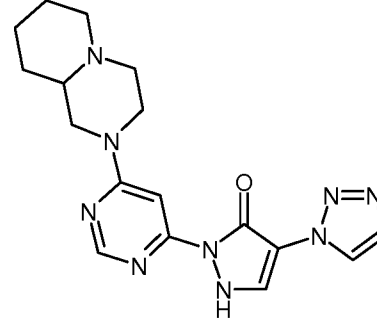
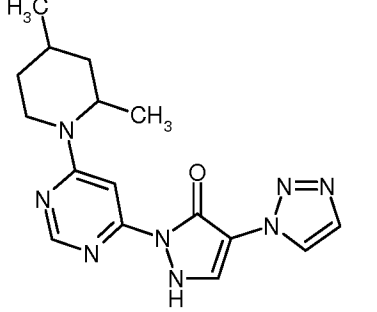
30

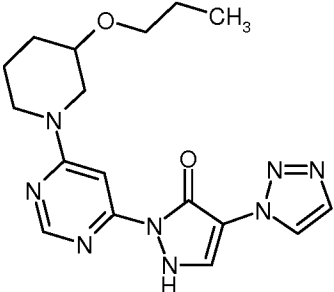
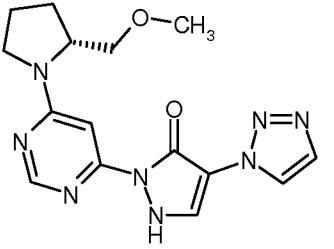
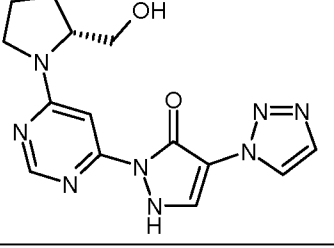
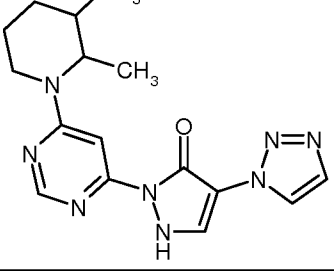
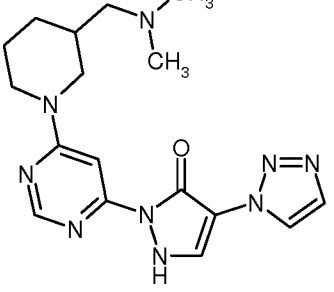
5 Tabell 8

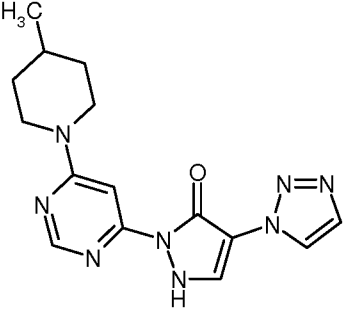
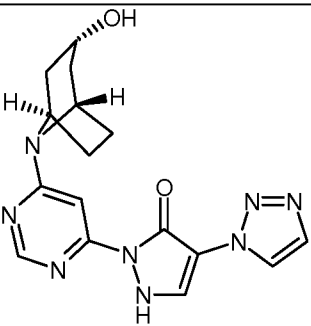
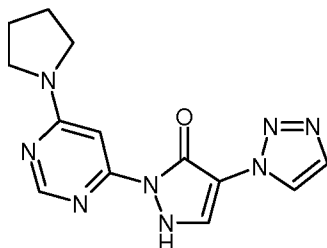
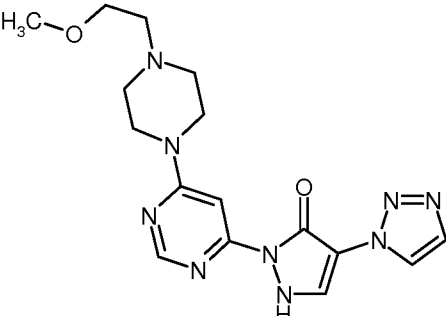
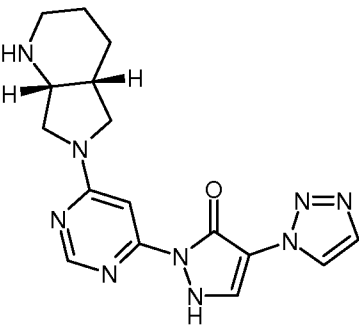
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
107		2 %	m/z = 339; 1.88 min
108		1 %	m/z = 341; 1.91 min
109		7 %	m/z = 327; 1.77 min
110		5 %	m/z = 327; 1.77 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
111		4 %	m/z = 341; 1.82 min
112		5 %	m/z = 343; 1.54 min
113		5 %	m/z = 331; 1.58 min
114		5 %	m/z = 311; 1.63 min
115		2 %	m/z = 356; 1.18 min

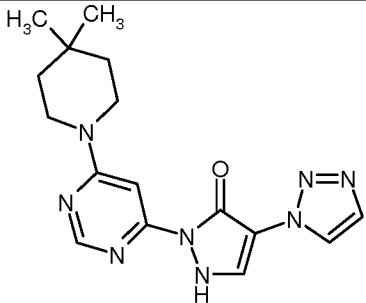
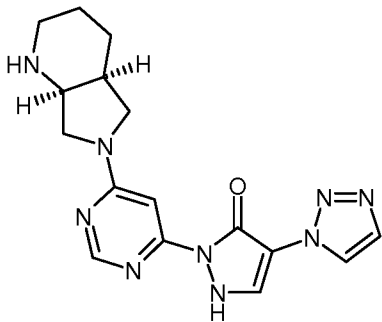
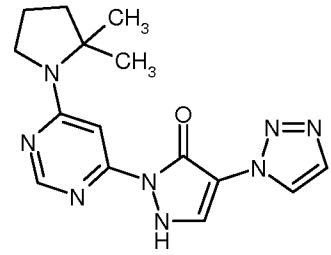
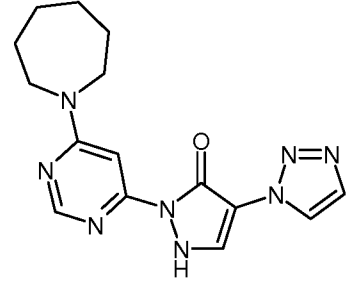
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
116		7 %	m/z = 356; 1.18 min
117		6 %	m/z = 343; 1.53 min
118		7 %	m/z = 341; 1.82 min
119		9 %	m/z = 353; 2.01 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
120		9 %	m/z = 356; 1.18 min
121		8 %	m/z = 371; 1.60 min
122		9 %	m/z = 368; 1.18 min
123		2 %	m/z = 341; 1.81 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
124		10 %	m/z = 371; 1.79 min
125		7 %	m/z = 343; 1.57 min
126		2 %	m/z = 329; 1.39 min
127		3 %	m/z = 341; 1.88 min
128		4 %	m/z = 370; 1.22 min

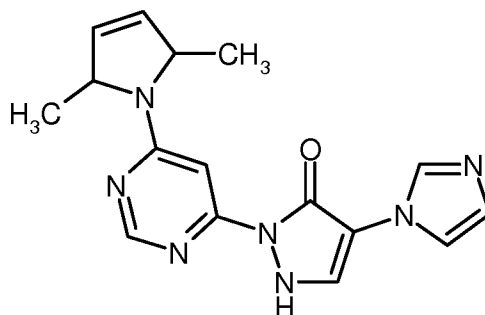
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
129		7 %	m/z = 327; 1.78 min
130		10 %	m/z = 371; 1.79 min
131		3 %	m/z = 299; 1.51 min
132		3 %	m/z = 372; 1.15 min
133		9 %	m/z = 354; 1.18 min

143

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
134		11 %	m/z = 341; 1.87 min
135		5 %	m/z = 354; 1.18 min
136		2 %	m/z = 327; 1.79 min
137		6 %	m/z = 327; 1.73 min

5 **Referanse eksempel 138**

2-[6-(2,5-Dimetyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

2.9 g (9.6 mmol) av eksempelforbindelse 53A ble løst i 40 ml DMF som en forhåndsløsning.

