



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2324008 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.09.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.05.09
(86)	Europeisk søknadsnr	09780990.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.25
(30)	Prioritet	2008.07.24, EP 08161076
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L., Viale Pasteur, 10, 20014 Nerviano (MI), Italia
(72)	Oppfinner	PULICI, Maurizio, Via T.Speri 31, I-20040 Caponago (MI), Italia ZUCCOTTO, Fabio, Via Due Giugno 7, I-20153 Milan, Italia BADARI, Alessandra, Via Giovanni XXIII n.3, I-20057 Veduggio al Lambro (MB), Italia NUVOLONI, Stefano, Via Priaruggia 5/20, I-Genova 16148, Italia CERVI, Giovanni, Via Cavallotti 4, I-22100 Como, Italia TRAQUANDI, Gabriella, Via Cilea 106, I-20151 Milan, Italia BIONDARO, Sonia, Via Costa 8, I-37030 Roncà (VR), Italia TRIFIRO', Paolo, Via Salita dell'Aquila 1/4, I-16142 Genova, Italia MARCHIONNI, Chiara, Via Lucca 18, I-20152 Milan, Italia MODUGNO, Michele, Via Buccari n. 36, I-20015 Parabiagio (MI), Italia
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	3,4-diarylpyrazoler som proteinkinase- inhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/068452 B1 WO-A-2007/105058 B1 WO-A-2008/042639 B1

3,4-DIARYLPYRAZOLER SOM PROTEINKINASE-INHIBITORER

Den foreliggende oppfinnelsen angår visse substituerte 3,4-diarylpyrazol forbindelser, som modulerer aktiviteten til proteinkinaser. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er derfor nyttige i å behandle sykdommer forårsaket av deregulert proteinkinase-aktivitet.

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for å fremstille disse forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger omfattende disse forbindelser, og fremgangsmåter for å behandle sykdommer ved å anvende farmasøytiske sammensetninger omfattende disse forbindelser.

De klassiske Ras, Raf, MEK (mitogen-aktivert proteinkinase/ekstracellulær signal-regulert kinase), ERK (ekstracellulær signal-regulert kinase) signalveiene spiller en sentral rolle i reguleringen av en rekke cellulære funksjoner avhengig av cellulær sammenheng, inkludert cellulær proliferasjon, differensiering, overlevelse, uddølggjøring og angiogenese (vist i Peyssonnaud og Eychene, *Biology of the Cell*, 2001, 93,3-62). I denne signalveien blir Raf-familiemedlemmer rekruttert til plasmamembranen ved binding til guanosintrifosfat (GTP) lastet Ras, noe som resulterer i fosforyleringen og aktiveringen av Raf-proteiner. Aktiverte Raf'er fosforylerer og aktiverer så MEK'er, som igjen fosforylerer og aktiverer ERK'er. Ved aktivering translokaliserte ERK'er fra cytoplasmaet til kjernen noe som resulterer i fosforyleringen og reguleringen av aktiviteten til transkripsjonsfaktorer slik som E1k-I og Myc. Ras/Raf/MEK/ERK signalveien har blitt rapportert å bidra til den tumorogene fenotypen ved å indusere uddølggjøring, vekstfaktor-uavhengig vekst, ufølsomhet ovenfor vekst-inhiberende signaler, evne til å invadere og metastasere, ved å stimulere angiogenese og ved å inhibere apoptose (vist i Kolch et al., *Exp. Rev. Mol. Med.*, 2002, 25 April, <http://www.expertreviews.org/02004386h.htm>). Faktisk er ERK-fosforylering forsterket i omtrent 30% av alle menneskelige tumorer (Hoshino et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Dette kan være et resultat av overuttrykking og/eller mutasjon av nøkkelmedlemmer av signalveien. Tre Raf serin/treonin proteinkinase-isoformer har blitt rapportert Raf-1 /c-Raf, B-Raf og A-Raf (vist i Mercer og Pritchard, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 25-40), genene for hvilke er trodd å ha oppstått fra gen-duplikasjon. Alle tre Raf-genene blir uttrykt i de fleste vev, men med forskjeller: c-Raf blir uttrykt overalt i høye nivåer, mens B-Raf høynivå-uttrykking blir funnet i nevront vev og A-Raf i urogenitalt vev. De høyt homologe Raf-familiemedlemmene har overlappende men distinkte biokjemiske aktiviteter og biologiske funksjoner (Hagemann og Rapp, *Expt. Cell Res.* 1999, 253, 34-46). Uttrykking av alle tre Raf-genene er nødvendig for normal murin-utvikling imidlertid er både c-Raf og B-Raf nødvendig for å fullføre svangerskap. B-Raf -/- mus dør ved E12,5 på grunn av vaskulær blødning forårsaket av økt apoptose av endotele celler (Wojnowski et al, *Nature*

Genet., 1997, 16, 293-297). B-Raf er rapportert å være den viktigste isoformen involvert i celle-proliferasjon og det primære målet for onkogent Ras. Å aktivere 5 somatiske missense-mutasjoner har blitt identifisert eksklusivt for B-Raf, noe som skjer med en frekvens på 66% i ondartet kutant melanom (Davies et al., Nature, 2002, 417, 949- 954)

5 og også til stede i e lang rekke menneskelige kreftsykdommer, inkludert men ikke begrenset til papillære skjoldbruskkjerteltumorer (Cohen et al., J. Natl. Kreft Inst., 2003, 95, 625-627), cholangiokarsinomer (Tannapfel et al., Gut, 2003, 52, 706-712), tykktarms- og eggstokk-kreft (Davies et al., Nature, 10 2002, 417, 949-954). Den mest vanlige mutasjonen i B-Raf (80%) er en glutaminsyre for valin substitusjon ved posejon

10 600. Disse mutasjonene øker den basale kinaseaktiviteten til B-Raf og er trodd å frakoble Raf/MEK/ERK signalisering fra oppstrøms proliferasjonsdrivere inkludert Ras og vekstfaktorreseptor-aktivering resulterer i vedvarende aktivering av ERK. Muterte B-Raf proteiner blir transformert i NIH3T3-celler (Davies et al., Nature, 2002, 15 417, 949-954) og melanocytter (Wellbrock et al., Cancer Res., 2004, 64, 2338-2342) og har også blitt

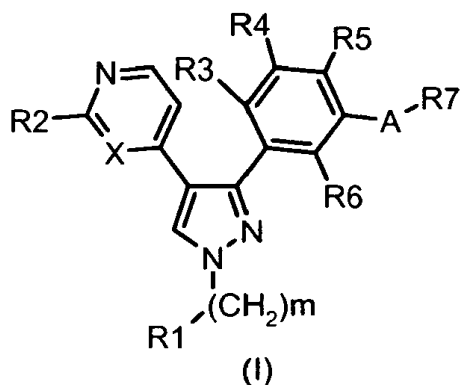
15 vist å være essensielle for melanomcelle-levedyktighet og transformasjon (Hingorani et al., Cancer Res., 2003, 63, 5198-5202). Som en sentral driver av Raf/MEK/ERK signaliseringskaskaden representerer B-Raf et sannsynlig punkt for intervensjon i tumorer som er avhengig av denne signalveien. Substituerte pyrazolderivater for behandlingen av cytokin-medierte sykdommer slik som inflammasjon og artritt er vist i

20 WO98/52940 og WO00/31063 i navnet til G.D. Searle & Co. Hydroksyaryl-pyrazolderivater for behandlingen av kreft er vist i WO03/055860 i navnet til

Cancer Research Institute og i WO07/105058 i navnet til Pfizer Inc. Pyrimidinyl-pyrazolderivater for behandlingen av hyperproliferative forstyrrelser slik som

25 kreft er vist i WO07/24843 i navnet til SmithKline Beecham Corporation. Til tross for disse utviklingene er det fortsatt et behov for effektive midler for nevnte sykdommer. De foreliggende oppfinnerne har nå oppdaget at forbindelser ifølge formel (I), beskrevet under, er kinase-inhibitorer og er således nyttige i terapi som antitumormidler. Følgelig er et første formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe en

30 substituert 3,4-diarylpyrazolforbindelse representert ved formel (I),



hvor: m er et heltall fra 0 til 6;

R1 er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen, cyano, OH, OR8, NR9R10, NR21COR22, COOH, COOR11, CONR12R13, eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra

5 rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) syklealkyl, (C₃-C₈) syklealkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvor: R8 og R11 er hver uavhengig en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) syklealkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; R9, R10, R12 og R13 lik eller forskjellig, er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe
10 valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) syklealkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet kan enten R9 og R10 så vel som R12 og R13 danne en valgfritt substituert heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH; R21 og R22 lik eller forskjellig, er hver
15 uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) syklealkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med atomene til hvilket de er bundet R21 og R22 kan danne en valgfritt substituert heterosyklyl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH;

20 X er -CH eller N;

R2 er hydrogen, halogen, NR14R15, SR23 eller SO₂R23, hvor:

R14 og R15 er uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) syklealkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet R14 og R15 kan danne en valgfritt
25 substituert 3- til 8-leddet heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH; eller R14 er hydrogen og R15 er COR16,

hvor:

R16 er OR17, NR18R19 eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori:

5 R17 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; R18 og R19 er hver uavhengig en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet kan R18 og R19 danne en valgfritt substituert 3- til 8-leddet heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe
10 valgt fra S, O, N eller NH;

R23 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl,

R3, R4, R5 og R6 er hver uavhengig hydrogen, halogen, trifluormetyl, triklormetyl, cyano, OR20 eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈)
15 alkyl, og (C₃-C₈) sykloalkyl, hvori:

R20 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl og (C₃-C₈) sykloalkyl;

A er -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -SO₂N(Y)O-,
-SO₂N(Y)N(Y)-,
20 -SO₂N(Y)CO-, -SO₂N(Y)CON(Y)-, -SO₂N(Y)SO₂-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-,
-N(Y)CSN(Y)-,
-N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO₂-, -N(Y)SO₂N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-,
-C(R'FT)CSN(Y)-,
-C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO₂-, -C(R'R'')SO₂N(Y)-,
25 -C(R'R'')SO₂N(Y)O-,
-C(R'R'')SO₂N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)CO-, -C(R'R'')SO₂N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CO-,
-C(R'R'')N(Y)SO₂-,
-C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO-, -C(R'R'')N(Y)SO₂N(Y)-
eller -N(Y)C(R'R'')-, hvori:

30 Y er hydrogen eller en valgfritt substituert rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₃) alkyl; og R' og R'' er uavhengig hydrogen eller en valgfritt ytterligere substituert rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, eller tatt sammen med karbonatomet til hvilket de er bundet kan R' og R'' danne en valgfritt substituert (C₃-C₈) sykloalkyl;

R7 er hydrogen eller en valgfritt substituert gruppe valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl, eller (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for å fremstille de substituerte 3,4-diarylpyrazolforbindelsene, representert ved formel (I), fremstilt ved en fremgangsmåte bestående av standard syntetiske transformasjoner.

- Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å behandle sykdommer forårsaket av og/eller assosiert med deregulert proteinkinase-aktivitet, spesielt RAF-familien, PLK-familien, proteinkinase C i forskjellige isoformer, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, weel-kinase, Src, AbI, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, Cdk/syklinkinase-familien, mer spesielt RAF-familien, som omfatter administrering til et pattedyr, med behov derav, en effektiv mengde av en substituert 3,4-diarylpyrazol forbindelse representert ved formel (I) som definert over.
- 10
- 15

En foretrukket metode ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å behandle en sykdom forårsaket av og/eller assosiert med deregulert proteinkinase-aktivitet valgt fra gruppen bestående av kreft, celleproliferative forstyrrelser, virale infeksjoner, autoimmune og neurodegenerative forstyrrelser.

- 20 En annen foretrukket metode ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å behandle spesifikke typer av kreft inkludert men ikke begrenset til: karsinom slik som blære, bryst, tykktarm, nyre, lever, lunge, inkludert småcellet lungekreft, øsofagus, galleblære, eggstokk, bukspyttkjertel, mave, livmorhals, skjoldbruskkjertelen, prostata, og hud, inkludert skvamøs-celle karsinom; hematopoietiske tumorer av lymfoid avstamming inkludert leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, B-celle lymfom, T-celle lymfom, Hodgkin's lymfom, non-Hodgkin's lymfom, hårcelle lymfom og Burkett's lymfom; hematopoietiske tumorer av myeloid avstamming, inkludert akutt og kroniske myelogene leukemier, myelodysplastisk syndrom og promyelocytisk leukemi; tumorer av mesenchymal opprinnelse, inkludert fibrosarkom og rhabdomyosarkom;
- 25
- 30 tumorer i det sentrale og perifere nervesystemet, inkludert astrocytom neuroblastom, gliomer og schwannomer; andre tumorer, inkludert melanom, seminom, teratokarsinom, osteosarkom, xeroderma pigmentosum, keratoksantom, skjoldbruskkjertelen follikulær kreft og Kaposi's sarkom.

- En annen foretrukket metode ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å behandle spesifikke cellulære proliferasjonsforstyrrelser slik som, for eksempel, godartet prostata
- 35

hyperplasi, familiær adenomatose polypose, neurofibromatose, psoriasis, vaskulær glattcelle proliferasjon assosiert med aterosklerose, pulmonær fibrose, artritt, glomerulonefritt og post-kirurgisk stenose og restenose.

5 En annen foretrukket metode ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å behandle virale infeksjoner, spesielt forhindringen av AIDS-utvikling i HIV-infiserte individer.

I tillegg tilveiebringer fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen også tumor angiogenese og metastase inhibering så vel som behandlingen av organtransplantasjonsavvisning og vert mot transplantat sykdom.

10 I en ytterligere foretrukket utførelsesform omfatter fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen videre å utsette pattedyret med behov derav for et strålingsterapi eller kjemoterapi regime i kombinasjon med minst ett cytostatisk eller cytotoksisk middel.

15 Videre tilveiebringer oppfinnelsen en in vitro fremgangsmåte for å inhibere RAF-familieproteinaktiviteten hvilken omfatter å kontakte det nevnte proteinet med en effektiv mengde av en forbindelse ifølge formel (I).

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende en eller flere forbindelser ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel eksipient, bærer eller fortynner.

20 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge formel (I) i kombinasjon med kjente anti-kreftbehandlinger slik som strålingsterapi eller kjemoterapiregimer i kombinasjon med cytostatiske eller cytotoksiske midler, antibiotika-type midler, alkyleringsmidler, antimetabolittmidler, hormonelle midler, immunologiske midler, interferon-type midler, syklooksygenase-inhibitorer (f.eks. COX-2 inhibitorer), matriksmetalloprotease-inhibitorer, telomerase-inhibitorer, tyrosinkinase-inhibitorer, anti-vekstfaktorreseptor-
25 midler, anti-HER midler, anti-EGFR midler, anti-angiogenese midler (f.eks. angiogenese-inhibitorer), farnesyl transferase inhibitorer, ras-raf signal transduksjonssignalvei-inhibitorer, cellesyklus-inhibitorer, andre cdks-inhibitorer, tubulinbindende midler, topoisomerase I inhibitorer, topoisomerase II inhibitorer, og lignende. I tillegg
30 tilveiebringer oppfinnelsen et produkt eller kit omfattende en forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert over, eller farmasøytiske sammensetninger derav og ett eller flere kjemoterapeutiske midler, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i antikreftterapi.

I nok et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert over, for anvendelse som et medikament.

5 Videre tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert over, i fremstillingen av et medikament med antitumoraktivitet.

Til slutt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert over, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft.

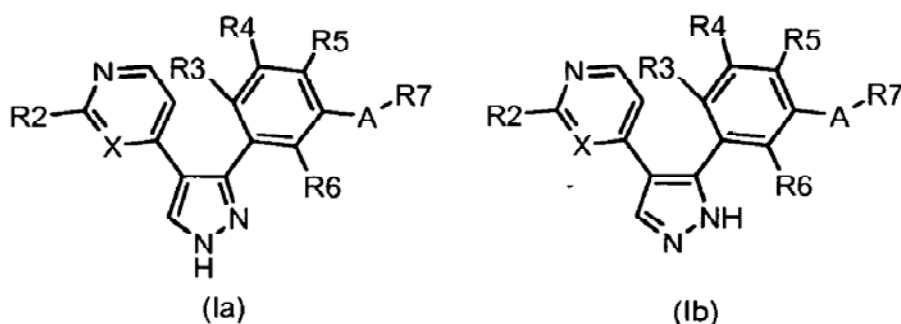
10 Med mindre annet er spesifisert, når man refererer til forbindelsene ifølge formel (I) per se så vel som til enhver farmasøytisk sammensetning derav eller til enhver terapeutisk behandling omfattende dem, inkluderer den foreliggende oppfinnelsen alle isomerene, tautomerene, hydratene, solvatene, kompleksene, metabolittene, prolegemidlene, bærestoffende, N-oksider og farmasøytisk akseptable saltene til forbindelsene ifølge
 15 denne oppfinnelsen. En metabolitt av en forbindelse ifølge formel (I) er enhver forbindelse til hvilken denne samme forbindelsen ifølge formel (I) blir konvertert in vivo, for eksempel ved administrasjon til et pattedyr med behov derav. Typisk, imidlertid uten å representere et begrensende eksempel, ved administrasjon av en forbindelse ifølge formel (I), kan dette samme derivatet bli konvertert til en rekke forbindelser, for
 20 eksempel inkludert mer løselige derivater som hydroksylerte derivater, som lett bli utsondret. Følgelig, avhengig av den metabolske signalveien som således foregår, kan hvilket som helst av disse hydroksylerte derivatene bli ansett som en metabolitt av forbindelsene ifølge formel (I). Prolegemidler er hvilke som helst kovalent bundne forbindelser, som frigjør den aktive
 25 moderforbindelsen ifølge formel (I) in vivo.

N-oksider er forbindelser ifølge formel (I) hvori nitrogen og oksygen er lenket gjennom en dativ binding.

Hvis et kiralt senter eller en annen type av isomert senter er til stede i en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er alle former av slike isomer(e), inkludert
 30 enantiomere og diastereomere, ment å være dekket heri. Forbindelser inneholdende et kiralt senter kan bli anvendt som en rasemisk blanding, en enantiomert beriket blanding, eller den rasemiske blandingen kan bli separert ved å bruke velkjente teknikker og en individuell enantiomer kan bli anvendt alene. I tilfeller hvori forbindelser har umettede karbon-karbon dobbeltbindinger, er både cis (Z) og trans (E) isomerene innenfor
 35 omfanget av denne oppfinnelsen.

I tilfeller hvor forbindelser kan eksistere i tautomere former er hver form tenkt å være inkludert i denne oppfinnelsen enten de eksisterer i likevekt eller hovedsakelig i en form.

Som sådan, med mindre annet er gitt, når i forbindelser ifølge formel (I) m er O og R₁ er hydrogen, er bare en av de følgende tautomere formene ifølge formel (Ia) eller (Ib) indikert, den gjenværende er fortsatt ment å være omfattet innen omfanget av oppfinnelsen:



I tilfeller hvori forbindelser kan eksistere i andre tautomere former, slik som keto-enol tautomere, er hver tautomere form tenkt å være inkludert i denne oppfinnelsen enten de eksisterer i likevekt eller hovedsakelig på en form.

Med uttrykket "rettlinjet eller forgrenet C₁-C₈ alkyl", mener vi enhver av gruppene slik som, for eksempel, metyl, etyl, n- propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, n-heksyl, n-heptyl, n-oktyl og lignende. Med uttrykket "rettlinjet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl", mener vi enhver av gruppene slik som, for eksempel, metyl, etyl, n- propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, n-heksyl, og lignende.

Med uttrykket "rettlinjet eller forgrenet C₁-C₃ alkyl", mener vi enhver av gruppene slik som, for eksempel, metyl, etyl, n- propyl, isopropyl.

Med uttrykket "C₃-C₈ sykloalkyl" mener vi, med mindre annet er gitt, en 3- til 8-leddet full-karbon monosyklisk ring, som kan inneholde en eller flere dobbeltbindinger, men som ikke har et helt konjugert π -elektronsystem. Eksempler på sykloalkylgrupper, uten begrensning, er syklopropan, syklobutan, syklopentan, syklopenten, sykloheksan, sykloheksen og sykloheksadien.

Med uttrykket "heterosyklyl" mener vi en 3- til 8-leddet, mettet eller delvis umettet karbosyklisk ring hvor ett eller flere karbonatomer er byttet ut med heteroatomer slik som nitrogen, oksygen og svovel. Ikke-begrensede eksempler på heterosyklylgrupper er, for eksempel, pyran, pyrrolidin, pyrrolin, imidazolin, imidazolidin, pyrazolidin,

pyrazolin, tiazolin, tiazolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, 1,3-dioksolan, piperidin, piperazin, morfolin og lignende.

Med uttrykket "C₂-C₈ alkenyl" mener vi en alifatisk C₂-C₈ hydrokarbonkjede inneholdende minst en karbon-karbon dobbeltbinding og som kan være rettlinjet eller forgrenet.

5 Representative eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1- eller 2-butenyl, og lignende.

Med uttrykket "C₂-C₈ alkynyl" mener vi en alifatisk C₂-C₈ hydrokarbonkjede inneholdende minst en karbon-karbon trippelbinding og som kan være rettlinjet eller forgrenet.

10 Representative eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1- eller 2-butynyl, og lignende.

Uttrykket "aryl" refererer til et mono-, bi- eller poly-karbosyklisk hydrokarbon med fra 1 til 4 ringsystemer, valgfritt videre fusjonert eller knyttet til hverandre ved enkeltbindinger, hvori minst en av de karbosykliske ringene er "aromatisk", hvori uttrykket "aromatisk" refererer til komplett konjugerte n-elektronbindingssystem. Ikke-

15 begrensende eksempler på slike arylgrupper er fenyl, α - eller β -naftyl eller bifenyl grupper.

Uttrykket "heteroaryl" refererer til aromatiske heterosykliske ringer, typisk 5- til 8-leddete heterosykler med fra 1 til 3 heteroatomer valgt blant N, O eller S; heteroarylringen kan valgfritt være videre fusjonert eller knyttet til aromatiske og ikke-

20 aromatiske karbosykliske og heterosykliske ringer. Ikke-begrensende eksempler på slike heteroarylgrupper er, for eksempel, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, fenyl-pyrrolyl, furyl, fenyl-furyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, tienyl, benzotienyl, isoindolinyl, benzoimidazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, 1,2,3-triazolyl, 1-fenyl-1,2,3-triazolyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-

25 dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzotiofenyl; benzopyranyl, 2,3-dihydrobenzoksazinyl, 2,3-dihydrokinoksalinyl og lignende.

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen og med mindre annet er gitt, kan enhver av R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ gruppene over være valgfritt substituert, i hvilken som helst av deres frie posisjoner, ved en eller flere grupper, for eksempel 1 til 6 grupper, uavhengig

30 valgt fra: halogen, nitro, oksogrupper (=O), cyano, C₁-C₈ alkyl, polyfluorert alkyl, polyfluorert alkoksy, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, hydroksyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, C₃-C₈ sykloalkyl, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heterosyklyloksy, metylenedioksy, alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy, sykloalkenyloksy, heterosyklylkarbonyloksy, alkylidenaminooksy,

35 karboksy, alkoksykarbonyl, aryloksykarbonyl, sykloalkyloksykarbonyl, heterosyklylalkyloksykarbonyl- amino, ureido, alkylamino, dialkylamino, arylamino,

diarylamino, heterosyklylamino, formylamino, alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, heterosyklylkarbonylamino, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, heterosyklylaminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, hydroksyaminokarbonyl, alkoksyimino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, formyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, sykloalkylkarbonyl, heterosyklylkarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heterosyklylaminosulfonyl, aryltio, alkyltio, fosfonat og alkylfosfonat. Disse, når passende, kan hver av substituenten over være videre substituert ved en eller flere de forannevnte gruppene. Med uttrykket halogenatom mener vi et fluor, klor, brom eller jodatom.

Med uttrykket cyano mener vi et -CN residuum.

Med uttrykket nitro mener vi a -NO₂ gruppe.

Med uttrykket polyfluorert alkyl eller polyfluorert alkoksy mener vi hvilken som helst av de overnevnte rettlinjede eller forgrenede C₁-C₈ alkyl eller alkoksy grupper som er substituert med mer enn ett fluoratom slik som, for eksempel, trifluormetyl, trifluoretyl, 1,1,1,3,3,3-heksafluorpropyl, trifluormetoksy og lignende.

Med uttrykket hydroksyalkyl mener vi hvilken som helst av de overnevnte C₁-C₈ alkyl, som bærer en hydroksylgruppe slik som, for eksempel, hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl og lignende.

Fra allt overstående er det klart for fagpersonen at enhver gruppe hvis navn er et sammenstilt navn slik som, for eksempel, arylamino er ment å være alminnelig konstruert av delene fra hvilken den stammer fra, f.eks. av en aminogruppe som er videre substituert ved aryl, hvori aryl er som definert over.

Likeledes inkluderer ethvert av uttrykkene slik som, for eksempel, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, heterosyklylkarbonyl, heterosyklylkarbonylamino, sykloalkyloksykarbonyl og lignende, grupper hvori alkyl, alkoksy, aryl, C₃-C₈ sykloalkyl og heterosyklyl enhetene er som definert over.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge formel (I) inkluderer syreaddisjonssaltene med uorganiske eller organiske syrer, f.eks., salpetersyre, saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre, perklorsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, propansyre, glykolsyre, melkesyre, oksalsyre, fumarsyre, malonsyre, malinsyre, maleinsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, isetionsyre og salisylsyre.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge formel (I) inkluderer også saltene med uorganiske eller organiske baser, f.eks., alkalie eller jordalkalie metaller, spesielt natrium, kalium, kalsium, ammonium eller magnesiumhydroksider, karbonat r eller bikarbonat r, asykliske eller sykliske aminer, fortrinnsvis metylamin, etylamin, dietylamin, trietylamin, piperidin og lignende.

En foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori: m er et heltall fra 0 til 2.

En annen foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

A er -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-,
-N(Y)CON(Y)-,
-N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)COO-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CO, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-,

hvari:

Y og R' og R'' er som definert over.

En ytterligere foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

R₁ er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen, cyano, OH, OR₈, NR₉R₁₀, CONR₁₂R₁₃, eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosykl, aryl og heteroaryl, hvori:

R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ og R₁₃ er som definert over.

En spesielt foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

R₁ er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen og cyano.

En annen videre foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

R₂ er hydrogen eller NR₁₄R₁₅, hvori:

R₁₄ og R₁₅ er uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosykl, aryl og heteroaryl.

En annen videre foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

R₃, R₄, R₅ og R₆ er hver uavhengig hydrogen, halogen, trifluormetyl, triklormetyl eller cyano.

En annen videre foretrukket klasse av forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene hvori:

R7 er en valgfritt substituert gruppe valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl.

5 Foretrukne spesifikke forbindelser ifølge formel (I) er forbindelsene listet opp under:

- 1) 1-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
- 2) 2,5-difluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]bensensulfonamid,
- 3) N-(4-klorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid,
- 4) N-(4-tert-Butylfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid,
- 10 5) 1-(4-klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-fenyl}urea,
- 6) furan-2-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
- 7) tiofen-3-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
- 8) 1-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-p-tolylurea,
- 15 9) 1-(4-klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
- 10) 1-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetyl- fenyl)urea,
- 11) 1-[3-(1-cyanometyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea,
- 12) 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
- 20 13) 1-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea,
- 14) 1-{3-[1-(2-hydroksyetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
- 15) 1-[3-(1-piperidin-4-yl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea,
- 25 16) N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)acetamid,
- 17) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-acetamid,
- 18) N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluor-
- 30 bensensulfonamid,
- 19) tiofen-3-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
- 20) furan-2-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
- 21) propan-1 -sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)- fenyl]amid,
- 22) 1-(4-tert-butylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
- 35 23) 1-[4-(cyano-dimetylmetyl)fenyl]-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
- 24) 1-[2-fluor-5-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
- 25) 1-(2-fluor-4-trifluormetylphenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,

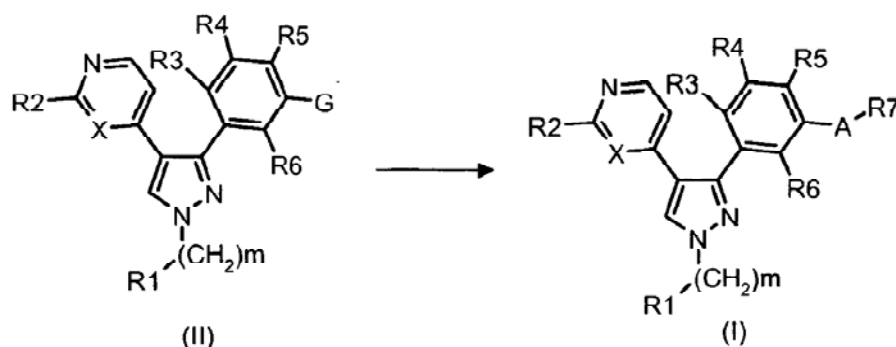
- 26) syklopropansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
 27) 2,2,2-trifluoretansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid,
 28) N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]C,C,C-trifluor-
 5 metansulfonamid,
 29) sykloheksansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)- fenyl]amid,
 30) 1-[3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea,
 31) 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylfenyl)urea,
 32) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)- pyrimidin-2-yl]-
 10 acetamid,
 33) 2,5-difluor-N-[3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid,
 34) N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid,
 35) N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)-
 15 acetamid,
 36) N-[2,4-difluor-3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid,
 37) N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid,
 20 38) N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)-2,6-difluorfenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyrimidin-2-yl)acetamid,
 39) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)- pyridin-2-yl]-propionamid,
 40) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)- pyridin-2-yl]-
 25 isobutyramid,
 41) syklopentankarboksylysyre [4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]amid,
 42) 2-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-N-(4-trifluormetylfenyl)acetamid,
 43) 4-hydroksy-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)-
 30 pyridin-2-yl]- butyramid,
 44) N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)-acetamid,
 45) N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)-2,6-difluorfenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyridin-2-yl)acetamid,
 35 46) 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-(4-trifluormetylfenyl)benzamid,
 47) 4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-karboksylysyre etylester
 48) 1-[3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea,

- 49) 1-[3-(1-butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylfenyl)urea,
 50) 1-[3-(1-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea,
 51) N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-
 benzensulfonamid,
 52) N-[2,4-difluor-3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 difluorbensensulfonamid,
 53) N-{2,4-difluor-3-[4-(2-metyl-amino-py[pi]din-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluor- bensensulfonamid,
 54) N-{3-[4-(2-etylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluor-
 10 benzensulfonamid,
 55) N-{3-[4-(2-etylaminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluorbensensulfonamid,
 56) N-[2,4-difluor-3-(1-isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 difluorbensensulfonamid,
 57) N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2-
 15 fluorbensensulfonamid,
 58) N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-3-
 fluorbensensulfonamid,
 59) N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluorfenyl]-2,5-
 20 difluorbensensulfonamid,
 60) N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluorfenyl]-2,5-
 difluorbensensulfonamid,
 61) N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
 difluor- bensensulfonamid,
 62) N-{2,4-difluor-3-[1-(2-piperidin-1-yletyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 25 difluor- bensensulfonamid,
 63) N-{2,4-difluor-3-[1-(2-morfolin-4-yletyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluor- bensensulfonamid,
 64) N-(2,4-difluor-3-{1-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl]-4-pyridin-4-yl-1H- pyrazol-3-yl}-
 30 fenyl)-2,5- difluorbensensulfonamid,
 65) N-{3-[1-(2-dimetyl-aminoetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
 difluor- bensensulfonamid,
 66) (2,5-difluorbenzyl)-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]amin,
 67) 4-{3-[3-(2,5-difluorbenzyloksy)-2,6-difluorfenyl]-1-etyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin og
 35 68) N-{3-[4-(2-Aminopyridin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluor-
 bensensulfonamid.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (I) som definert over, ved å bruke reaksjonsveiene og de

syntetiske planene beskrevet under, ved å benytte teknikkene tilgjengelig i fagområdet og utgangsstoffer lett tilgjengelig. Fremstillingen av visse utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet i eksemplene som følger, men de med vanlig kunnskap i teknikken vil gjenkjenne at fremstillingene beskrevet lett kan bli tilpasset for å fremstille andre utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen. For eksempel kan syntesen av ikke-eksemplifiserte forbindelser ifølge oppfinnelsen bli utført ved endringer som er åpenbare for de med kunnskap innenfor teknikken, for eksempel ved passende å beskytte forstyrrende grupper, ved å bytte til andre egnede reagenser kjent i teknikken, eller ved å gjøre rutinemessige endringer av reaksjonsbetingelser. Alternativt vil andre reaksjoner referert til heri eller kjent i teknikken bli gjenkjent å kunne tilpasses for å fremstille andre forbindelser ifølge oppfinnelsen. Det rapporterte Skjema 1 viser fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (I).