- 15 19 mg (0.1 mmol) 2,5-dimetyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole ble tilsatt til 200 µl DMF, og i rekkefølge ble det tilsatt 400 µl (0.1 mmol) av forhåndsløsningen fra eksempelforbindelse 53A og 35 mg (0.3 mmol) kaliumkarbonat. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 100 °C i 16 timer. For opparbeiding ble suspensjonen filtrert og filtratet kromatografert ved hjelp av preparativ LC-MS (fremgangsmåte 16). Produktfraksjonene
- 20 ble konsentrert i vakuem, og produktet tørket.

Utbytte: 5 mg (16 % av teoretisk)

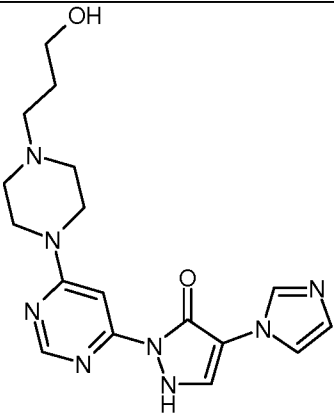
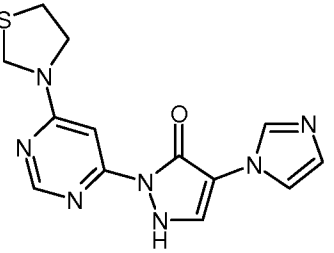
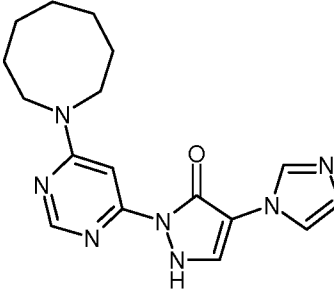
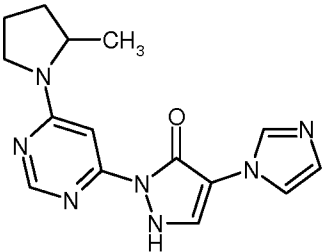
LC-MS (Fremgangsmåte 16): $R_t = 1.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 324$ $[M+H]^+$.

25

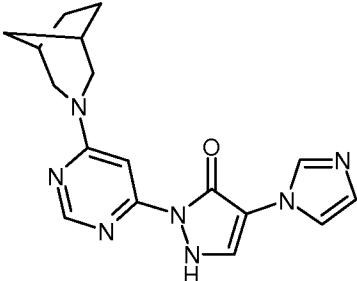
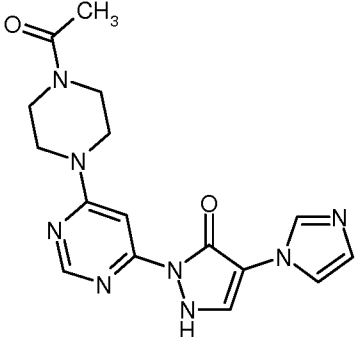
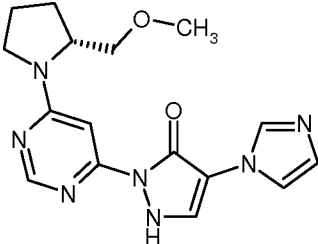
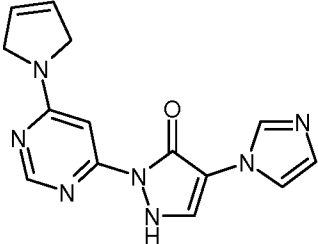
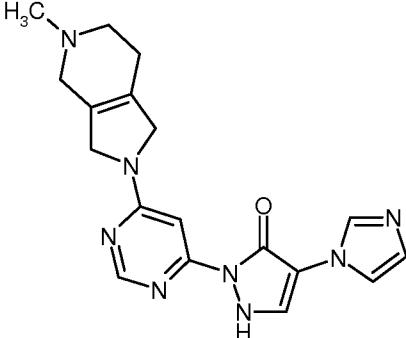
Analogt med fremstillingen av eksempel 140 ble de i tabell 9 angitte forbindelsene fremstilt fra 0.1 mmol av eksempelforbindelse 53A og 0.1 mmol av det angitte sekundære aminet. Eksemplene 139 til 176 i Tabell 9 er alle referanse eksempler:

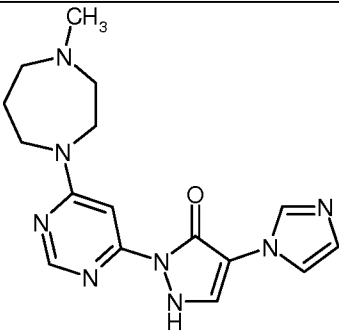
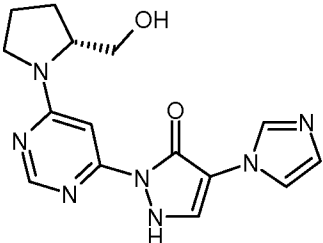
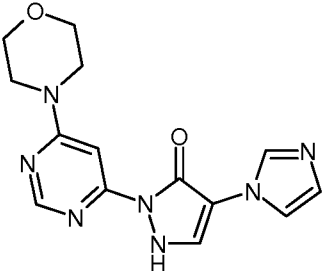
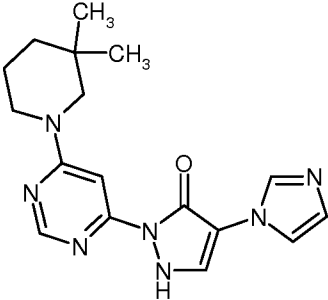
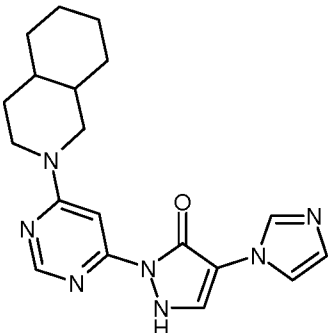
30

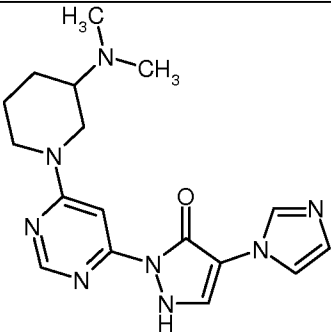
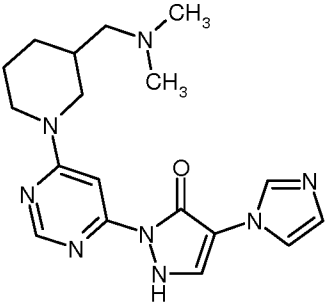
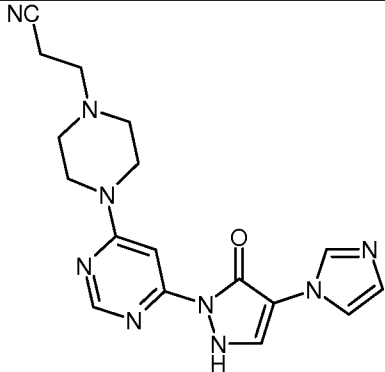
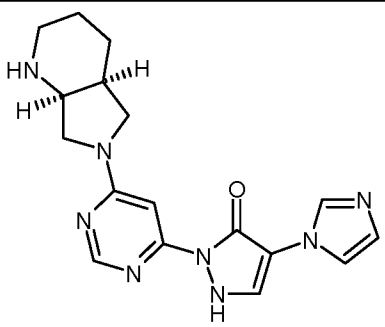
5 **Tabell 9**