Skjema 1



15 hvori

G er en passende forløper for A-R7 gruppene definert over, slik som en valgfritt beskyttet amino-gruppe, en nitro-gruppe, et halogen, en cyano-gruppe eller en passende karboksylisk ester; og X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6 og R7 er som definert over.

20 Intermediatforbindelsen ifølge formel (II) blir fremstilt ifølge fremgangsmåte A, B, C og D beskrevet under.

En forbindelse ifølge formel (II) kan valgfritt bli konvertert til en annen forbindelse ifølge formel (II) ifølge hvilken som helst av fremgangsmåtene E og F beskrevet under.

En forbindelse ifølge formel (I) blir fremstilt ved å følge en av de syntetiske fremgangsmåtene beskrevet heretter i fremgangsmåte G, H, I, J og M.

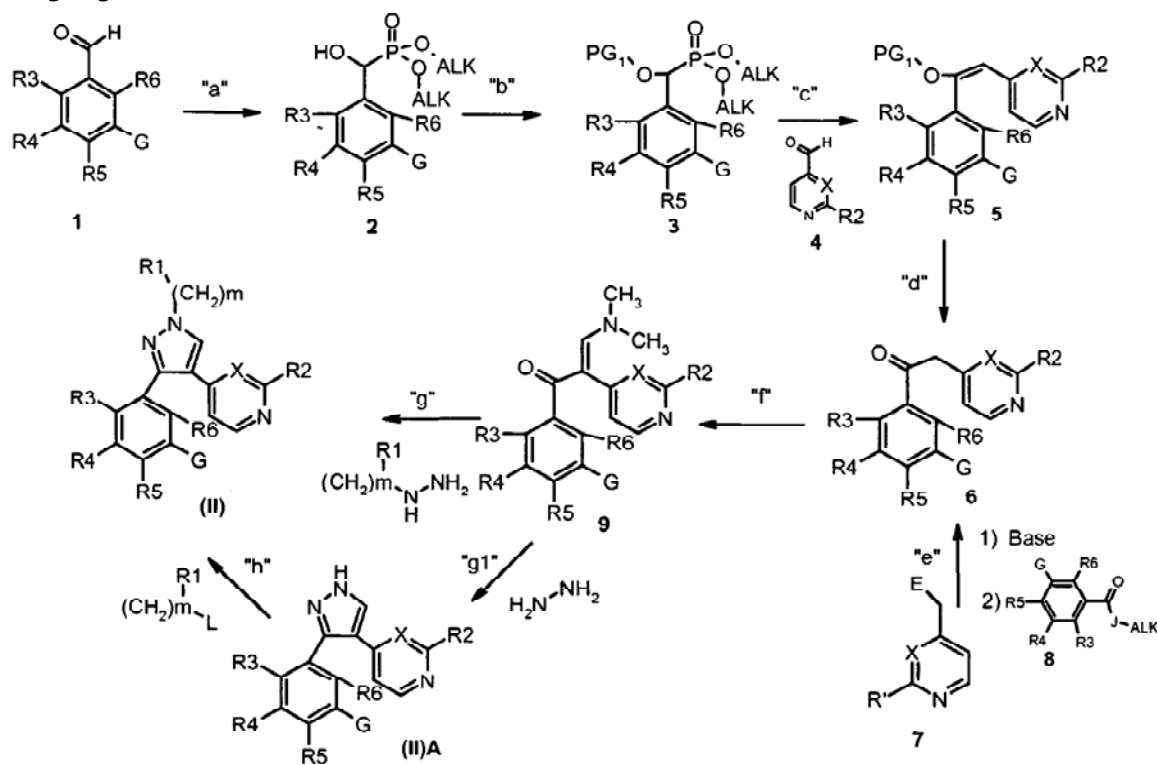
25 En forbindelse ifølge formel (I) kan valgfritt bli konvertert til en annen forbindelse ifølge formel (I) ifølge hvilken som helst av fremgangsmåtene K og L beskrevet under.

Alle de med vanlige evner i teknikken vil forstå at enhver transformasjon utført ifølge nevnte fremgangsmåter kan kreve standardendringer slik som, for eksempel, beskyttelse

av forstyrrende grupper, bytte til andre passende reagenser kjent i teknikken, eller gjøre rutineendringer av reaksjonsbetingelser.

Fremgangsmåte

A



- 5 I skjemaet over er X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6 og G som definert over, J er oksygen eller en gruppe -N(CH₃)O-, Pd er en beskyttelsesgruppe slik som silyl- eller acylderivater eller tetrahydropyranyl, Alk er C₁-C₈ alkyl, E er hydrogen eller alkoksykarbonyl, L er OH eller en gruppe som kan virke som en utgående gruppe, slik som et halogenatom, et tosylat, mesylat eller triflat.
- 10 I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II), som er beskrevet i fremgangsmåte A, i trinn "a" blir en forbindelse ifølge formel 1 reagert med et dialkylfosfitt for å gi et hydroksyalkylfosfonat ifølge formel 2. I trinn "b" og "c" gir beskyttelse av den alkoholiske funksjonen fulgt av Wittig-type reaksjon med et passende 4-pyridyl- eller 4-pyrimidinylkarboksaldehyd ifølge formel 4 gir en forbindelse ifølge formel 5 som i trinn "d" blir lett hydrolysert for å gi et keton representert ved formel 6. I trinn "e" kan sistnevnte alternativt bli oppnådd ved å starte fra en forbindelse ifølge formel 7 som blir transformert til det korresponderende metallanionet og reagert med et aromatisk alkylkarboksylat eller Weinreb-amid ifølge formel 8. I trinn T blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 6 til pyrazol oppnådd ved å danne et enaminon-derivat ifølge formel 9, fulgt i trinn "g" og "g1" av kondensering med et passende hydrazin for å gi en forbindelse ifølge formel (II). Med et substituert hydrazin gir sistnevnte reaksjon en blanding av regioisomere fra hvilke den ønskede isomeren blir
- 15
- 20

renset ved kjente fremgangsmåter slik som silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC. Når hydrazin blir anvendt, blir en N-usubstituert pyrazol ifølge formel (II)A oppnådd (m er O og R1 er hydrogen). I sistnevnte tilfelle i trinn "h", blir introduksjon av $-(CH_2)mR_1$ gruppen for å danne en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd gjennom N-alkylering av et passende alkyleringsmiddel $L-(CH_2)mR_1$, hvor L er en gruppe som, valgfritt ved aktivering, kan virke som en utgående gruppe. Sistnevnte reaksjon kunne gi en blanding av regioisomere fra hvilke den ønskede isomeren blir renset ved kjente fremgangsmåter slik som silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC. Ifølge trinn "a" i fremgangsmåte A, kan kondenseringen mellom et aromatisk aldehyd ifølge formel 1 med et dialkylfosfitt bli oppnådd på en rekke forskjellige måter ifølge konvensjonelle fremgangsmåter. Fortrinnsvis blir den utført i nærvær av en base, slik som trietylamin (TEA) 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undec-7en (DBU), litiumdiisopropylamid (LDA), natriummetoksid eller lignende, fortrinnsvis i et løsemiddel slik som, for eksempel, etylacetat, diklormetan, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte A, kan beskyttelsen av den alkoholiske funksjonen bli oppnådd på en rekke forskjellige måter ifølge konvensjonelle fremgangsmåter som lett kan bli forstått av alle de med kunnskap innenfor teknikken. For eksempel kan en slik alkoholisk gruppe bli beskyttet som silyl derivater ved behandling med et passende silyleringsmiddel, slik som ethvert alkylsilylhalid eller azid i nærværet av en base, slik som, for eksempel, 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undec-7en (DBU), eller ved behandling med 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan i nærværet av submolare mengder av Jod eller av en passende syre, slik som, for eksempel, svovelsyre. Slike reaksjoner kan bli utført ved å bruke en rekke forskjellige løsemidler slik som diklormetan, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Igjen kan nevnte beskyttelse bli oppnådd ved acylering etter behandling med et passende acyleringsmiddel slik som et syreklorid eller anhydrid i nærværet av en base ved bruk av en rekke forskjellige løsemidler slik som diklormetan, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Mer fortrinnsvis kan en slik beskyttelse bli oppnådd ved å bruke 3,4-dihydro-2H-pyran i nærværet av en passende sur katalysator, slik som, for eksempel, p-Toluensulfonsyre (PTSA) ved å bruke løsemidler slik som toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

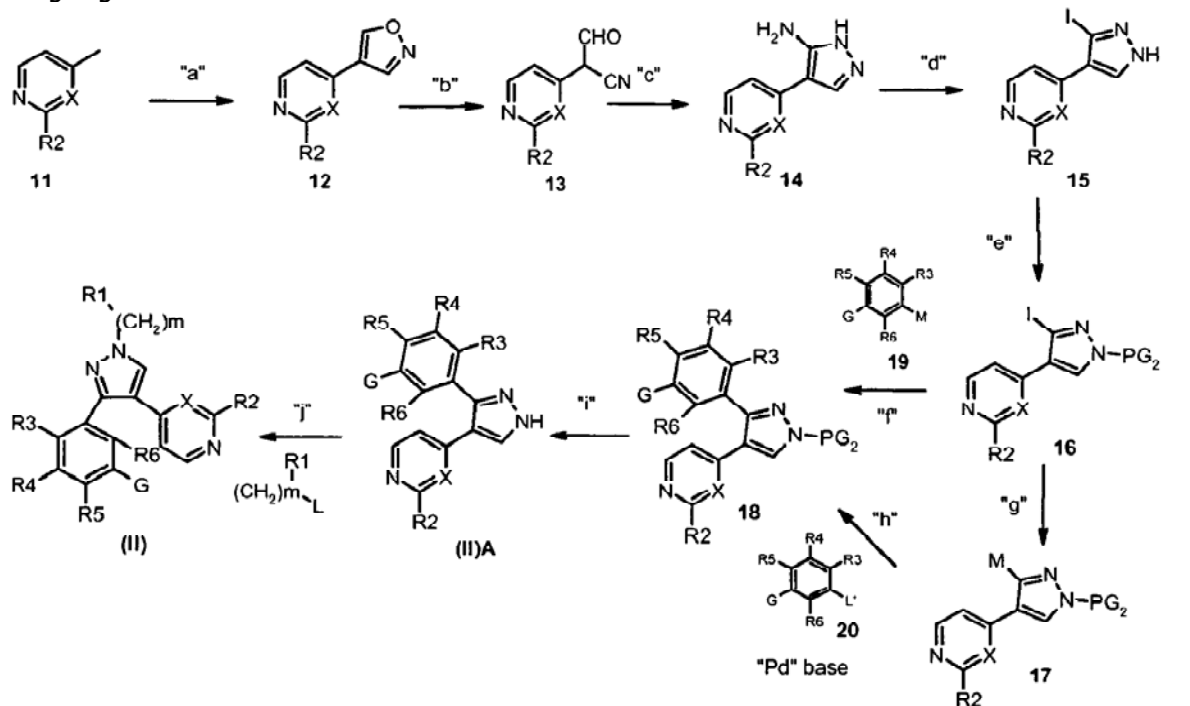
Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte A, kan reaksjonen av en forbindelse ifølge formel 3 med en forbindelse ifølge formel 4 bli oppnådd i nærværet av en passende base slik som, for eksempel natriummetoksid, natriumetoksid, natriumhydrid, litiumdiisopropylamid eller trietylamin i en rekke forskjellige løsemidler slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen, diklormetan, eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte A, kan konverteringen av en forbindelse ifølge formel 5 til en forbindelse ifølge formel 6 bli oppnådd på en rekke forskjellige måter kjent i teknikken avhengig av egenskapene til selve beskyttelsesgruppen. For eksempel, når beskyttelsesgruppen introdusert i trinn "b" av fremgangsmåte A er tetrahydropyranyl, blir konverteringen gjort ved å bruke hvilken som helst av de hydrolytiske fremgangsmåtene kjent i litteraturen, for eksempel ved å bruke en vandig løsning av saltsyre i et passende ko-løsemiddel, for eksempel metanol, etanol, tetrahydrofuran, acetonitril eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når, for eksempel, en slik beskyttelsesgruppe er en silyl-gruppe, kan avbeskyttelse bli oppnådd ved å bruke sterke syrer som trifluorediksyre, perklorsyre, saltsyre, hydrogenfluorid, så vel som tetrabutylammoniumfluorid og derivater derav, i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, acetonitril, diklormetan, eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når, for eksempel, en slik beskyttelsesgruppe er en acyl-gruppe, kan avbeskyttelse bli oppnådd ved å bruke vandig alkali, slik som NaOH, KOH, LiOH eller lignende, valgfritt i nærværet av et passende løsemiddel slik som etanol, metanol, tetrahydrofuran eller lignende.

Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte A, blir en forbindelse ifølge formel 7 konvertert til en forbindelse ifølge formel 6 ved reaksjon med en sterk base slik som natriumheksametyldisilazan (NaHMDS), litiumheksametyldisilazan (LiHMDS), litiumdiisopropylamid (LDA), et Grignard-reagens og lignende, etter kondensering med et aromatisk alkylkarboksylat eller Weinreb-amid ifølge formel 8. Nevnte reaksjon blir typisk utført ved å bruke en rekke forskjellige løsemidler slik som toluen, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Ifølge trinn T av fremgangsmåte A, blir syntesen av enaminon-derivatet ifølge formel 9 oppnådd ved å bruke et N,N-dimetylformamid dialkylacetal, slik som, for eksempel N,N-dimetylformamid dimetylacetal, N,N-dimetylformamid ditertbutylacetal og lignende i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, eller lignende

- ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Ifølge trinn "g" av fremgangsmåte A, blir konverteringen av en forbindelse ifølge formel 9 til en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd ved å bruke a hydrazin-derivat ifølge formel $\text{NH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{R1}$ i et passende løsemiddel slik som
- 5 tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, acetonitril, eddiksyre, N,N- dimetylformamid eller blandinger derav ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når hydrazin blir anvendt (m er 0 og R1 er hydrogen), foregår reaksjonen ifølge trinn "g1" av fremgangsmåte A for å gi et N-usubstituert pyrazol ifølge formel (II)A.
- 10 Ifølge trinn "h" av fremgangsmåte A, kan konverteringen av nevnte N-usubstituerte pyrazol ifølge formel (II)A i en annen forbindelse ifølge formel (II) bli oppnådd ved å bruke en forbindelse ifølge formel $\text{L}-(\text{CH}_2)_m\text{R1}$ hvori L er OH, i hvilket tilfelle Mitsunobu-betingelsene kan bli anvendt, eller L er en gruppe som valgfritt ved aktivering, kan virke som en utgående gruppe, slik som et halogenatom, et tosylat, mesylat eller triflat. I det
- 15 første tilfellet, dvs., når en Mitsunobu-protokoll blir anvendt, kan reaksjonen bli oppnådd ved å bruke et dialkylazodikarboksylat, slik som diethylazodikarboksylat (DEAD), diisopropylazodikarboksylat (DIAD) eller lignende, i nærværet av et trialkyl- eller triarylfosfin, fortrinnsvis trifenylfosfin i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril. Når L er et halogenatom eller en gruppe slik
- 20 som tosylat, mesylat eller triflat eller lignende, kan konverteringen bli oppnådd ved å bruke en passende base slik som, for eksempel, NaH, K_2CO_3 , CS_2CO_3 , NaOH, DBU, LiHMDS og lignende, i et passende løsemiddel slik som diklormetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, isopropanol, acetonitril, eddiksyre, N,N- dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og lignende. Nevnte
- 25 reaksjoner kan bli utført ved temperaturer i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Hvis nødvendig kan forbindelser ifølge formel (II) bli separert og rensset ved silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC.

Fremgangsmåte



I skjemaet over er X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, G og L som definert over, L' er en gruppe som kan virke som en utgående gruppe, slik som et halogenatom, et tosylat, mesylat eller triflat, og PG₂ er en beskyttelsesgruppe slik som p-metoksybenzyl, tetrahydropyranyl, trityl eller et silyl-derivat slik som trimetylsilyletoksymetyl (SEM) og 2-trimetylsilyletansulfonyl (SES), og M er B(OH)₂, B(OaIk)₂, Sn(AIk)₃, Al(AIk)₂, ZnHaI, MgHaI Or ZrCp₂Hal. I en annen syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II), som er beskrevet i fremgangsmåte B, i trinn "a" blir 4-pikolin eller 4-metylpyrimidin-derivat ifølge formel 11 reagert med fosforyltrioklorid under Vilsmeier-betingelser for å danne et malonaldehyd-derivat, som blir kondensert med hydroksylamin for å danne isoksazol-forbindelsen ifølge formel 12. I trinn "b" gir ring-åpning av isoksazol-derivatet en forbindelse ifølge formel 13, deretter i trinn "c" gir kondenseringen med hydrazin pyrazol-derivatet ifølge formel 14. I trinn "d" blir en Sandmeier-reaksjon anvendt for å konvertere en forbindelse ifølge formel 14 til et jodpyrazol-derivat ifølge formel 15. I trinn "e" gir pyrazolnitrogen-beskyttelsen av en forbindelse ifølge formel 15 med en passende beskyttelsesgruppe slik som, for eksempel, p-metoksybenzyl, tetrahydropyranyl eller trytyl gir et intermediat ifølge formel 16. I trinn T kan sistnevnte bli transformert til en forbindelse ifølge formel 18 ved å utnytte hvilken som helst av krysskoblingsreaksjonene passende for dannelsen av karbon-karbon bindinger. Nevnte reaksjoner, som er velkjente i teknikken, innebærer kobling med et passende organometallisk reagens, slik som, for eksempel, en organobor, organotinn, organosink, organoaluminium eller organozirconium forbindelse og lignende. Alternativt, i trinn "g" blir en forbindelse ifølge formel 16 transformert til et organometallisk derivat, slik som et

bor-pyrazolo derivat, som igjen i trinn "h" blir krysskoblet til en passende elektrofil, slik som an en arylhalid-forbindelse ifølge formel 20, for å danne en forbindelse ifølge formel 18. I trinn "i" blir deretter en forbindelse ifølge formel 18 avbeskyttet for å gi en forbindelse ifølge formel (II)A. Til slutt, i trinn "j" blir introduksjonen av $-(CH_2)mR1$ -gruppen for å danne en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd gjennom N-alkylering med et passende alkyleringsmiddel $L-(CH_2)mR1$. Sistnevnte reaksjon kunne gi en blanding av regioisomere fra hvilken den ønskede isomeren blir rensset ved kjente fremgangsmåter slik som silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC. Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte B, blir en forbindelse ifølge formel 11 reagert med Vilsmeier-reagenset, som kan bli fremstilt ifølge fremgangsmåter velkjent av de med kunnskap innenfor teknikken, ved å følge betingelser slik som de rapportert av Arnold (Arnold, Z. Coll. Czech. Chem. Commun., 1963, 28, 863). Kondensering av malonaldehyd-derivatet med hydroksylamin blir oppnådd ved å bruke løsemiddel slik som etanol, tetrahydrofuran eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte B, blir ringåpning av isoksazolet ifølge formel 12 oppnådd ved å bruke vandig alkali, slik som NaOH, KOH, LiOH eller lignende, valgfritt i nærværet av et passende løsemiddel slik som etanol, metanol, tetrahydrofuran eller lignende. Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte B, blir konverteringen av en forbindelse ifølge formel 13 til en forbindelse ifølge formel 14 oppnådd ved å bruke hydrazin i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, acetonitril, eddiksyre, N,N-dimetylformamid eller blandinger derav ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

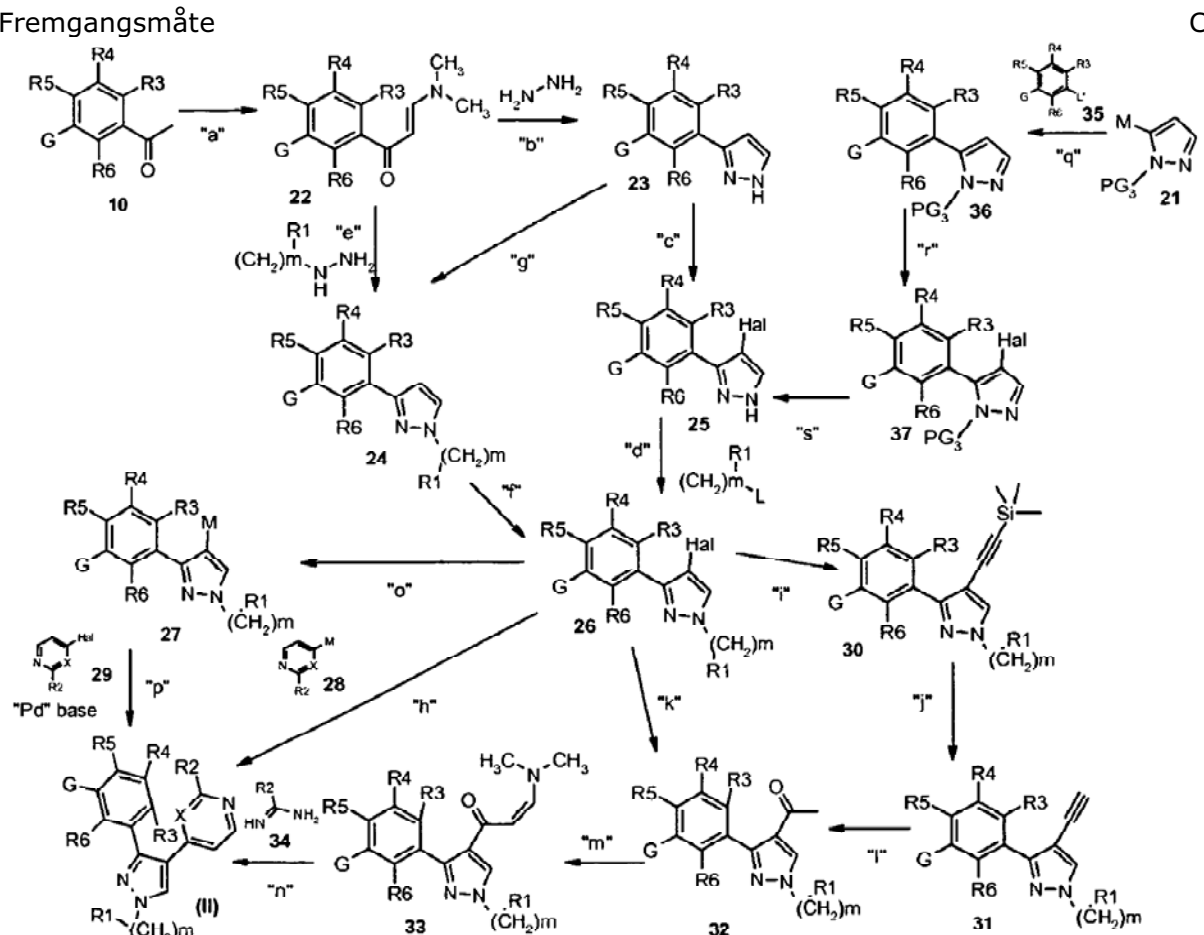
Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte B, blir konverteringen av en forbindelse ifølge formel 14 til en forbindelse ifølge formel 15 oppnådd ved å fremstille et diazoniumsalt, som kan bli gjort ved å bruke natriumnitritt i vann eller vandige løsemidler, i nærværet av en mineralsyre, slik som saltsyre, svovelsyre og lignende, etter behandling med et jodsalt slik som KI, NaI, CsI, CuI valgfritt i nærværet av jod. Alternativt kan diazoniumsaltet bli oppnådd ved å bruke isoamylnitritt i et passende løsemiddel slik som diklormetan, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte B, kan beskyttelse av et jodpyrazol-derivat ifølge formel 15 bli oppnådd på en rekke måter som er velkjente for de med kunnskap innenfor teknikken, avhengig av egenskapene til slike beskyttelsesgrupper. For eksempel kan beskyttelse bli utført ved å bruke p-metoksybenzylbromid i løsemidler slik som N, N- dimetylformamid i nærværet av en passende base slik som CS_2CO_3 , K_2CO_3 og lignende ved temperatur i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24

timer. Som et alternativ kan beskyttelsen bli oppnådd ved å bruke dihydropyran i løsemidler slik som diklormetan, tetrahydrofuran eller lignende, i nærværet av en passende katalysator slik som, for eksempel, p-toluensulfonsyre (PTSA) ved temperatur i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Allikevel, i en ytterligere sammenheng kan nevnte beskyttelse bli oppnådd ved å bruke tritylklorid i løsemidler slik som toluen, diklormetan, tetrahydrofuran eller lignende i nærværet av en base slik som trietylamin, DBU, eller lignende. Igjen, når en slik beskyttelsesgruppe er representert ved en SEM eller SES gruppe, kan beskyttelse bli oppnådd ved å bruke et passende silyleringsmiddel, slik som SEM-halid eller SES-halid i nærværet av en base, slik som, for eksempel, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7en (DBU). Slike reaksjoner kan bli utført ved å bruke en rekke forskjellige løsemidler slik som diklormetan, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Ifølge trinn T av fremgangsmåte B, blir et intermediat ifølge formel 16 krysskoblet med et passende organometall, slik som, for eksempel, en organobor-forbindelse (Suzuki-reaksjon), en organotin-forbindelse (Stille-reaksjon), en organosink-, organoaluminium- eller organozirconium-forbindelse (Negishi-reaksjon), og lignende. Nevnte reaksjoner er velkjente blant de med vanlige evner i teknikken. Foretrukket reaksjon er Suzuki-reaksjonen hvor et passende aryl- eller heteroarylborat blir anvendt i nærværet av en palladium-basert katalysator, slik som, for eksempel, palladium tetrakis(trifenylo)fosfin, og en passende base, slik som CS_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 , NaOH, CsF, og lignende. Ifølge trinn "g" av fremgangsmåte B, kan en forbindelse ifølge formel 18 også bli oppnådd ved å transformere en forbindelse ifølge formel 16 til et passende organometallisk derivat, slik som organobor, organotin eller lignende. Foretrukne organometaller er organobor-forbindelser som kan bli oppnådd for eksempel ved å reagere en forbindelse ifølge formel 16 med en passende bor-forbindelse, slik som bis(pinacolato)dibor, pinacolboran, eller lignende i nærværet av en passende palladium-katalysator slik som palladiumacetat, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ og av en passende base, slik som KOAc, trietylamin og lignende, i løsemidler slik som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, dimetoksyetan, dioksan, tetrahydrofuran eller lignende, ved temperatur i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Ifølge trinn "h" av fremgangsmåte B, blir det organometalliske derivatet reagert med en passende elektrofil ifølge formel 20, slik som et arylhalid eller et trifluormetansulfonat (triflat), et metansulfonat (mesylat) eller et p-toluensulfonat (tosylat) i nærværet av en palladium- eller nickel-basert katalysator, slik som, for eksempel, palladiumtetrakis(trifenylo)fosfin, og en passende base, slik som CS_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 , NaOH, CsF, og lignende for å gi en forbindelse ifølge formel 18. Ifølge trinn "i" i fremgangsmåte B, kan fjerningen av beskyttelsesgruppen PG_2 bli oppnådd på en rekke

måter avhengig av egenskapene til nevnte beskyttelsesgruppe. For eksempel, når PG₂ er en tetrahydropyranyl-gruppe, kan transformasjon av en forbindelse ifølge formel 18 til en forbindelse ifølge formel (II)A bli oppnådd ved å bruke saltsyre i metanol eller etanol. Når nevnte beskyttelsesgruppe er, for eksempel, p-metoksybenzyl eller trityl, kan transformasjon av en forbindelse ifølge formel 18 til en forbindelse ifølge formel (II)A bli oppnådd ved å bruke sterke syrer slik som for eksempel trifluorediksyre i et passende ko-løsemiddel slik som diklormetan ved temperatur i området fra 20 °C til reflux eller over, forutsatt at reaksjonen blir utført i en forseglet ampulle med varming for eksempel med en mikrobølgeovn, og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

Ifølge trinn "j" av fremgangsmåte B, blir konverteringen av en forbindelse ifølge formel (II)A til en annen forbindelse ifølge formel (II) oppnådd som beskrevet under trinn "h" av fremgangsmåte A.

Fremgangsmåte



I skjemaet over er X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, G, L og M som definert over, Hal er halogen og PG₃ er en ortho-dirigerende beskyttelsesgruppe slik som tetrahydropyranyl, trimetylsilyletoksymetyl (SEM), metoksyetoksymetyl (MEM) eller benzyloksymetyl (BOM).

I en ytterligere syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II), som er beskrevet i fremgangsmåte C, i trinn "a" blir et aromatisk keton ifølge formel 10 kondensert med N,N-dimetylformamid dialkylacetal for å danne et enaminon-derivat ifølge formel 22, som i trinn "b" og "e" blir kondensert med et passende hydrazin for å danne en pyrazol-forbindelse. Med et substituert hydrazin kan sistnevnte reaksjon gi en blanding av regioisomere fra hvilken forbindelsen ifølge formel 24 kan bli separert og rensset ved silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC. Når hydrazin blir anvendt (m er 0 og R1 er hydrogen), blir en N-usubstituert pyrazol ifølge formel 23 oppnådd. I sistnevnte tilfelle i trinn "g" blir introduksjonen av $-(CH_2)_mR1$ -gruppen for å danne en forbindelse ifølge formel 24 oppnådd gjennom N-alkylering med et passende alkyleringsmiddel ifølge formel L- $(CH_2)_mR1$. I trinn "c" og "f" blir så pyrazoler ifølge henholdsvis formel 23 og 24 transformert til halogenerte forbindelser ifølge henholdsvis formel 25 og 26 ved reaksjon med et N-halosuksinimid, for eksempel, N-jodsuksinimid.

Alternativt kan en forbindelse med generell formel 25 bli oppnådd ved å starte fra et organometallisk reagens ifølge formel 21, slik som et bor-pyrazolo-derivat, som i trinn "q" blir krysskoblet med en passende elektrofil, slik som et heteroarylhalid ifølge formel 35, for å danne en forbindelse ifølge formel 36, som i trinn "r" blir halogenert for å danne en forbindelse ifølge formel 37. Sistnevnte blir i trinn "s" avbeskyttet for å gi en forbindelse med generell formel 25. I trinn "d" blir en forbindelse ifølge formel 25 transformert til en forbindelse ifølge formel 26 gjennom N-alkylering med et passende alkyleringsmiddel ifølge formel L- $(CH_2)_mR1$ analogt med trinn "g". En forbindelse ifølge formel 26 utgjør et nøkkel-intermediat som kan bli transformert til en forbindelse ifølge formel (II) ved å følge en rekke synteseveier.

For eksempel, i trinn "h" blir en forbindelse ifølge formel 26 transformert direkte til en forbindelse ifølge formel (II) ved å utnytte hvilken som helst av krysskoblingsreaksjonene passende for dannelsen av karbon-karbon bindinger. Nevnte reaksjoner, som er velkjente i teknikken, innebærer kobling med et passende organometallisk reagens, slik som, for eksempel, en organobor-forbindelse (Suzuki reaksjon).

Alternativt, i trinn "o" blir en forbindelse ifølge formel 26 transformert til et organometallisk derivat, slik som et bor-pyrazolo derivat som i trinn "p" blir krysskoblet til en passende elektrofil, slik som et heteroarylhalid ifølge formel 29, for å danne en forbindelse ifølge formel (II). Alternativt, i trinn "k" blir en forbindelse ifølge formel 26 krysskoblet med en passende enoleter for å gi en forbindelse ifølge formel 32 ved en to-trinns sekvens som involverer kryss-kobling med et passende enoleter-organometall derivat fulgt av hydrolyse av enoleter-intermediatet.

Alternativt, i trinn "i" blir en forbindelse ifølge formel 26 underlagt en Sonogashira-type reaksjon med trimetylsilylacetylen for å danne et intermediat ifølge formel 30. I trinn "j" gir desilylering av sistnevnte etter hydratisering av det intermedieære alkynet som blir utført i trinn "I", en forbindelse ifølge formel 32. I trinn "m" blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 32 til en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd ved å danne enaminon-derivatet ifølge formel 33, som, i trinn "n" blir kondensert med et passende guanidin-derivat eller et S-alkyl-isotiourea-derivat for å gi en forbindelse ifølge formel (II) hvori X er et nitrogenatom. Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte C, blir syntese av enaminon-derivatet ifølge formel 22 oppnådd som beskrevet for trinn "f" av fremgangsmåte A.

Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte C, blir konverteringen av forbindelsen ifølge formel 22 til forbindelsen ifølge formel 24 oppnådd som beskrevet under trinn "g" av fremgangsmåte A.

Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte C, hvori hydrazin blir anvendt (m er 0 og R1 er hydrogen), blir en N-usubstituert pyrazol ifølge formel 23 oppnådd. Reaksjonen blir utført som beskrevet under trinn "g1" av fremgangsmåte A. Ifølge trinn "d" og "g" av fremgangsmåte C, blir konvertering av en forbindelse ifølge formel 23 eller 25 i en annen forbindelse ifølge henholdsvis formel 24 eller 26 oppnådd som beskrevet under trinn "h" av fremgangsmåte A.

Ifølge trinn "c" og "f" av fremgangsmåte C, kan transformasjon av en forbindelse ifølge formel 23 eller 24 til en forbindelse ifølge henholdsvis formel 25 eller 26 bli oppnådd ved å bruke en rekke halogeneringsmidler. Foretrukket er joderingen som kan bli oppnådd ved å bruke jod, jodmonoklorid, eller N-jodsuksinimid. Reaksjon med jod blir utført for eksempel ved å bruke løsemidler slik som acetonitril, toluen, diklormetan eller vann og lignende, valgfritt i nærværet av KI eller av en base slik som trietylamin, K_2CO_3 , NaOH og lignende, ved temperaturer i området fra -20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Reaksjon med jodmonoklorid blir utført ved å bruke løsemidler slik som eddiksyre, diklormetan eller lignende ved temperaturer i området fra -20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Fortrinnsvis blir nevnte reaksjon utført ved å bruke N-jodsuksinimid i løsemidler slik som N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid ved temperaturer i området fra -20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Ifølge trinn "q" av fremgangsmåte C, blir et organometallisk reagens med formel 21 koblet med en passende elektrofil som beskrevet under trinn "h" av fremgangsmåte B.

Ifølge trinn "r" av fremgangsmåte C, blir en beskyttet arylpyrazol ifølge formel 36 transformert til et halogenert derivat ifølge formel 37 som beskrevet for trinn "c" og "f"

av fremgangsmåte C. Ifølge trinn "s" av fremgangsmåte C, kan fjerningen av beskyttelsesgruppen PG_3 bli oppnådd på en rekke måter avhengig av egenskapene til nevnte beskyttelsesgruppe. For eksempel, når PG_3 er en tetrahydropyranyl-gruppe, en trimetylsilyletoksymetyl-gruppe (SEM) eller en metoksyetoksymetyl (MEM), kan en transformasjon av en forbindelse ifølge formel 37 til en forbindelse ifølge formel 25 bli oppnådd ved å bruke saltsyre i metanol eller etanol. Når PG_3 er en benzyloksymetyl-gruppe kan avbeskyttelse også bli oppnådd ved katalytisk hydrogenering. Ifølge trinn "h" av fremgangsmåte C, kan intermediet ifølge formel 26 bli krysskoblet med et passende organometall, slik som, for eksempel, en organobor-forbindelse (Suzuki-reaksjon), en organotin-forbindelse (Stille-reaksjon), en organosink-, organoaluminium- eller organozirconium-forbindelse (Negishi-reaksjon), og lignende. Nevnte reaksjoner som er velkjente blant de med vanlige evner i teknikken blir oppnådd som beskrevet under trinn "f" av fremgangsmåte B. Ifølge trinn "o" av fremgangsmåte C, kan en forbindelse ifølge formel (II) alternativt bli oppnådd ved å transformere en forbindelse ifølge formel 26 til et passende organometallisk derivat, slik som en organobor, en organotin eller lignende som beskrevet under trinn "g" av fremgangsmåte B.

Ifølge trinn "p" av fremgangsmåte C, blir nevnte organometalliske derivat reagert med en passende elektrofil som beskrevet under trinn "h" av fremgangsmåte B.

Ifølge trinn "k" av fremgangsmåte C, blir en forbindelse ifølge formel 26 kryss-koblet med et passende enoleter organometallisk derivat, slik som 1-etoksyvinyltri-n-butyttinn etterfulgt av hydrolyse av enoleter-intermediet.

Ifølge trinn "i" av fremgangsmåte C, blir en forbindelse ifølge formel 26 reagert med trimetylsilylacetylen i nærværet av en passende palladium-katalysator slik som $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, og lignende, og av en passende kobber-katalysator, slik som CuI. Nevnte reaksjon blir utført i nærværet av en passende base, slik som trietylamin, dietylamin, diisopropylamin og lignende, valgfritt i nærværet av en fosfin-ligand, slik som trifenylfosfin. Reaksjonen blir normalt utført ved temperaturer i området fra $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

Ifølge trinn "j" av fremgangsmåte C, blir trimetylsilyl-gruppen fjernet ved å bruke en base slik som KOH, NaOH, K_2CO_3 , i et løsemiddel slik som metanol, etanol eller lignende eller ved å bruke et passende fluoridsalt, slik som KF, $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ i løsemidler slik som tetrahydrofuran, dimetoksyetan, N,N-dimetylformamid eller lignende.

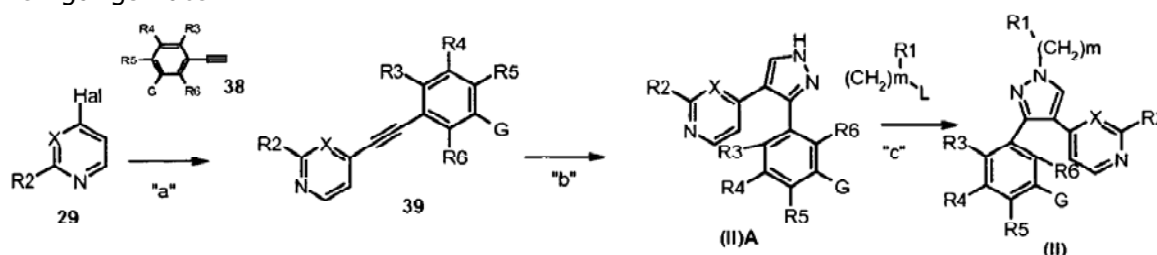
Ifølge trinn "l" av fremgangsmåte C, blir hydratiseringen av alkynet ifølge formel 31 for å gi en forbindelse ifølge formel 32 oppnådd ved å bruke, for eksempel eddiksyre, trifluorediksyre, trifluormetansulfonsyre, $Hg(OTf)_2$, $NaHSO_3$, og lignende i et passende vandig løsemiddel slik som acetonitril, dioksan, etanol eller lignende.

Ifølge trinn "m" av fremgangsmåte C, blir syntesen av enaminon-derivatet ifølge formel 33 oppnådd som beskrevet under trinn "f" av fremgangsmåte A.

Ifølge trinn "n" av fremgangsmåte C, blir kondenseringen av forbindelsen ifølge formel 33 med en forbindelse ifølge formel 34 for å danne en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd ved å bruke løsemidler slik som N,N-dimetylformamid, N, N- dimetylacetamid, vann, tetrahydrofuran, dioksan, dimetoksyetan, acetonitril, etanol, isopropanol eller blanding derav, valgfritt i nærværet av en passende base slik som natriumetoksid, natriummetoksid, K_2CO_3 , NaOH, DBU, eller lignende ved temperaturer i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

10 Fremgangsmåte

D



I skjemaet over er m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, G, L og Hal som definert over.

I en ytterligere syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II), som er beskrevet i fremgangsmåte D, blir i trinn "a" et passende heteroarylhalid ifølge formel 29 utsatt for en Sonogashira-reaksjon i nærværet av et passende arylalkyn ifølge formel 38 for å danne en forbindelse ifølge formel 39. I trinn "b" blir sistnevnte forbindelse reagert med et diazoalkan-derivat, slik som trimetylsilyldiazometan, for å danne en forbindelse ifølge formel (II)A. I trinn "c" blir introduksjonen av $-(CH_2)_mR_1$ -gruppen for å danne en forbindelse ifølge formel (II) oppnådd gjennom N-alkylering med det passende alkyleringsmiddelet ifølge formel $L-(CH_2)_mR_1$. Sistnevnte reaksjon kunne gi en blanding av regioisomere fra hvilken den ønskede isomeren blir rensset ved kjente fremgangsmåter slik som silikagel-kromatografi eller preparativ HPLC.

Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte D, blir en forbindelse ifølge formel 29 koblet til et alkyn ifølge formel 38 ved hjelp av en Sonogashira-reaksjon, i nærværet av en passende palladium-katalysator slik som $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, og lignende, og av en passende kobber-katalysator, slik som CuI. Nevnte reaksjon blir utført i nærværet av en passende base, slik som trietylamin, dietylamin, diisopropyletylamin og lignende, valgfritt i nærværet av en fosfin-ligand, slik som trifenylfosfin. Reaksjonen blir normalt utført ved temperaturer i området fra -20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

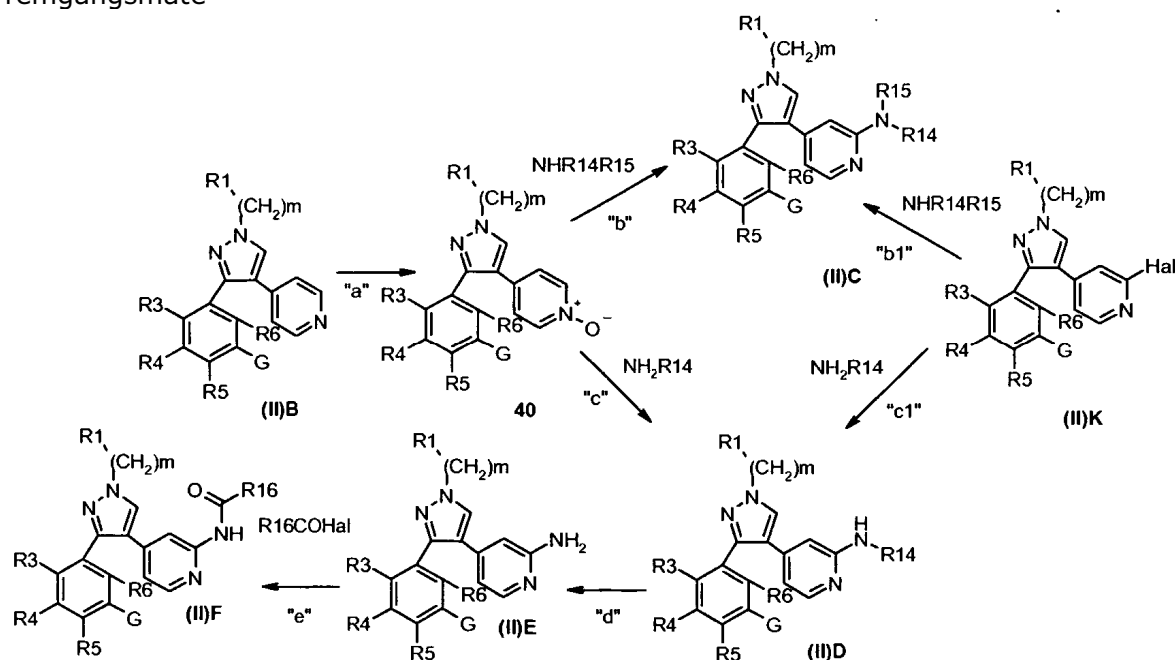
Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte D, blir reaksjonen av en forbindelse ifølge formel 39 med trimetylsilyldiazometan utført i løsemidler slik som diklormetan, dietyleter, tetrahydrofuran, acetonitril, toluen eller lignende ved temperaturer i området fra -20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Vandig opparbeiding, valgfritt i nærværet av en syre slik som for eksempel saltsyre, gir en forbindelse ifølge formel (II)A.

Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte D, blir en forbindelse ifølge formel (II)A konvertert til en annen forbindelse ifølge formel (II) ved reaksjon med en forbindelse ifølge formel L-(CH₂)_mR₁, som beskrevet under trinn "h" av fremgangsmåte A.

- 10 En forbindelse ifølge formel (II) fremstilt ifølge fremgangsmåte A, fremgangsmåte B, fremgangsmåte C og fremgangsmåte D kan videre bli transformert til en annen forbindelse ifølge formel (II) ved å følge prosedyrer velkjente for de med kunnskap innenfor teknikken. For eksempel, en forbindelse ifølge formel (II)B, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori X er CH-gruppe og R₂ er hydrogen, eller en forbindelse ifølge
- 15 formel (II)K, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori X er en CH-gruppe og R₂ er halogen, nevnte forbindelse kan videre bli transformert til en annen forbindelse ifølge formel (II)C, (II)D, (II)E og (II)F hvori R₂ er henholdsvis NR₁₄R₁₅, NHR₁₄, NH₂ eller NHCOR₁₆, ifølge fremgangsmåte E beskrevet under.

Fremgangsmåte

E



20

I skjemaet over er m, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, G, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og Hal som definert over. I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II)C, (II)D, (II)E og (II)F som er beskrevet i fremgangsmåte E, blir i trinn "a" pyridinnitrogenet til en

forbindelse ifølge formel (II)B oksidert for å danne et N-oksiderivat ifølge formel 40. I henholdsvis trinn "b", og "c", reaksjonen of sistnevnte med et passende elektrofilt spesie slik som tosyl anhydrid i nærvær eller fulgt av behandling med en passende nukleofil slik som et sekundært (NHR14R15) eller primært (NH2R14) amin gir en forbindelse

5 ifølgehenholdsvis formel (H)C og (H)D. Alternativt, i henholdsvis trinn "b1" og "d", blir en forbindelse ifølge formel (N)K reagert med en passende nukleofil slik som et sekundært (NHR14R15) eller primært (NH2RI4) amin for å gi en forbindelse ifølge henholdsvis formel (H)C og (H)D. Valgfritt i trinn "d", når R14 er representert ved en t-Butyl gruppe, benzylgruppe eller lignende, kan nevnte grupper bli fjernet for eksempel ved behandling

10 med syre eller under reduktive betingelser for å gi en forbindelse ifølge formel (N)E. I trinn "e" kan sistnevnte valgfritt bli acylert ved å bruke en passende elektrofil slik som et acylhalid for å danne en forbindelse ifølge formel (H)F. Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte E kan oksideringen av pyridinnitrogenet blir utført ved å bruke oksideringsmidler velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken, slik som, for eksempel, hydrogenperoksid i et

15 løsemiddel slik som eddiksyre eller m- klorperbenzosyre i løsemidler slik som diklormetan, aceton, tetrahydrofuran eller lignende ved temperaturer i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Ifølge trinn "b" og "c" av fremgangsmåte E, blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 40 til en forbindelse ifølge formel (II)C og [W]D oppnådd ved å aktivere pyridin N-oksidet og

20 å reagere det med et sekundært eller primært amin. Aktivering blir normalt utført ved å bruke et passende elektrofilt reagens, slik som oksalyklorid, trifluormetansulfonylklorid, tosylklorid, fosforylklorid (POCl₃), benzoylklorid, eddiksyreanhydrid, tosylanhydrid og lignende, i et løsemiddel slik som diklormetan, tetrahydrofuran, acetonitril, toluen, trifluormetylbenzen og lignende. Foretrukket er anvendelsen av tosylanhydrid i

25 trifluormetylbenzen. Reaksjonen blir normalt utført i nærværet av det sekundære eller primære aminet, og kan være utført ved temperaturer i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

Ifølge trinn "b1" og "d" av fremgangsmåte E blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel (H)K til en forbindelse ifølge formel (N)C og (H)D oppnådd ved å reagere

30 den med et sekundært eller primært amin i løsemidler slik som N, N- dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metyl pyrrolidon, dimetylsulfoksid, diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan, etanol og lignende, valgfritt i nærværet av en passende base slik som, for eksempel, K₂CO₃, NaOH, trietylamin ved temperaturer i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Ifølge trinn "d" av

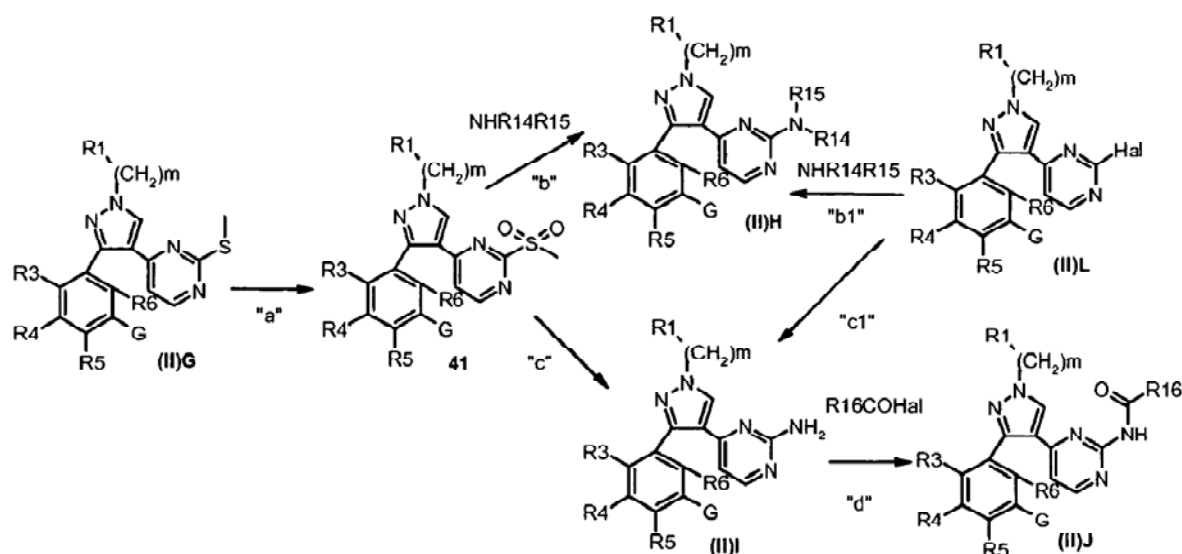
35 fremgangsmåte E, når et primært amin slik som t-butylamin eller benzylamin har blitt anvendt i trinn b kan det alkyliske residuet til et slikt amin bli fjernet. Reaksjonen blir normalt utført ved å bruke sterke syrer, slik som trifluoreddiksyre, valgfritt i nærværet av passende ko-løsemiddel, slik som diklormetan, ved temperaturer i området fra 20 °C til

refluks og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Alternativt blir nevnte reaksjon utført ved å bruke reduktive betingelser, slik som H_2 i nærværet av en passende hydrogeneringakatalysator. Hydrogeneringskatalysatoren er vanligvis et metall, oftest palladium, som kan bli anvendt som sådan eller støttet på karbon, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, N,N-dimetylformamid, metanol, etylacetat, eller en blanding derav.

Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte E blir forbindelser ifølge formel (N)E konvertert til et karboksamid ifølge formel (N)F. Det er klart for fagpersonen at denne reaksjonen kan bli oppnådd på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for fremstillingen av karboksamider. Som et eksempel blir en forbindelse ifølge formel (II)E acylert med en forbindelse ifølge formel $R_{16}COHal$, hvori Hal er et halogen, slik som klorid; reaksjonen blir utført i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid, i nærværet av en passende base slik som trietylamin, diisopropyletylamin, DBU og lignende ved en temperatur i området fra omtrent $-10^\circ C$ til refluks og i en passende tid, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. En forbindelse ifølge formel (II) fremstilt ifølge fremgangsmåte A, fremgangsmåte B, fremgangsmåte C og fremgangsmåte D kan videre bli transformert til en annen forbindelse ifølge formel (II) ved å følge prosedyrer velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken. For eksempel kan en forbindelse ifølge formel (H)G, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori X er nitrogen og R_2 er tiometyl, eller en forbindelse ifølge formel (H)L, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori X er nitrogen og R_2 er halogen, videre bli transformert til andre forbindelser ifølge formel (H)H, (II)I og (II)J hvori R_2 er henholdsvis $NR_{14}R_{15}$, NH_2 eller $NHCOR_{16}$, ifølge fremgangsmåte F beskrevet under.

Fremgangsmåte

F



- I skjemaet over er m, R1, R3, R4, R5, R6, G, R14, R15, R16 og Hal som definert over. I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II)H, (II)I og (II)J som er beskrevet i fremgangsmåte F, i trinn "a" gir reaksjonen av en forbindelse ifølge formel (II)G med et oksideringsmiddel et sulfonylderivat ifølge formel 41. I trinn "b" blir
- 5 sistnevnte behandlet med en passende nukleofil slik som et primært eller sekundært amin ifølge formel NHR14R15 for å gi en forbindelse ifølge formel (II)H. I trinn "c" blir sulfonylderivatet ifølge formel 41 behandlet med ammoniumklorid for å danne en forbindelse ifølge formel (II)I. Alternativt, i trinn "b1" og "d", blir en forbindelse ifølge formel (II)L reagert med en passende nukleofil slik som et primært eller sekundært amin
- 10 ifølge formel (NHR14R15) eller med ammoniumklorid for å gi en forbindelse ifølge henholdsvis formel (II)H og (II)I. En forbindelse ifølge formel (II)I kan valgfritt bli acylert ved å bruke en passende elektrofil ifølge formel R16COHal, hvori Hal er et halid, slik som klorid eller lignende for å danne en forbindelse ifølge formel (N)J. Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte F blir oksideringen av tiometylgruppen utført ved å bruke
- 15 oksideringsmidler velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken, slik som, for eksempel, okson i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, dioksan, aceton, valgfritt i nærværet av vann som et ko-løsemiddel, eller m-klorperbenzosyre i løsemidler slik som diklormetan, aceton, tetrahydrofuran eller lignende ved temperaturer i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.
- 20 Ifølge trinn "b" og "b1" av fremgangsmåte F blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 41 i en forbindelse ifølge formel (II)H utført ved å bruke et primært eller sekundært amin ifølge formel R14R15NH i løsemidler slik som N,N- dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoksid, diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan, etanol og lignende, valgfritt i nærværet av en passende base slik som, for
- 25 eksempel, K₂CO₃, NaOH, trietylamin ved temperaturer i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Ifølge trinn "c" og "d" av fremgangsmåte F blir dannelsen av en forbindelse (II)I fra en forbindelse ifølge formel 41 oppnådd ved å bruke en løsning av ammoniakk i et passende løsemiddel, slik som, diklormetan, etanol og lignende, eller ammoniumsalter, slik som, for eksempel
- 30 ammoniumacetat i løsemidler slik som N,N-dimetylformamid, N, N-dimetylacetamid, N-metyl pyrrolidon, dimetylsulfoksid og lignende ved temperaturer i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte F kan en forbindelse ifølge formel (II)I bli konvertert til et karboksamid ifølge formel (II)J. Det er klart for fagpersonen at denne reaksjonen

35 kan bli oppnådd på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for fremstillingen av karboksamider. Som et eksempel blir en forbindelse ifølge formel (II)I acylert med en forbindelse ifølge formel R16COHal, hvori

Hal er et halogen, slik som klorid; reaksjonen blir utført som beskrevet under trinn "e" av fremgangsmåte E.

Forbindelsen ifølge formel (I) kan bli fremstilt ifølge hvilken som helst av fremgangsmåtene G, H, I, J og M beskrevet under, forutsatt at de interfererende

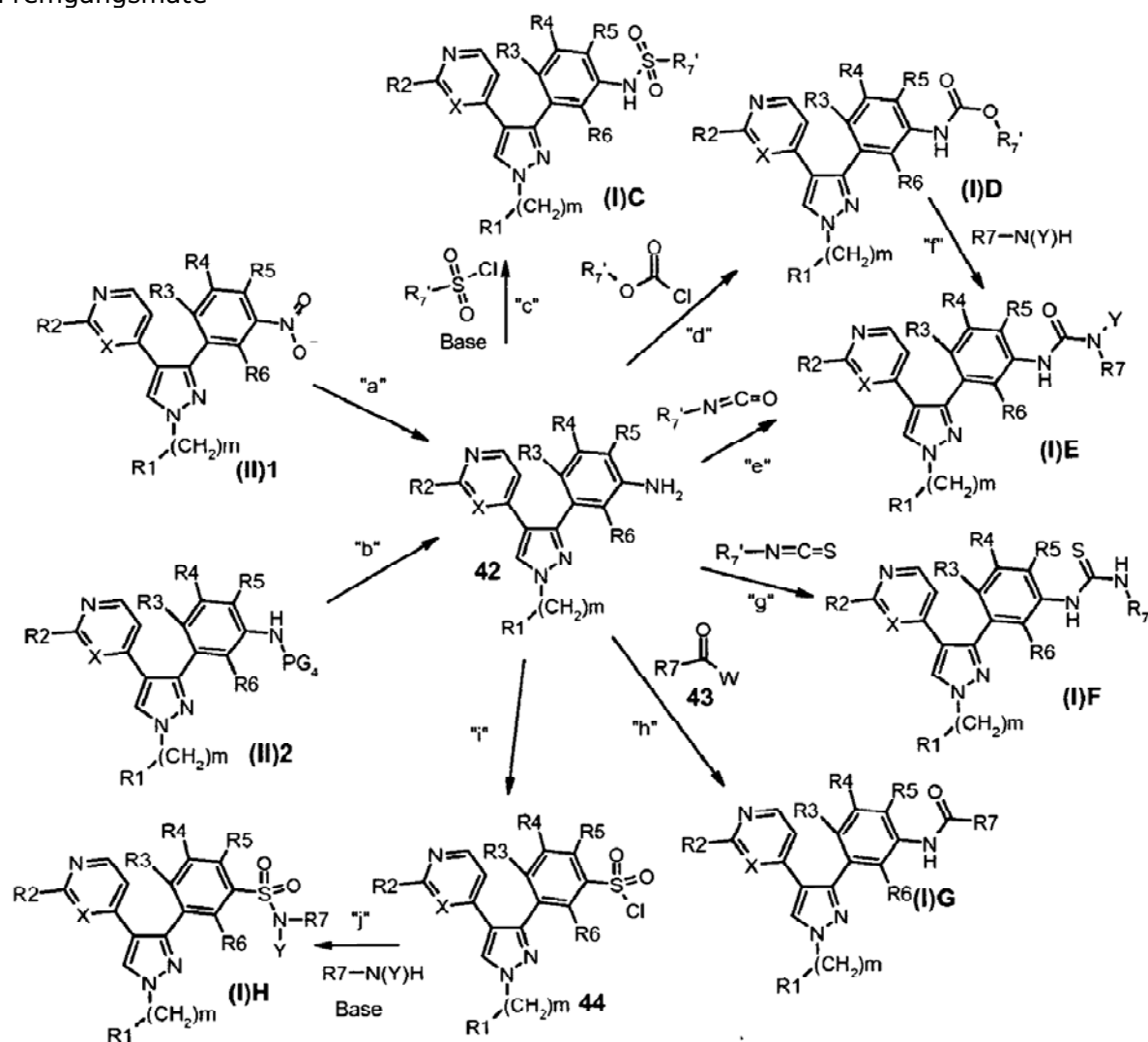
5 aminogrupper blir beskyttet ved introduksjonen av passende beskyttelsesgrupper, noe som kan forstås av de med kunnskap innenfor teknikken.

Ifølge fremgangsmåte G beskrevet under, ved å starte fra en forbindelse ifølge formel (II)1, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori G er nitro, eller fra en forbindelse med

10 formel (II)2, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori G er en beskyttet aminogruppe, blir en forbindelse ifølge formel (I)C, (I)D, (I)E (I)F, (I)G eller (I)H hvori A er henholdsvis NHSO_2 , NHCOO , $\text{NH}\text{CON}(\text{Y})$, NHCSNH , NHCO eller $\text{SO}_2\text{N}(\text{Y})$ fremstilt.

Fremgangsmåte

G



I skjemaet over er X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 og Y som definert over, R7' er som

15 R7 beskrevet over, men ikke hydrogen og W er en passende utgående gruppe slik som

hydroksy eller halogen, og PG₄ er en passende beskyttelsesgruppe av aminoenheten slik som benzyl, bis-benzyl, p-metoksybenzyl, trityl, ftaloyl, benzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, og lignende.

I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel fra (I)C til (I)H som er beskrevet i fremgangsmåte G, blir en forbindelse ifølge formel (II)1 i trinn "a" konvertert til en forbindelse ifølge formel 42 ved å redusere nitro-gruppen til en aminogruppe. I trinn "b" blir nevnte forbindelse ifølge formel 42 oppnådd ved fjerning av en passende beskyttelsesgruppe av amino-enheten fra en forbindelse ifølge formel II(2).

I trinn "c", "d", "e", "g" og h" blir nevnte forbindelse ifølge formel 42 så reagert med forskjellige typer av elektrofiler for å gi henholdsvis en forbindelse ifølge formel (I)C, (I)D, (I)E, (I)F og (I)G. I trinn T blir en forbindelse ifølge formel (I)D konvertert til en forbindelse ifølge formel (I)E ved reaksjon med et passende primært eller sekundært amin. I trinn "i" blir en forbindelse ifølge formel 42 utsatt for en diazotiseringsreaksjon under Sandmeier-betingelser etterfølgende reaksjon med SO₂ i nærværet av saltsyre og en passende kobber-katalysator for å danne et sulfonylchlorid ifølge formel 44.

I trinn "j" blir sistnevnte forbindelse reagert med et passende primært amin for å gi en forbindelse ifølge formel (I)H. Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte G blir nitro-gruppen til en forbindelse ifølge formel (II)1 redusert til en aminogruppe for å gi en forbindelse ifølge formel 42. Reaksjonen kan bli utført på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for å redusere en nitro til en aminogruppe. Fortrinnsvis blir denne reaksjonen utført i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, vann, metanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, N,N-dimetylformamid, etylacetat, eller en blanding derav, i nærværet av et passende reduksjonsmiddel, slik som, for eksempel, hydrogen og en hydrogeneringskatalysator, eller ved behandling med sykloheksen eller sykloheksadien og en hydrogeneringskatalysator, eller ved behandling med tinn (II) klorid, eller ved behandling med sink eller sink (II) klorid og vandig saltsyre eller eddiksyre eller ammoniumklorid, ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 1 time til omtrent 96 timer. Hydrogeneringskatalysatoren er vanligvis et metall, oftest palladium, som kan bli anvendt som sådan eller støttet på karbon.

Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte G, når PG₄ er en beskyttelsesgruppe slik som benzyl (NHCH₂Ph), bisbenzyl (N(CH₂Ph)₂), p-metoksybenzyl, p-metoksyfenyl, trityl, benzyloksykarbonyl, eller p-nitrobenzyloksykarbonyl gruppe, kan avbeskyttelse bli oppnådd ved å bruke H₂ i nærværet av en passende hydrogeneringskatalysator. Hydrogeneringskatalysatoren er vanligvis et metall, oftest palladium, eller et metallderivat, slik som Pd(OH)₂, som kan bli anvendt som sådan eller støttet på karbon, i

et passende løsemiddel slik som, for eksempel, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, N, N-dimetylformamid, metanol, etylacetat, eller en blanding derav. Alternativt kan nevnte avbeskyttelse bli oppnådd ved å bruke sterke syrer, slik som, for eksempel, svovelsyre, saltsyre, trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyre eller lignende i nærværet av et

5 passende løsemiddel slik som toluen, acetonitril, diklormetan eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 1 time til omtrent 96 timer. I tillegg, når en slik beskyttelsesgruppe er en p-metoksyfenylgruppe, kan avbeskyttelse bli oppnådd også under oksidative betingelser, ved å bruke for eksempel cerium ammonium nitrate (CAN) i et passende løsemiddel slik

10 som acetonitril, dioksan, vann metyletylketon eller blanding derav, ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 1 time til omtrent 24 timer. Når nevnte beskyttelsesgruppe er representert ved en ftaloyl-gruppe kan fjerning av beskyttelsesgruppen bli oppnådd ved å bruke hydrazin i et passende løsemiddel slik som etanol, vann, dioksan, tetrahydrofuran og lignende ved en

15 temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 1 time til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 42 reagert med et sulfonylklorid i nærværet av en passende base, slik som for eksempel, pyridin, N-metylmorfolin, diisopropyletylamin, i det passende løsemiddelet slik som pyridin,

20 diklormetan eller tetrahydrofuran, ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 1 time til omtrent 7 dager.

Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 42 fortrinnsvis reagert med et kloroformat i det passende løsemiddelet slik som tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, diklormetan, kloroform, acetonitril, toluen eller blandinger derav, ved

25 en temperatur i området fra omtrent -10 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Reaksjonen blir normalt utført i nærværet av en passende protonfanger slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin.

Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 42 reagert med det passende isocyanatt i et passende løsemiddel slik som diklormetan eller tetrahydrofuran

30 for å gi et urea ifølge formel (I)E. Reaksjonen blir normalt utført ved en temperatur i området fra omtrent -10 °C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn T av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel (I)E også oppnådd fra en forbindelse ifølge formel (I)D ved reaksjon med et passende amin ifølge formel

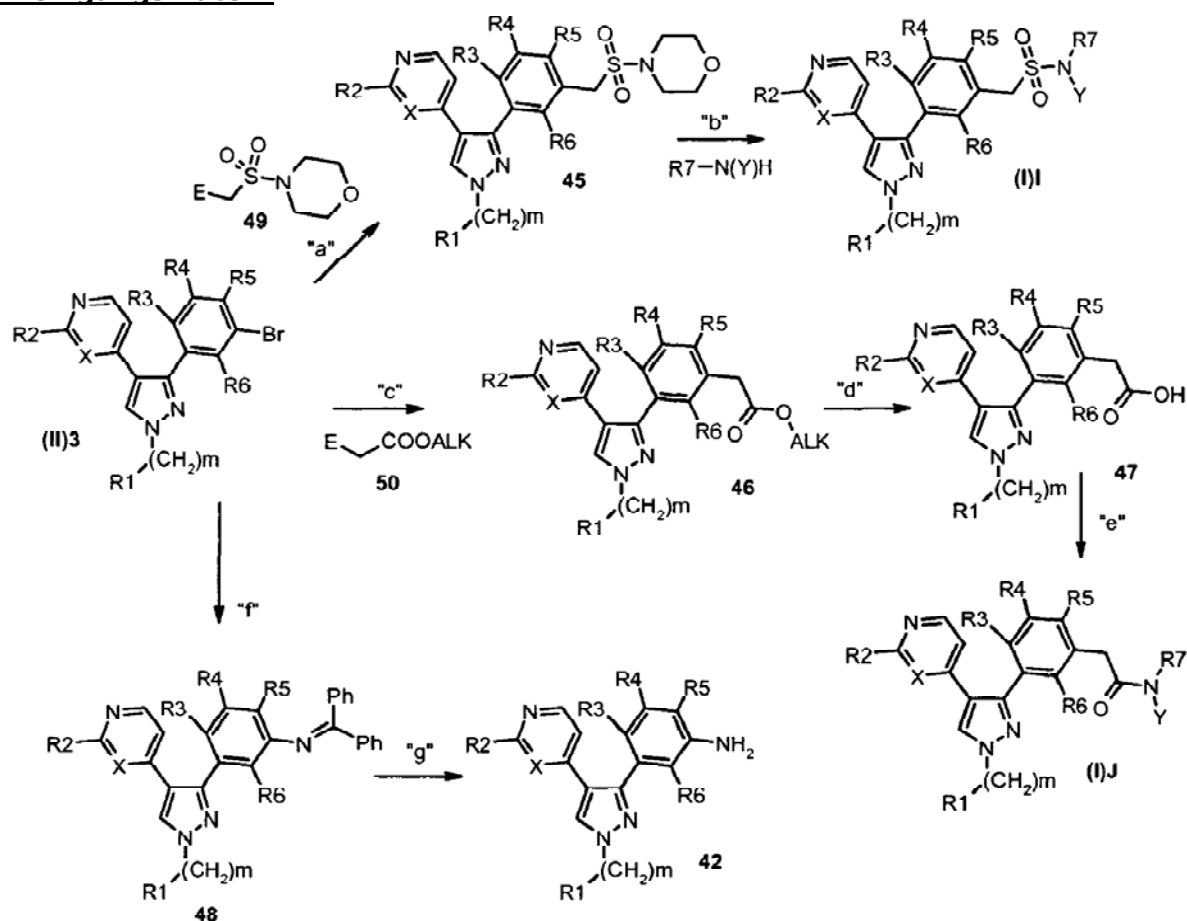
35 $R_7N(Y)H$. Nevnte reaksjon blir typisk utført i det passende løsemiddelet slik som dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid,

- acetonitril, toluen eller blandinger derav, valgfritt i nærværet av en ytterligere base slik som TEA, DIPEA DBU eller et organometallisk reagens slik som et Grignard-reagens eller trimetylaluminium, ved en temperatur i området fra omtrent -10°C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Ifølge trinn "g" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 42 reagert med et egnet tioisocyanat i et passende løsemiddel slik som diklormetan eller tetrahydrofuran for å gi en tiourea ifølge formel (I)F. Reaksjonen blir normalt utført ved en temperatur i området fra omtrent -10°C til reflux og i en tidsperiode som varierer fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.
- 10 Ifølge trinn "h" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 42 transformert til et amid ifølge formel (I)G ved en kondensering med ethvert derivat ifølge formel 43. Det er klart for fagpersonen at denne reaksjonen kan bli oppnådd på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for fremstillingen av karboksamider. Som et eksempel, når W er et halogen slik som klorid blir reaksjonen
- 15 utført i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N, N- dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent -10°C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Reaksjonen blir utført i nærværet av en passende protonfanger slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin. Når W er en hydroksygruppe blir reaksjonen utført i nærværet av et koblingsmiddel slik som, for eksempel, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorborat (TBTU), 1,3-disykloheksylkarbodiimid, 1,3-diisopropylkarbodiimid, 1-(3- dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, N-sykloheksylkarbodiimid-N'-propyloksymetyl polystyren eller N- sykloheksylkarbodiimid-N'-metyl polystyren, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur i området fra omtrent -10°C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Den nevnte reaksjonen blir valgfritt utført i nærværet av en passende katalysator, for
- 25 eksempel 4-dimetylaminopyridin, eller i nærværet av et ytterligere koblingsreagens slik som N-hydroksybenzotriazol. Alternativt blir den samme reaksjonen også utført, for eksempel, gjennom en blandet-anhydrid fremgangsmåte, ved å bruke et alkylkloroformat slik som etyl, iso-butyl, eller iso-propyl kloroformat, i nærværet av en tertiær base slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin, i et passende løsemiddel slik som,
- 30 for eksempel, toluen, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, acetonitril, dietyleter, 1,4-dioksan, eller N,N-dimetylformamid, ved en temperatur i området fra omtrent -30°C til romtemperatur. Ifølge trinn "i" av fremgangsmåte G blir aminogruppen til en forbindelse ifølge formel 42 utsatt for en diazotiseringsreaksjon under Sandmeier-betingelser med

etterfølgende reaksjon med SO_2 i nærværet av saltsyre og en passende kobberkatalysator for å danne et sulfonylchlorid ifølge formel 44. Diazotiseringsreaksjonen blir utført ved å bruke natriumnitritt i vann eller vandig løsemidler, i nærværet av en mineralsyre, slik som saltsyre, svovelsyre og lignende, eller ved å bruke isoamylnitritt i et passende løsemiddel slik som diklormetan, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og lignende ved en temperatur i området fra 0°C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Deretter blir diazoniumsaltet typisk reagert med SO_2 i nærværet av CuCl_2 i det passende løsemiddelet slik som vann, eddiksyre eller blandinger derav ved en temperatur i området fra 0°C til omtrent 50°C og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 6 timer.

Ifølge trinn "j" av fremgangsmåte G blir en forbindelse ifølge formel 44 reagert med et passende amin for å gi en forbindelse ifølge formel (I)H. Nevnte reaksjon blir normalt utført i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent -10°C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Reaksjonen kan bli utført i nærværet av en passende protonfanger slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin.

Ifølge fremgangsmåte H beskrevet under, ved å starte fra en forbindelse ifølge formel (II)3, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori G er brom, blir en forbindelse ifølge formel (I)I eller (I)J hvori A er henholdsvis $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{Y})$ eller $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Y})$ fremstilt.

Fremgangsmåte H

I skjemaet over er X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, E, R7, Alk, og Y som definert over.

I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (II)I og (II)J som er beskrevet i fremgangsmåte H, blir en forbindelse ifølge formel (II)3 i trinn "a" transformert til en forbindelse ifølge formel 45 ved reaksjon med et passende metansulfonamid eller alkylsulfonylamidoacetat ifølge formel 49, i nærværet av en passende base, palladium-basert katalysator og ligand. I trinn "b" blir sistnevnte forbindelse så reagert med et passende amin for å danne en forbindelse ifølge formel (II)I.

I trinn "c" blir en forbindelse ifølge formel (II)3 reagert med et alkylmalonatsalt i nærværet av en passende kobber-katalysator for å danne en forbindelse ifølge formel 46 som i trinn "d" deretter blir hydrolysert til den korresponderende karboksylsyren ifølge formel 47 ved hjelp av hvilken som helst av fremgangsmåtene kjent i teknikken, for eksempel ved å bruke litiumhydroksid i nærværet av passende løsemidler slik som blandinger av tetrahydrofuran, metanol og vann. Nevnte forbindelse ifølge formel 47 blir i trinn "e" deretter kondensert med et passende amin for å danne en forbindelse ifølge formel (II)J.

Alternativt blir en forbindelse ifølge formel (II)3 aminert under Buchwald-Hartwig-reaksjonsbetingelser ved å bruke benzofenonimin, en passende base og en palladiumkatalysator for å danne en forbindelse ifølge formel 48. I trinn "g" blir sistnevnte hydrolysert under sure betingelser, for eksempel ved å bruke saltsyre for å danne en forbindelse ifølge formel 42 som blir utsatt for hvilken som helst av reaksjonene rapportert i fremgangsmåte G vist over.

Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte H blir reaksjonen mellom en forbindelse ifølge formel (II)3 og et passende metylsulfonamid eller alkylsulfonylamidoacetat slik som 4-metansulfonyl-morfolin ifølge formel 49, utført ved å følge betingelsene rapportert av Gimm, J. B.; Katcher, M. H.; Witter, D. J.; Northrup, A. B.; (J. Org. Chem. 2007, 72 (21), 8135-8138), ved å bruke en base slik som, for eksempel, natrium tert-butoksid, en passende palladiumkatalysator, slik som Pd(OAc)₂, en ligand, slik som trifenylfosfin eller tri-tertbutylfosfonium tetrafluorborat. Nevnte reaksjon blir normalt utført i løsemidler slik som dioksan, dimetoksyetan og lignende ved en temperatur i området fra omtrent 0 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. I tilfelle et alkylsulfonylamidoacetat blir anvendt (forbindelser 48 hvor E er en alkylloksykarbonyl-gruppe) blir nevnte reaksjon fulgt av behandling med en rekke forskjellige baser, slik som, for eksempel K₂CO₃ eller natriumamid i et passende løsemiddel slik som 1,4-dioksan, dimetylsulfoksid N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte H blir reaksjonen mellom en forbindelse ifølge formel 45 og et amin normalt utført i et passende løsemiddel, slik som 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte H blir reaksjonen mellom en forbindelse ifølge formel (II)3 og et passende alkylacetat, eller alkylmalonat ifølge formel 50, utført ved å bruke en base slik som, for eksempel, natriumhydrid, en passende katalysator, slik som CuBr, Pd(OAc)₂ eller PdCl₂ en ligand, slik som, for eksempel trifenylfosfin. Nevnte reaksjon blir normalt utført i løsemidler slik som dioksan, dimetoksyetan og lignende ved en temperatur i området fra omtrent 0 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. I tilfelle et alkylmalonat blir anvendt (dvs. en forbindelse ifølge formel 50 hvor E er en alkylloksykarbonyl-gruppe) blir nevnte reaksjon fulgt av behandling med en base, slik som, for eksempel K₂CO₃ eller natriumamid i et passende løsemiddel slik som 1,4-dioksan, dimetylsulfoksid N,N-

dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte H blir hydrolyseringen av alkylesteren ifølge formel 46 utført ifølge velkjente fremgangsmåter, for eksempel i nærværet av vandige alkaliske løsninger slik som vandig natriumhydroksid eller litiumhydroksid i løsemidler slik som tetrahydrofuran, metanol vann og blandinger derav. Nevnte reaksjon krever typisk fra 30 minutter til 96 timer og blir utført ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux.

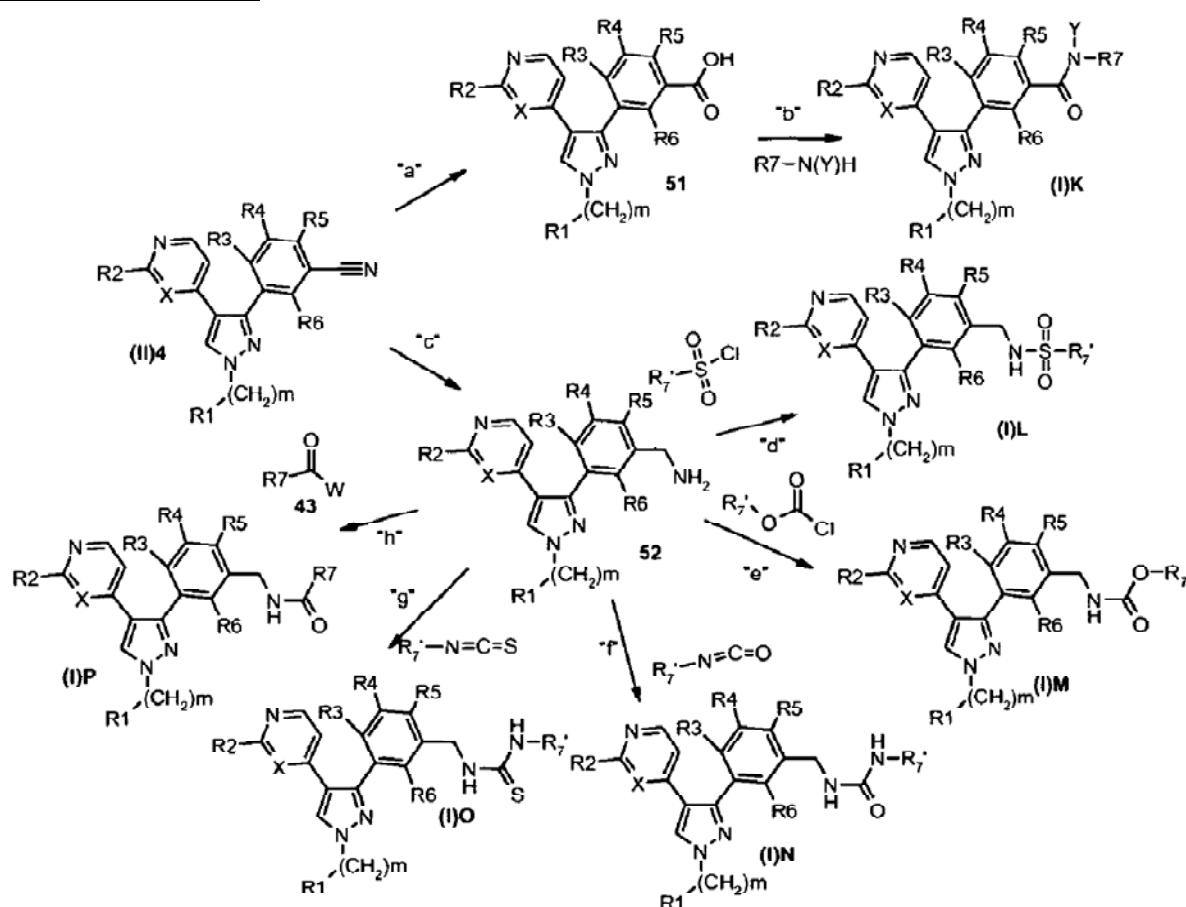
Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte H blir en forbindelse ifølge formel 47 transformert til et amid ifølge formel (I)J ved kondenseringen med et passende amin. Det er klart for fagpersonen at denne reaksjonen kan bli oppnådd på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for fremstillingen av karboksamider. Som et eksempel blir reaksjonen utført i nærværet av et koblingsmiddel slik som, for eksempel, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorborat (TBTU), 1,3-disykloheksylkarbodiimid, 1,3-diisopropylkarbodiimid, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, N-sykloheksylkarbodiimid-N'-propyloksymetyl polystyren eller N-sykloheksylkarbodiimid-N'-metyl polystyren, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur i området fra omtrent -10 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Nevnte reaksjon blir valgfritt utført i nærværet av en passende katalysator, for eksempel 4-dimetylaminopyridin, eller i nærværet av et ytterligere koblingsreagens slik som N-hydroksybenzotriazol. Alternativt blir den samme reaksjonen også utført, for eksempel, gjennom en blandet-anhydrid fremgangsmåte, ved å bruke et alkylkloroformat slik som etyl, iso-butyl, eller iso-propyl kloroformat, i nærværet av en tertiær base slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, toluen, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, acetonitril, dietyleter, 1,4-dioksan, eller N,N-dimetylformamid, ved en temperatur i området fra omtrent -30 °C til romtemperatur. Ifølge trinn T av fremgangsmåte H blir en forbindelse ifølge formel (II)3 konvertert til en forbindelse ifølge formel 48 ved reaksjon med benzofenonimin i nærværet av en passende base, slik som natrium tert-butoksid, en passende katalysator, slik som tris-dibenzylidenacetondipalladium, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ og valgfritt en ytterligere ligand, slik som 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), i et passende løsemiddel, slik som toluen, dimetoksyetan, dioksan og lignende ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn "g" av fremgangsmåte H blir hydrolyseringen av en forbindelse ifølge formel 48 oppnådd ved å bruke en syre slik som saltsyre i dioksan. Nevnte reaksjon blir normalt

utført ved en temperatur i området fra omtrent 0 °C til 40 °C og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Videre utarbeiding av en forbindelse ifølge formel 42 blir utført ifølge fremgangsmåte G.