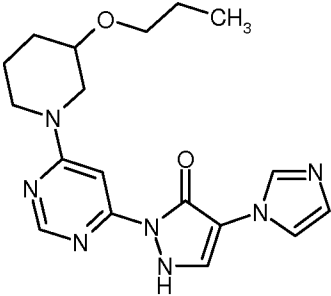
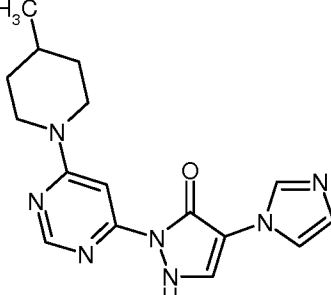
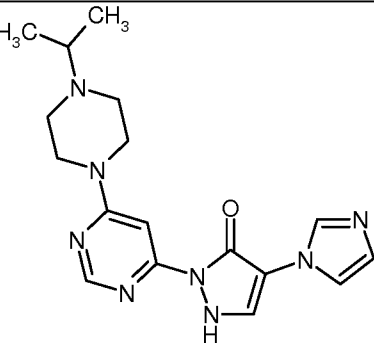
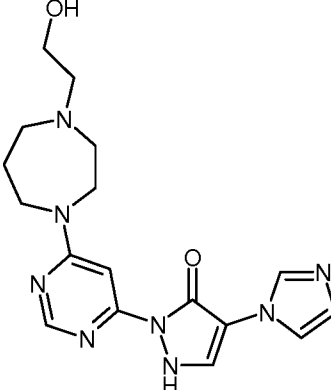
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
139		34 %	m/z = 371; 0.30 min
140		16 %	m/z = 351; 1.28 min
141		69 %	m/z = 340; 1.48 min
142		10 %	m/z = 312; 1.34 min

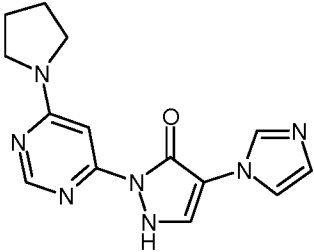
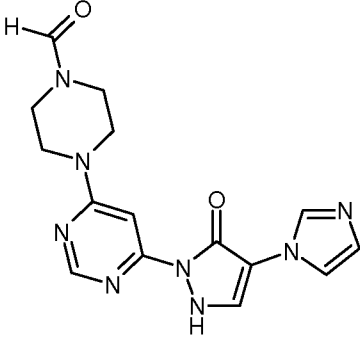
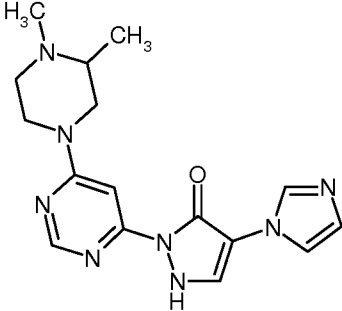
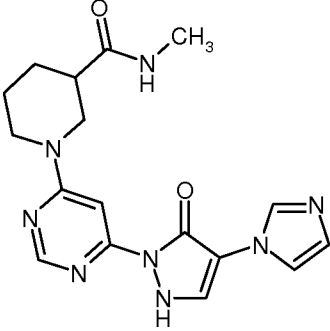
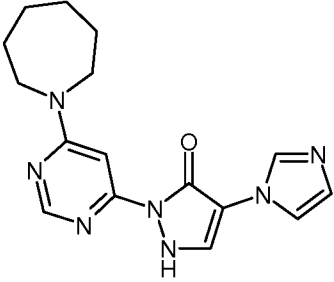
146

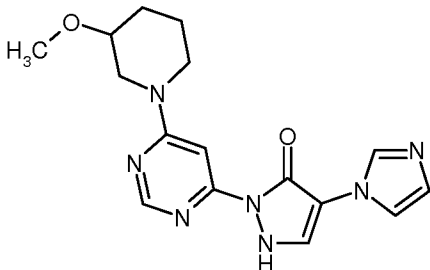
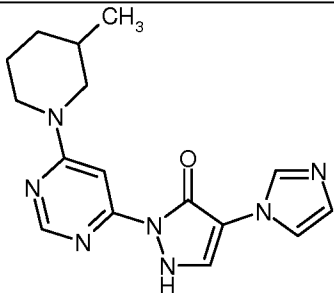
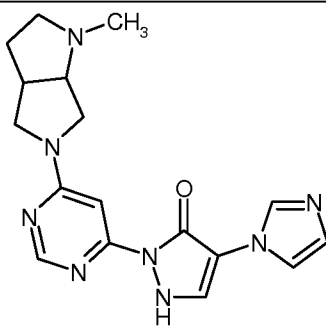
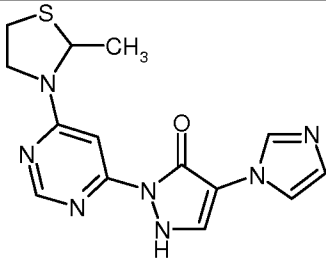
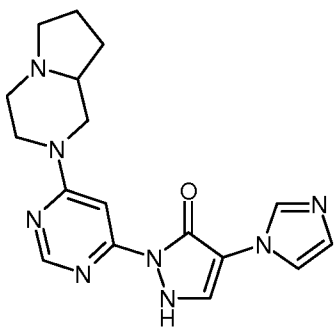
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
143		52 %	m/z = 338; 1.45 min
144		4 %	m/z = 355; 1.22 min
145		83 %	m/z = 342; 1.32 min
146		13 %	m/z = 295; 1.27 min
147		44 %	m/z = 365; 1.07 min

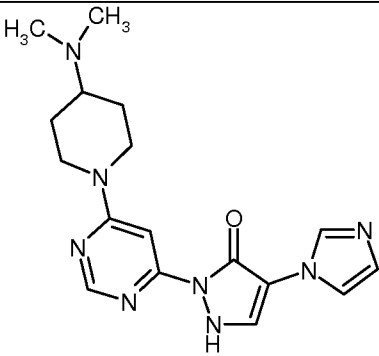
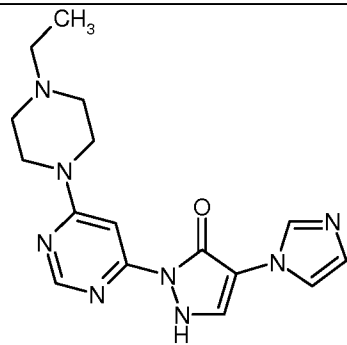
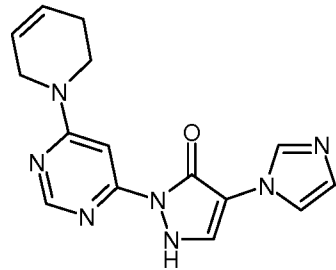
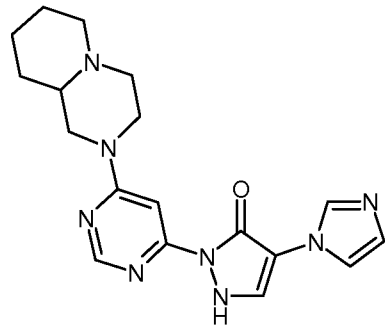
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
148		42 %	m/z = 341; 0.30 min
149		32 %	m/z = 328; 1.21 min
150		17 %	m/z = 314; 1.21 min
151		33 %	m/z = 340; 1.51 min
152		98 %	m/z = 365; 1.63 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
153		91 %	m/z = 355; 1.05 min
154		99 %	m/z = 368; 1.09 min
155		53 %	m/z = 366; 1.09 min
156		38 %	m/z = 353; 1.03 min

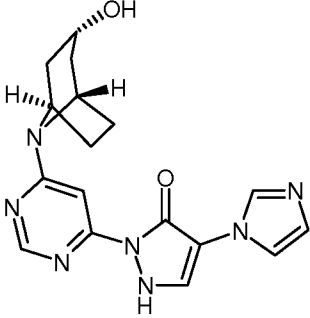
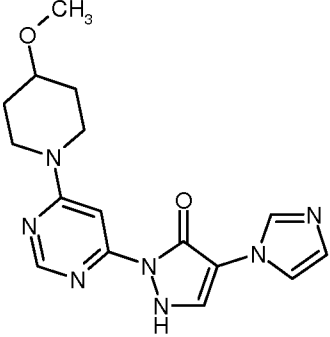
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
157		89 %	m/z = 370; 1.46 min
158		73 %	m/z = 326; 1.46 min
159		97 %	m/z = 355; 1.04 min
160		41 %	m/z = 371; 1.00 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
161		36 %	m/z = 298; 1.27 min
162		3 %	m/z = 341; 1.18 min
163		58 %	m/z = 341; 1.01 min
164		33 %	m/z = 369; 1.23 min
165		70 %	m/z = 326; 1.41 min

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
166		60 %	m/z = 342; 1.30 min
167		86 %	m/z = 326; 1.46 min
168		71 %	m/z = 352; 1.04 min
169		6 %	m/z = 330; 1.35 min
170		70 %	m/z = 353; 1.00 min

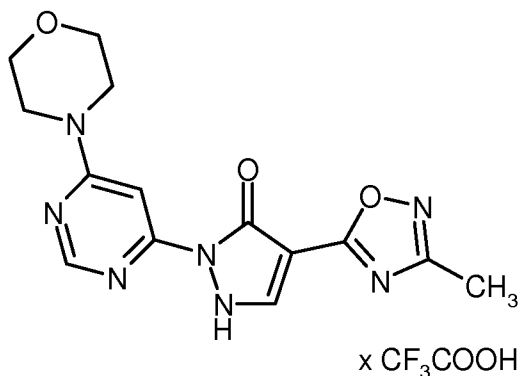
Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
171		60 %	m/z = 355; 1.04 min
172		64 %	m/z = 341; 1.00 min
173		67 %	m/z = 310; 1.35 min
174		99 %	m/z = 367; 1.05 min

153

Eks.nr.	Struktur	Utbytte (% av teoretisk)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (Fremgangsmåte 16)
175		34 %	m/z = 354; 1.26 min
176		66 %	m/z = 342; 1.30 min

5 **Referanse eksempel 177**

4-(3-Metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one trifluoracetat



10

22 mg (0.5 mmol, 60 % i mineralolje) natriumhydrid ble under argon suspendert i 1 ml DMF. Det ble tilsatt 38 mg (0.5 mmol) 1-N'-hydroksyetanimidamid ("acetamid oksim") og blandingen ble varmet opp under røring til 50  C. Etter en time ble 50 mg (0.2 mmol) av forbindelsen fra eksempel 54A tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 80  C i 2 timer. Deretter ble det tilsatt på nytt to ganger etterhverandre en blanding av 22 mg (0.5 mmol, 60 % i mineralolje) natriumhydrid og 38 mg (0.5 mmol) 1-N'-hydroksyetanimidamid i 1 ml DMF, som på forhånd var rørt ved 50  C i 30 min, og reaksjonsblandingen ble etter tilsetningen rørt ved 80  C. Produktet ble deretter avkjølt og konsentrert. Produktet ble løst i en blanding av 2 ml vann, metanol og 1 N saltsyre og renset med preparativ HPLC (RP18 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA).

20

Utbytte: 12 mg (17 % av teoretisk)

25

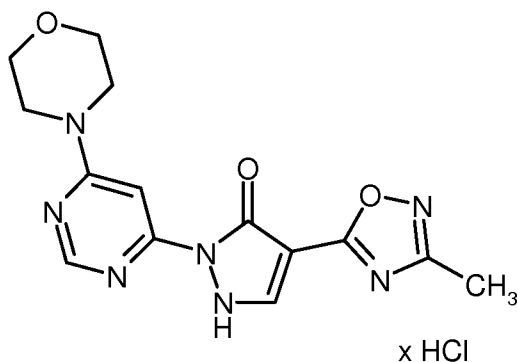
LC-MS (Fremgangsmåte 4): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 330 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): Ø = 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.85-3.65 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

30

5 **Referanse eksempel 178**

4-(3-Metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-2-(6-morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one hydroklorid



10

10 mg (0.02 mmol) av forbindelsen fra eksempel 177 ble rørt i 2 timer ved RT med en 4 N løsning av saltsyre i dioksan. Løsemiddelet ble dekantert av, fortynnet tre ganger etterhverandre i tert-butylmetyleter og dekantert igjen. Det oppnådde faste stoffet ble

15 tørket ved høyvakeum.

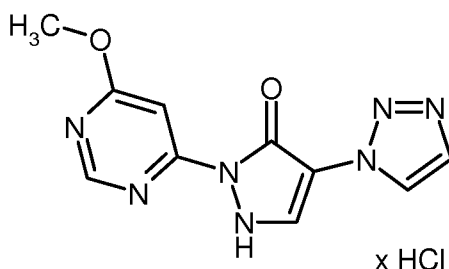
Utbytte: 7 mg (86 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 330$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.58$ (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

5 **Eksempel 179**

2-(6-Metoksyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid



10

0.3 ml (6.6 mmol) metanol ble tilsatt til 15 ml dioksan. Under røring ble det langsomt tilsatt 1.3 ml (2.7 mmol) av en 2 M løsning av fosfatbase P2-tert-butyl i THF og blandingen ble rørt ved RT i 15 min. Deretter ble det tilsatt 350 mg (1.3 mmol) av
15 forbindelsen fra eksempel 52A, og blandingen ble omsatt i 2 timer ved 150 C i en enkelmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer). Det ble ytterligere tilsatt 2 ml (49.2 mmol) metanol og blandingen ble på ny omsatt i 2 timer under samme betingelser i en enkeltmodus mikrobølgereaktor (CEM Explorer). Etter avkjøling ble reaksjonsblandingens konsentrert og produktet ble renset med preparativ HPLC (RP18
20 kolonne; elueringsmiddel: acetonitril/vanngradient under tilsetning av 0.1 % TFA). De produktinnholdende fraksjonene ble samlet og konsentrert på rotasjonsfordamper. Produktet ble tørket i høyvakeum, og deretter ble 3 ml av en 4 N løsning av saltsyre i dioksan tilsatt. Blandingens ble rørt ved RT, det faste stoffet filtrert fra og tørket i høyvakeum.

25

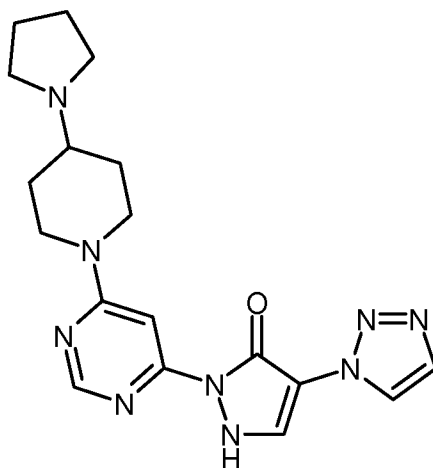
Utbytte: 60 mg (15 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 7): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 260$ $[M+H]^+$;

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.80$ (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

5 **Referanse eksempel 180**

2-[6-(4-Pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



10

481 mg (2.3 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3A, 600 mg (2.3 mmol) av
forbindelsen fra eksempel 30A og 79 mg (0.5 mmol) p-toluensulfonsyre ble tilsatt til 8
ml THF og omsatt i 30 minutter ved 170°C i en enektlmodus mikrobølgeraktor (Emrys
15 Optimizer). For opparbeiding ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakeum og
produktet kromatografert over preparativ HPLC (fremgangsmåte 17).
Produktfraksjonene ble lyofilisert og deretter tilsatt vann/acetonitril (5:1). Løsningen ble
varmet opp, behandlet med ultralyd og filtrert gjennom et Milliporefilter (0.45 µm).
Filtratet ble tørket i vakeum ved konsentrering.

20

Utbytte: 17 mg (2 % av teoretisk)

LC-MS (Fremgangsmåte 8): $R_t = 0.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 382$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.41$ (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s,
1H), 7.68 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 3.18-2.88 (m, 6H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92-1.76
(m, 4H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.16 (t, 1H).

5 **B. Bestemmelse av farmakologisk virkning.**

De farmakologiske egenskapene til forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ifølge en undersøkelse:

10 **Forkortelser:**

DMEM	Dulbecco's modifiserte Eagle medium
FCS	fosterkalveserum
TMB	3,3',5,5'-tetrametylbenzidin
Tris	tris(hydroksymetyl)-aminometan

1. In vitro-tester for bestemmelse av aktiviteten og selektiviteten til HIF prolyl 4-hydroksylaseinhibitorer

15

1.a) Hemming av aktiviteten med HIF prolylhydroksylase:

Hydroksylert HIF binder spesifikt på von Hippel-Lindau protein-elongin B-elongin C komplekset (VBC kompleks). Denne interaksjonen skjer når HIF er hydroksylert på en
 20 konserverert prolylrest. Den er grunnlaget for den biokjemiske bestemmelsen av HIF prolylhydroksylaseaktiviteten. Test ble gjennomført slik det er beskrevet [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330 (1), 74-80 (2004)]:

25 En klar, neutr avidin HBC-belagt 96-brønns mikrotiterplate (Pierce) ble inkubert i 30 minutter ved blokkeringskasin. Deretter ble platen vasket tre ganger med 200 µl vaskebuffer (50 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 % (v/v) blokkeringscasein, 0.05 % (v/v) Tween 20) per brønn. Peptidet biotin-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (Eurogentec, 4102 Seraing, Belgia) ble tilsatt i en konsentrasjon på 400 nM i 100 µl vaskebuffer.
 30 Dette peptidet tjente som substrat for prolylhydroksyleringen og ble bundet på mikrotiterplaten. Etter 60 minutters innkubering ble platen vasket tre ganger med vaskebuffer, inkubert i 30 minutter med 1 mM biotin i blokkeringscasein og deretter vasket på nytt tre ganger med vaskebuffer.

35 For gjennomføring av polyloksylasereaksjonen ble peptidsubstratet bundet på platene inkubert i 1 til 60 minutter med et prlylhydroksylaseinnholdende cellelysat.

- 5 Reaksjonen fant sted i 100 μ l reaksjonsbuffer (20 mM Tris, pH 7.5, 5 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 1 μ M - 1 mM 2-oksoglutarat, 10 μ M FeSO₄, 2 mM askorbat) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inneholdt i tillegg til den testede inhibatoren prolylhydroksylase i forskjellige konsentrasjoner. Testsubstansen ble foretrukket, men ikke utelukket, tilsatt ved konsentrasjoner mellom 1 nM og 100 μ M. Iløpet av tre ganger vasking av platene med vaskebuffer ble reaksjonen stoppet.

- For kvantitativ bestemmelse av prolylhydroksyleringen ble et fusjonsprotein, som også inneholdt tioredoksin fra *E. coli* også som VBC-komplekset, i 80 μ l bindingsbuffer (50 mM Tris, pH 7.5, 120 mM NaCl) tilsatt. Etter 15 minutter ble 10 μ l av en oppløsning av polyklonal anti-tioredoksinantistoff fra kanin i bindingsbuffer tilsatt. Etter ytterligere 30 minutter tilsettes 10 μ l av en løsning av anti-kanin immunoglobulin koblet med pepperrotperoksidase i bindingsbuffer tilsatt. Etter 30 minutters inkubering ved romtemperatur blir blandingen vasket tre ganger med vaskebuffer og ikke-bundet VBC-kompleks og antistoff fjernet. For bestemmelse av mengden av bundet VBC-kompleks fulgte inkubering i 15 minutter med TMB. Fargereaksjonen ble avsluttet gjennom tilsetning av 100 μ l 1 M svovelsyre. Gjennom måling av den optiske tettheten ved 450 nm ble mengden bundet VBC-kompleks bestemt. Den er proporsjonal med mengden av hydroksylert prolin i peptidsubstratet.

- 25 For deteksjon av prolyl hydroksyleringen kan alternativt et med europium (Perkin Elmer) koblet VBC-kompleks anvendes. I dette tilfellet blir mengden av bundet VBC-kompleks bestemt gjennom tidsoppløst fluoressens. I tillegg er anvendelsen av VBC-kompleks merket med [³⁵S]-metionin mulig. På denne måten kan det radioaktivt merkede VBC-komplekset gjennom in vitro-transkripsjonstranslasjon i retikuloscellelysat fremstilles.

- Utførelseseksempelet hemmer aktiviteten til HIF prolylhydroksylasen i denne testen med en IC₅₀ verdi på ≤ 30 μ M. I tabell 1 nedenfor er representative IC₅₀-verdier for utførelseseksemplene og referanse eksemplene angitt. Eksemplene 10, 12, 17, 43, 50, 55, 60, 91, 101, 103 og 166 er referanse eksempler:

Tabell 1

Eksempelnr.	IC ₅₀ [μ M]
5	1.2

Eksempelnr.	IC ₅₀ [μM]
7	0.34
10	0.5
12	0.75
17	0.56
43	1.8
45	0.78
50	1.4
55	2
60	1.4
61	1.1
62	0.05
72	0.49
83	1.9
85	0.19
91	2.8
101	1.7
103	0.35
113	0.74
129	0.36
166	0.69

5

1.b) Cellulær, funksjonell in vitro-test:

Kvantifiseringen av virkningen til forbindelsen ifølge oppfinnelsen ble utført ved hjelp av en rekombinant celledinje. Cellene stammer opprinnelig fra en human lungekarcinomcelledinje (A549, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Testcelledinjen ble stabilt transfektet med en vektor, som inneholdt reportergenet til Photinus pyralis luciferase (i etterfølgende nevnte) under kontroll av en gunstig minimalpromoter. Minimalpromoterens betod av to hypoksiresponderende elementer oppstrøms en TATA-boks [Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P., Smith T.J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., Biochem. Biophys. Res. Commun. 296 (2), 343-9 (2002)]. Under påvirkning av hypoksi (for eksempel dyrkning under nærvær av 1 % oksygen i 24 timer) eller under påvirkning av ikke-selektive dioksygenaseinhibitorer (for eksempel desferroksamin i en konsentrasjon på 100 μM,

5 kobaltklorid i en konsentrasjon på 100 μ M eller N-oksalylglycindietyler i en konsentrasjon på 1 mM), ga en testcellelinjeluciferase, som ved hjelp av egnede bioluminenssensreagenser (for eksempel Steady-Glo® Luciferase undersøkelsessystem, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) og et luminometer kan detekteres og kvantifiseres.

10

Testaktivitet: Cellene ble tilsatt på testdagen i en bestemt målt mengde dyrkningsmedium (DMEM, 10 % FCS, 2 mM glutamin) i 384- eller 1,536-brønns microtiterplater og holdt i en celleinkubator (96 % luftfuktighet, 5 % v/v CO₂, 37 °C). På testdagen ble virkemediet til testsubstansene tilsatt i trinnvise konsentrasjoner. Som
 15 en negativ kontroll ble cellene tilsatt ingen testsubstans. Som positiv kontroll for bestemmelse av ømfintligheten til cellene for inhibitoren ble for eksempel desforoksammin i en sluttkonsentrasjon på 100 μ M tilsatt. Seks til 24 timer etter overføring av testsubstansene til bunnene i mikrotiterplaten, ble det resulterende lyssignalet i luminometeret målt. Avhengig av målverdien ble en
 20 doseringsvirkningsrelasjon bestemt, som tjente som grunnlag for beregning av halvmaksimal effektkonsentrasjon (betegnet som EC₅₀ verdi).

1.c) Cellulær, funksjonell in vitro-test for forandring av genekspresjonen:

25 For undersøkelse av forandringen av ekspresjonen av spesifikke mRNA'er i menneskelige cellerlinjer etter behandling med testsubstansene, ble følgende cellerlinje dyrket på 6- eller 24-brønns plater: human hepatomaceller (HUH, JCRB Cell Bank, Japan), humane embryonale nyrefibroblaster (HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, USA), humane cervika karsinomceller (HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, USA),
 30 humane "nabelschnurvenenen" endotelceller (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, New Jersey 07073, USA). 24 etter tilsetting av testsubstansene ble cellene vasket med fosfatbuffret saltvann, og fra denne det totale RNA utvunnet ved anvendelse av en egnet fremgangsmåte (for eksempel Trizol® reagens, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Tyskland).

35

For typisk analyseeksperiment ble 1 μ g av det utvunnete totale RNA fortynnet med DNase I og ved anvendelse av en passende reverstranskriptasereaksjon DNA (cDNA) (ImProm-II Reverse Transcription System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) ble en komplementær DNA (cDNA) overført. 2.5 % av den utvunnete cDNA
 40 tilsettingen ble anvendt for polymerasekjedereaksjonen. Ekspresjonsnivået til mRNA til

5 det undersøkende genet ble bestemt ved hjelp av "realtime quantitative polymerase chain reaction" [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6 (10), 986-94 (1996)] ved anvendelse av et ABI Prisme 7700 sekvens deteksjonsinstrument (Applied Biosystems, Inc.). Den herved benyttede primer-sonde-kombinasjonen ble generert ved hjelp av Primer Express 1.5 Software (Applied Biosystems, Inc.). I detalj ble mRNA'er av erythropoietin, karboanhydrase IX, 10 laktatdehydrogenase A og vaskulær endotelcellevekstfaktor undersøkt.

Substansene ifølge foreliggende oppfinnelse fører til en signifikant doseavhengig økning av det mRNA hypoksiinduserte genet i celler fra mennesker.

15

2. In vivo-tester for å bekrefte virkningen i kardiovaskulært system

2.a) In vivo-test for forandring av genekspresjon:

20 Mus eller rotter ble administrert prøveforbindelser løst i et egnet løsemiddel enten gjennom oral faringssondeapplikasjon, intraperitonealt eller intravenøst. Typiske doseringer er 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 og 300 mg substans per kg kroppsvekt og administrasjon. Kontroller inneholder kun løsemiddel. 4, 8 eller 24 timer etter tilføring av prøvesubstansen ble dyrene avlivet med en overdose isofluran, og deretter servikal 25 dislokasjon og de undersøkte organene ble tatt ut. Deler av organene ble raskt frosset ned i flytende nitrogen. Fra organdelen ble det totale RNA bestemt i henhold til det som er beskrevet under B.1.a) og denne ble gjort til et cDNA. Ekspresjonsnivået til mRNA til det undersøkte genet ble bestemt ved hjelp av "realtime quantitative polymerase chain reaction" [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6 (10), 986-94 (1996)] ved anvendelse av et ABI Prism 7700 30 sekvensdeteksjonsinstrument (Applied Biosystems, Inc.).

Substansen i henhold til foreliggende oppfinnelse fører til sammenlignet med placebokontrollen etter oral eller parenteral administrasjon til en signifikant 35 doseavhengig økning av mRNA til erythropoietin i nyrene.

2.b) Bestemmelse av erythropoietin-jern i serum:

Mus eller rotter ble administrert prøvesubstansen i et egnet løsemiddel enten 40 intraperitonealt eller oralt en eller to ganger daglig. Typiske doseringer er 0.1, 0.5, 1, 5,

- 5 10, 20, 50, 100 og 300 mg substans per kg kroppsvekt og administrering. Placebokontroller inneholder kun løsemiddel. Før applikasjonen og 4 timer etter den siste substanstilsetningen ble dyrene i lett narkose tatt 50 µl blod fra den retroorbitale vene pleksus eller halevenen. Blodet ble ved tilsetting av litsiumheparin gjort ikke-flytende. Ved sentrifugering ble blodplasma utvunnet. I blodplasmaet ble det ved hjelp
10 av en erythropoietin-ELISA (Quantikine® mus Epo Immunoundersøkelse, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) i henhold til instruksjonene til produsenten bestemt innholdet av erythropoietin. Må verdien ble til pg/ml omregnet med en museerythropoietinreferansemåling.
- 15 Substansen ifølge foreliggende oppfinnelse gir etter oral eller parenteral administrasjon en signifikant, doseavhengig økning av plasmaerythropoietin i forhold til utgangsverdien og placebokontrollen

2.c) Bestemmelse av den cellulære sammensetningen av perifert blod:

20

- Mus eller rotte ble administrert prøvesubstans i et passende løsemiddel enten hydraperetonealt eller oralt en eller to ganger daglig iløpet av flere dager. Typiske doseringer er for eksempel 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 og 300 mg substans per kg kroppsvekt og administrering. Kontroller inneholder kun løsemiddel. Ved slutten av
25 forsøket ble dyrene i narkoserus tatt blod fra venepleksus av øyehjørnet eller halevenen, og ved tilsetting av natriumsitrat gjort ikke-flytende. I en passende elektronisk måleinnretning ble konsentrasjonen av erytrocytter, leukocyter og trombocyter bestemt i blodprøven. Konsentrasjonen av retikulocyter ble ved hjelp av blodstreker, som var farget med en for dette egnet fargeløsning (Fa. KABE Labortechnik, Nümbrecht),
30 bestemt ved mikroskopisk scanning av tusen erytrocytter. For bestemmelse av hematokritt ble blodet tatt fra retroorbital venepleksus ved hjelp av en hematokrittkapikær og hematokrittverdien ble etter sentrifugering av kapilæren i en for dette egnet sentrifuge, manuelt avlest.
- 35 Substansene ifølge foreliggende oppfinnelse fører til etter oral og parenteral administrasjon til signifikant, doseavhengig økning av hematokritt, erytrosyttall og retikulocyter i forhold til utgangsverdien og placebokontrollen.

3. Bestemmelse av løselighet

40

5 **Fremstilling av utgangsløsning (urløsning):**

Ved hjelp av minst 1.5 mg av testsubstansen ble nøyaktig tilsatt til en “Wide Mouth” 10 mm skru V-medisinflaske (fra Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art. No. 8004-WM-H/V 15µ) med passende skrukork og septum, tilsatt DMSO til en konsentrasjon på
10 50 mg/ml og sentrifugert i 30 minutter ved hjelp av en virvleinnretning.

Fremstilling av kalibreringsløsninger:

Det nødvendige pipetteringsstrinnet ble utført i 1.2 ml 96 dypbrønnsplate (DWP) ved hjelp av en væskehånderingsrobot. Som løsemiddel ble det anvendt en blanding av
15 acetonitril/vann 8:2.

Fremstilling av utgangsløsning for kalibrering (stamløsning): 10 µl av urløsningen ble tilsatt 833 µl av løsemiddelblandingen (konsentrasjon = 600 µg/ml), og blandingen ble homogenisert. Det ble for hver testsubstans fremstilt 1:100 fortynninger i separate
20 DWP’er, og blandingen ble deretter homogenisert.

Kalibreringsløsning 5 (600 ng/ml): 30 µl av stamløsningen ble tilsatt 270 µl løsemiddelblanding og homogenisert.

25 Kalibreringsløsning 4 (60 ng/ml): 20 µl av kalibreringsløsning 5 ble tilsatt 270 µl løsemiddelblanding og homogenisert.

Kalibreringsløsning 3 (12 ng/ml): 100 µl av kalibreringsløsning 4 ble tilsatt 400 µl løsemiddelblanding og homobenisert.

30 Kalibreringsløsning 2 (1.2 ng/ml): 20 µl av kalibreringsløsning 3 ble tilsatt 270 µl løsemiddelblanding og homogenisert.

Kalibreringsløsning 1 (0.6 ng/ml): 150 µl kalibreringsløsning 2 ble tilsatt 150 µl
35 løsemiddelblanding og homogenisert.

Fremstilling av prøveløsninger:

Det nødvendige pipetteringsstrinnet ble utført i 1.2 ml 96 brønns DWP ved hjelp av en
40 væskehånderingsrobot. 10.1 µl av stamløsningen ble tilsatt 1000 µl PBS-buffer pH 6.5

- 5 (PBS-buffer pH 6.5: 61.86 g natriumklorid, 39.54 g natriumdihydrogenfosfat og 83.35 g 1N vandig natriumlut ble tilsatt til en 1 liter målekolbe, avkjølt med vann og rørt i 1 time. Av denne løsningen ble 500 ml tilsatt til en 5 liter målekolbe og avkjølt med vann. pH ble bragt til 6.5 med 1 N natronlut).

10 **Gjennomføring:**

- De nødvendige pipetteringstrinnene fulgte i 1.2 ml 96 brønners DWP ved hjelp av en væskehånderingsrobot. De således fremstilte prøveløsningene ble rørt i 24 timer ved 1400 rpm ved hjelp av en tempererbar rører ved 20°C. Fra denne løsningen ble det tatt
15 ut 180 µl og overført til et Beckman polyallomersentrifugerør. Denne løsningen ble sentrifugert i 1 time ved 223 000 x g. Til hver prøveløsning ble 100 µl av supernatanten tatt ut og fortynnet 1:10 og 1:1000 med PBS-buffer 6.5.

Analytisk:

20

- Prøven ble analysert ved hjelp av HPLC/MS-MS. Kvantifisering skjedde ved hjelp av en fempunkts kalibreringskurve av testforbindelsen. Løseligheten ble uttrykt i mg/l. Analysesekvens: 1) blindprøve (løsemiddelblanding); 2) kalibreringsløsning 0.6 ng/ml; 3) kalibreringsløsning 1.2 ng/ml; 4) kalibreringsløsning 12 ng/ml; 5) kalibreringsløsning
25 60 ng/ml; 6) kalibreringsløsning 600 ng/ml; 7) blindprøve (løsemiddelblanding); 8) prøveløsning 1:1000; 7) prøveløsning 1:10.

HPLC/MS-MS fremgangsmåte

- 30 HPLC: Agilent 1100, quat. pumpe (G1311A), autosprøvetaker CTC HTS PAL, avgasser (G1322A) og kolonnetermostat (G1316A); kolonne: Oasis HLB 20 mm x 2.1 mm, 25 µ; temperatur: 40°C; elueringsmiddel A: vann + 0.5 ml of maursyre/l; elueringsmiddel B: acetonitril + 0.5 ml av maursyre/l; strømningshastighet: 2.5 ml/min; stopptid 1.5 min; gradient: 0 min 95% A, 5% B; ramp: 0-0.5 min 5% A, 95% B; 0.5-
35 0.84 min 5% A, 95% B; ramp: 0.84-0.85 min 95% A, 5% B; 0.85-1.5 min 95% A, 5% B.

MS/MS: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API grenseflate; HPLC-MS inngangssplitter 1:20; måling i ESI-modus.

5 **C. Utføringseksempel for farmasøytiske sammensetninger**

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan på følgende måte overføres til en farmasøytisk sammensetning:

10 **Tabletter:**

Sammensetning:

100 mg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, 50 mg laktose (monohydrat), 50 mg
15 maisstivelse (naturlig), 10 mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Tyskland) og 2 mg magnesiumstearat.

Tablettvekt 212 mg. Diameter 8 mm, kurvediameter 12 mm.

20 **Fremstilling**

Blandingen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, laktose og stivelse ble granulert med en 5 % løsning (m/m) av PVP i vann. Granulatet ble etter tørking med magnesiumstearat blandet i 5 minutter. Denne blandingen ble presset i en vanlig tablettpresse (format av
25 tablettene se ovenfor). Som retningslinje for testingen ble en presskraft på 15 kN anvendt.

Oral appliserbar suspensjon:

30 **Sammensetning:**

1,000 mg av forbindelse ifølge oppfinnelsen, 1,000 mg etanol (96 %), 400 mg Rhodigel® (xanthangummi fr FMC, Pennsylvania, USA) og 99 g vann.

35 En enkeltdose på 100 mg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen tilsvarer 10 ml av oral suspensjon.

5 **Fremstilling:**

Rhodigel ble suspendert i etanol, forbindelsen ifølge oppfinnelsen ble tilsatt til suspensjonen. Under røring fulgte tilsetting av vannet. Til slutt ble bulken av Rhodigel rørt i 6 timer.

10

Oralt appliserbar løsning:

Sammenserning:

15 500 mg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, 2.5 g polysorbat og 97 g polyetylen glykol 400. En enkeltdose av 100 mg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen tilsvarer 20 g oral løsning.

Fremstilling:

20

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen ble suspendert i en blanding av polyetylen glykol og polysorbat under røring. Røreforløpet ble utført til fullstendig oppløsning av forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

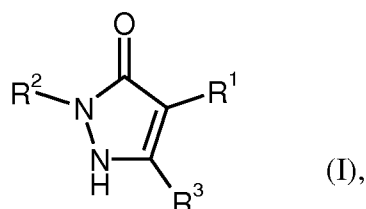
25 **i.v. Løsning:**

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen ble løst i en konsentrasjon under metningsløseligheten i et fysiologisk godtagbart løsemiddel (for eksempel isoton saltvannsløsning, glukoseløsning 5 % og/eller PEG 400-løsning 30 %). Løsningen ble sterilfiltrert, og fylt
30 i sterile og pyrogenfrie injeksjonsbeholdere.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel (I)



der

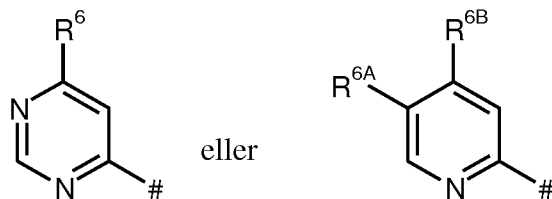
R¹ står for en heteroarylgruppe med formelen

hvor

* betyder bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R⁴ betyder hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

R² står for en heteroarylgruppe med formelen

hvor

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 , R^{6A} og R^{6B} er like eller forskjellige og uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksy, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkyl-amino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl for sin del respektivt kan være en eller flere ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

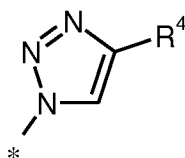
R^3 står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

2.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, der

R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



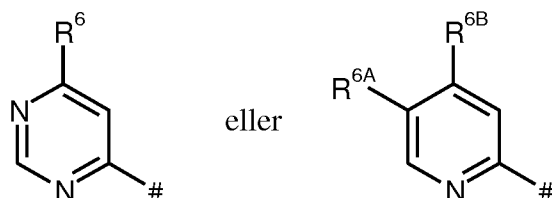
hvor

* betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^4 betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



hvor

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 , R^{6A} og R^{6B} er like eller forskjellige og uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl for sin del kan være en til to ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

R³ står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

3.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, der

R¹ står for en heteroarylgruppe med formelen



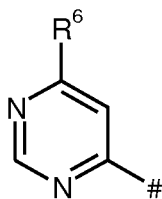
hvor

* betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R⁴ betyr hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

R² står for en heteroarylgruppe med formelen



hvor

betyr bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 er hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, for sin del kan være en til to ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

og

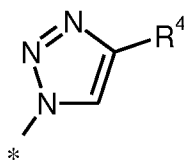
R^3 står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

4.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, 2 eller 3, der

R^1 står for en heteroarylgruppe med formelen



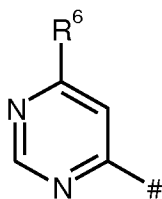
hvor

* betyder bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^4 betyder hydrogen, fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, hydroksykarbonyl eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

R^2 står for en heteroarylgruppe med formelen



hvor

betyder bindingspunktet med dihydropyrazolonringen

og

R^6 er hydrogen eller en substituent valgt fra gruppen fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₆)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₆)-alkoksy, trifluormetoksy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino, di-(C₁-C₄)-

alkylamino, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, hvor

(C₁-C₆)-alkyl for sin del kan være substituert med hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy eller amino

og

4- til 6-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl, for sin del kan være en til to ganger, likt eller forskjellig, substituert med fluor, klor, brom, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, trifluormetyl, hydroksyl, (C₁-C₄)-alkoksy, trifluormetoksy, okso, amino, mono-(C₁-C₄)-alkyl-amino, di-(C₁-C₄)-alkylamino, hydroksykarbonyl og/eller (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

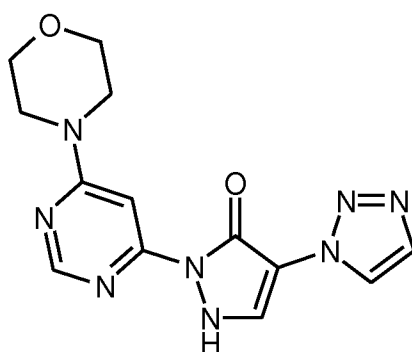
og

R³ står for hydrogen,

og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

5.

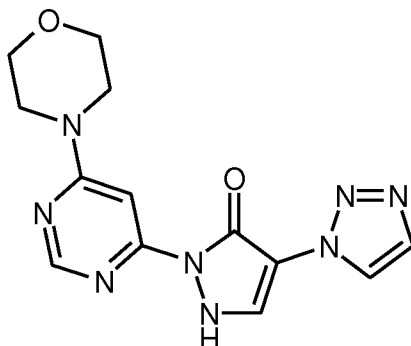
2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one ifølge krav 1 med formel



og deres salter, solvater og solvatene av saltene.

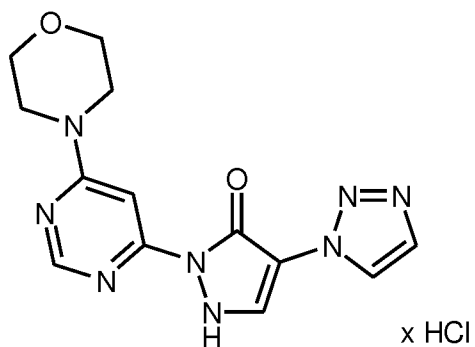
6.

2-(6-Morfolin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
ifølge krav 1 med formel



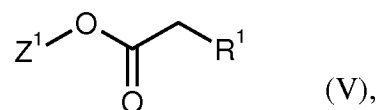
7.

2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one
hydroklorid ifølge krav 1 med formel



8.

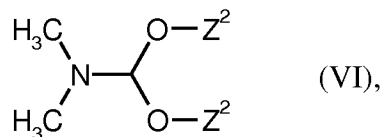
Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R^3 betyr hydrogen, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formel (V)



hvor R^1 har betydningen angitt i krav 1 til 7 og

Z^1 står for metyl eller etyl,

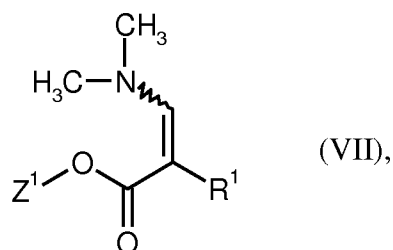
blir utsatt for kondenseringsreaksjon med en forbindelse med formel (VI)



hvor

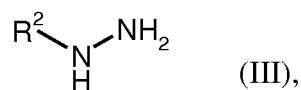
Z^2 står for metyl eller etyl,

til forbindelser med formelen (VII)



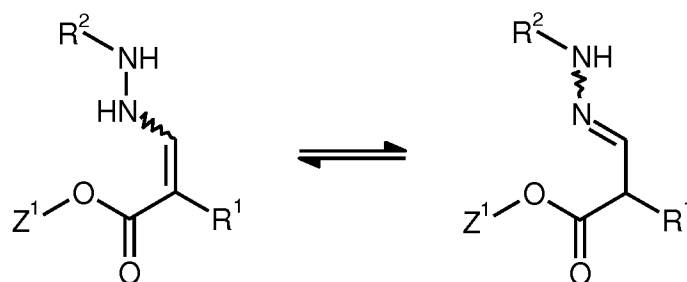
hvor Z^1 og R^1 har betydningen gitt i kravene 1 til 7,

og disse blir deretter under nærvær av en syre reagert med en forbindelse med formel (III)



hvor R^2 har betydningen ifølge krav 1 til 7,

til forbindelser med formel (IV-A)



(IV-A)

hvor Z^1 , R^1 og R^2 har betydningen gitt i kravene 1 til 7,

som således sykliseres under disse reaksjonsbetingelsene eller i et etterfølgende reaksjonstrinn ved tilsetning av en base til forbindelsen med formel (I), hvor R^3 står for hydrogen.

9.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for behandling og/eller profilakse av sykdom.

10.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, for fremstilling av et legemiddel for behandling og/eller profylakse av hjertekretsløpsykdom, hjertesvikt, anemi, kronisk nyresykdom og nyresvikt.

11.

Legemiddel inneholdene en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, i kombinasjon med et inert, ikke-toksisk, farmasøytisk egnet hjelpestoff.

12.

Legemiddel inneholder en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, i kombinasjon med ett eller flere ytterligere virkestoffer valgt fra gruppen bestående av ACE-inhibitorer, angiotensin II reseptorantagonister, β reseptorblokkere, kalsiumantagonister, PDE-inhibitorer, mineralokortikoidreseptorantagonister, diuretika, aspirin, jernsupplementer, vitamin B12 og folsyresupplementer, statiner, digitalis (digoksin) derivater, tumorkjemoterapeutiske midler og antibiotika.

13.

Legemiddel ifølge krav 11 eller 12 for behandling og/eller profilakse av hjertekretsløpforstyrrelser, hjertesykdom, anemi, kronisk nyresykdom og nyresvikt.