- 5 Ifølge fremgangsmåten beskrevet under, ved å starte fra en forbindelse ifølge formel (II)4, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori G er en cyano-gruppe, blir en forbindelse ifølge formel (I)K, (I)L, (I)M, (I)N, (I)O eller (I)P hvori A er henholdsvis CON(Y), CH₂NHSO₂, CH₂NHCOO, CH₂NHCONH, CH₂NHCSNH, eller CH₂NHCO fremstilt.

Fremgangsmåte I



- 10 I skjemaet over er X, m, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R_{7'}, Y og W som definert over.

- I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel fra (I)K til (I)P som er beskrevet i fremgangsmåte I, blir cyano-gruppen til en forbindelse ifølge formel (II)4 hydrolysert i trinn "a" for å danne en forbindelse ifølge formel 51, og sistnevnte blir deretter i trinn "b" kondensert med et passende amin for å danne en forbindelse ifølge formel (I)K. Alternativt i trinn "c" blir cyano-gruppen til en forbindelse ifølge formel (II)4 redusert for å danne en forbindelse ifølge formel 52. I trinn "d", "e", "f", "g" og "h" blir nevnte forbindelse ifølge formel 52 deretter reagert med forskjellige typer av elektrofiler for å gi henholdsvis en forbindelse ifølge formel (I)L, (I)M, (I)N, (I)O og (I)P. Ifølge trinn
- 15

"a" av fremgangsmåte I blir hydrolyseringen av cyano-gruppen oppnådd ved å bruke hvilken som helst av fremgangsmåtene kjent i teknikken, fortrinnsvis ved å bruke vandig saltsyre under mikrobølgevarming ved en temperatur som varierer mellom 80 og 200 °C og i en tidsperiode mellom 3 og 120 minutter.

- 5 Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte I blir en forbindelse ifølge formel 51 transformert til et amid ifølge formel (I)K ved kondenseringen med et passende amin. Det er klart for fagpersonen at denne reaksjonen kan bli oppnådd på en rekke forskjellige måter og operative betingelser, som er vidt kjent i teknikken for fremstillingen av karboksamider. Som et eksempel blir reaksjonen utført i nærværet av et koblingsmiddel slik som, for
- 10 eksempel, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorborat (TBTU), 1,3-disykloheksylkarbodiimid, 1,3-diisopropylkarbodiimid, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, N-sykloheksylkarbodiimid-N'-propyloksymetyl polystyren eller N-sykloheksylkarbodiimid-N'-metyl polystyren, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril,
- 15 toluen, eller N,N-dimetylformamid ved en temperatur i området fra omtrent -10 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. Nevnte reaksjon blir valgfritt utført i nærværet av en passende katalysator, for eksempel 4-dimetylaminopyridin, eller i nærværet av et ytterligere koblingsreagens slik som N-hydroksybenzotriazol. Alternativt blir den samme reaksjonen også utført, for
- 20 eksempel, gjennom en blandet-anhydrid fremgangsmåte, ved å bruke et alkylkloroformat slik som etyl, iso-butyl, eller iso-propyl kloroformat, i nærværet av en tertiær base slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin, i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, toluen, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, acetonitril, dietyleter, 1,4-dioksan, eller N,N-dimetylformamid, ved en temperatur i området fra omtrent -30 °C til
- 25 romtemperatur.

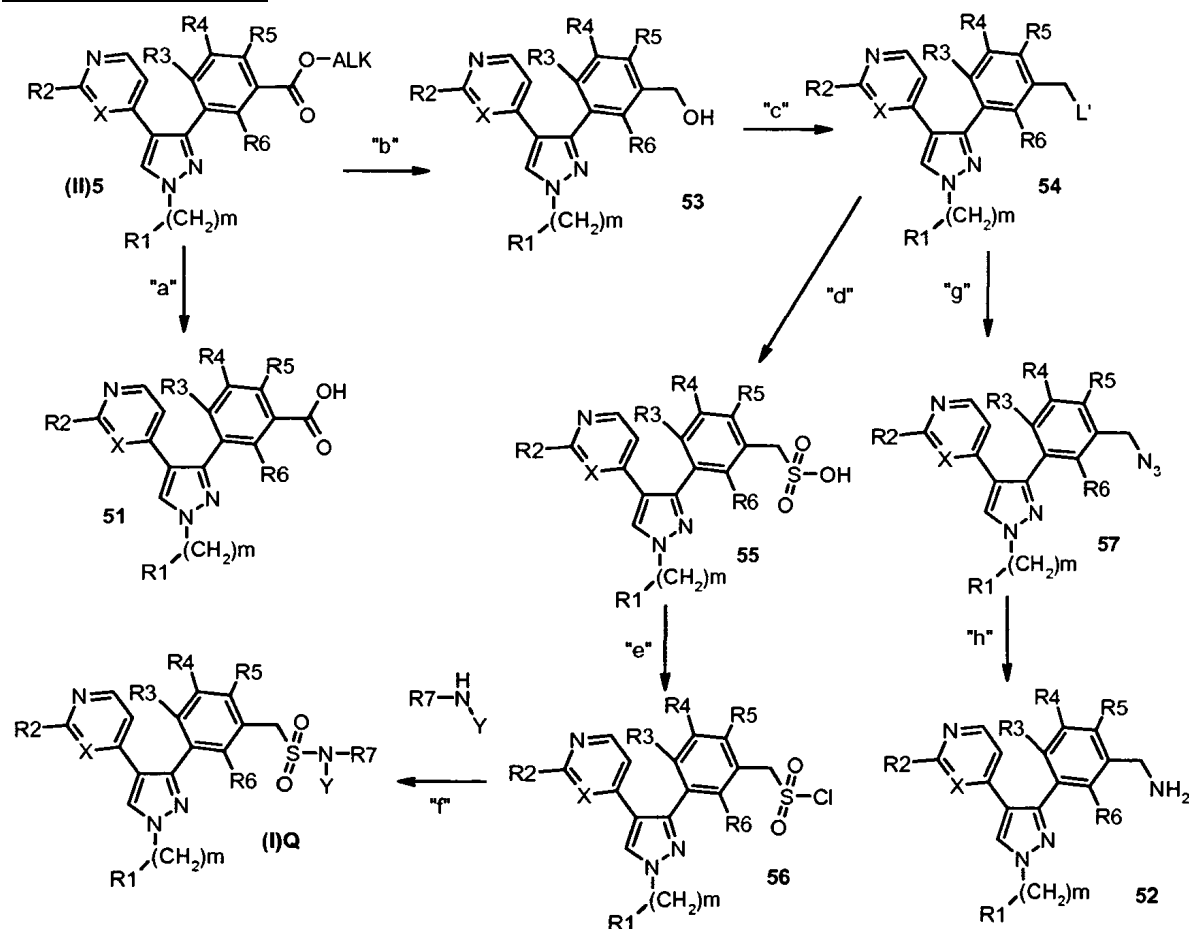
Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte I blir en forbindelse ifølge formel (II)4 transformert til en forbindelse ifølge formel 52 ved å bruke et passende reduksjonsmiddel, for eksempel litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, boran dimetylsulfidkompleks, boran eller lignende, i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter, toluen,

30 diklormetan, diglym og lignende, ved temperatur i området fra -50 °C til reflux, i en passende reaksjonstid, for eksempel, mellom 30 minutter og 48 timer.

Trinn fra "d" til "h" av fremgangsmåte I blir henholdsvis utført som beskrevet under trinn "c", "d", "e", "g" og "h" av fremgangsmåte G.

Ifølge fremgangsmåte J beskrevet under, ved å starte fra en forbindelse ifølge formel

35 (II)5, dvs. en forbindelse ifølge formel (II) hvori G er en passende karboksylisk ester, blir en forbindelse ifølge formel (I)Q hvori A er $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{Y})$ fremstilt.

Fremgangsmåte J

I skjemaet over er X, m, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Y, Alk og L' som definert over.

I en syntetisk prosess beskrevet i fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 51 oppnådd i trinn "a" ved hydrolyseringen av alkoksykarbonyl-gruppen til en forbindelse ifølge formel (II)5. Forbindelsen ifølge formel 51 blir deretter utsatt for en amidierungsreaksjon ifølge det beskrevet i fremgangsmåte I trinn "b".

I trinn "b" blir alkoksykarbonyl-gruppen til forbindelser (II)5 redusert for å danne en forbindelse ifølge formel 53. I trinn "c" blir hydroksy-gruppen til sistnevnte deretter byttet ut med en mer passende utgående gruppe, for eksempel brom, et tosylat, mesylat eller triflat. I trinn "d" blir en forbindelse ifølge formel 54 slik oppnådd reagert med en passende nukleofil slik som natriumsulfitt, for å danne en forbindelse ifølge formel 55. Alternativt blir i trinn "g", en forbindelse ifølge formel 54 reagert med natriumazid og deretter i trinn "h" blir det intermediære alkylazidet redusert for å danne en forbindelse ifølge formel 52 som videre blir funksjonalisert ved å følge behandling med den egnede elektrofil som rapportert i fremgangsmåte I vist over. I trinn "e" blir en forbindelse ifølge formel 55 deretter transformert til det korresponderende kloridderivatet og deretter i trinn T behandlet med et passende amin for å gi en forbindelse ifølge formel (I)Q.

Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte J blir hydrolyseringen av alkylesteren utført ifølge velkjente fremgangsmåter, for eksempel i nærværet av vandige alkaliske løsninger slik som vandig natriumhydroksid eller litiumhydroksid i løsemidler slik som tetrahydrofuran, metanol, vann og blandinger derav. Nevnte reaksjon krever typisk fra 30 minutter til 96 timer og blir utført ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux.

Ifølge trinn "b" av fremgangsmåte J blir reduksjonen av en forbindelse ifølge formel (II)5 utført ved å bruke et passende reduksjonsmiddel, for eksempel litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, boran eller lignende, i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter, toluen, diklormetan og lignende, ved temperatur i området fra -50 til reflux, i en passende reaksjonstid, for eksempel, mellom 30 minutter og 48 timer.

Ifølge trinn "c" av fremgangsmåte J blir hydroksy-gruppen til en forbindelse ifølge formel 53 transformert til en mer passende utgående gruppe ved å følge prosedyrer velkjent i teknikken. For eksempel kan dens transformasjon til et bromatom bli oppnådd ved å bruke et passende bromeringsmiddel slik som Ph_3PBr_2 , PBr_3 , SOBr_2 eller lignende i et passende løsemiddel slik som diklormetan, tetrahydrofuran, dietyleter, toluen, og lignende, og i en tidsperiode varierende mellom 30 minutter til 24 timer og blir utført ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux. Transformasjonen av hydroksy-gruppen til en tosylat, mesylat eller triflatgruppe blir vanligvis utført ved å bruke passende reagenser slik som henholdsvis, for eksempel, tosylklorid, mesylklorid, trifluormetansulfonylklorid.

Ifølge trinn "d" av fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 54 reagert med reagenser slik som natriumsulfitt i løsemidler slik som vann, N,N-dimetylformamid, aceton eller blanding derav, valgfritt i ytterligere nærvær av en forbindelse slik som tetrabutylammoniumbromid eller lignende, ved en temperatur i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer.

Ifølge trinn "e" av fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 54 reagert med reagenser slik som PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$ eller lignende, i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, diklormetan eller lignende ved en temperatur i området fra 20 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer for å danne forbindelser ifølge formel 56.

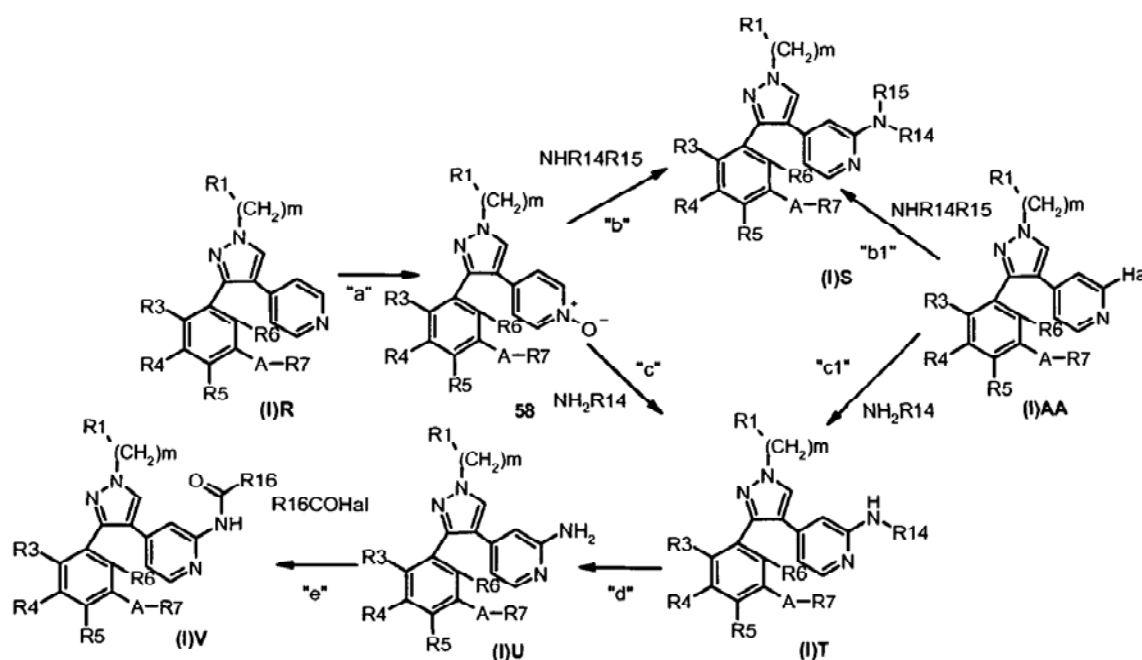
Ifølge trinn "f" av fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 56 reagert med et passende amin for å gi en forbindelse ifølge formel (I)Q. Nevnte reaksjon blir normalt utført i et passende løsemiddel slik som, for eksempel, diklormetan, kloroform, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, eller N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent -10 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Reaksjonen kan bli utført i nærværet av en passende protonfanger slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller pyridin.

Konvertering av en forbindelse ifølge formel 54 til en forbindelse ifølge formel 52 kan bli oppnådd på en rekke måter og operative betingelser veletablert blant de med kunnskap innenfor teknikken. Bare som et eksempel blir en to-trinns sekvens som involverer dannelsen av et alkylazid ifølge formel 57 og dets reduksjon til en amino-forbindelse ifølge formel 52 rapportert her.

Følgelig, i trinn "g" av fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 54 reagert med en forbindelse slik som natriumazid i et løsemiddel slik som N,N-dimetylformamid, aceton, tetrahydrofuran, etanol ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer.

Ifølge trinn "h" av fremgangsmåte J blir en forbindelse ifølge formel 57 redusert for å danne en forbindelse ifølge formel 52. Nevnte reduksjon blir oppnådd ved å bruke ethvert passende reduksjonsmiddel slik som, for eksempel, PPh_3 , SnCl_2 , BH_3 eller lignende i passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, etanol N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra omtrent 20 °C til reflux og i en passende tidsperiode, for eksempel fra omtrent 30 minutter til omtrent 96 timer. En forbindelse ifølge formel (I) fremstilt ifølge fremgangsmåte G, fremgangsmåte H, fremgangsmåte I eller fremgangsmåte J kan videre bli konvertert til en annen forbindelse ifølge formel (I) ved å følge prosedyrer velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken. For eksempel, en forbindelse ifølge formel (I)R, dvs. en forbindelse ifølge formel (I) hvori X er en CH-gruppe og R2 er hydrogen eller en forbindelse ifølge formel (I)AA, dvs. en forbindelse ifølge formel (I) hvori X er en CH-gruppe og R2 er halogen, kan videre bli transformert til en annen forbindelse ifølge formel (I)S, (I)T, (I)U eller (I)V hvori R2 er henholdsvis NR14R15, NHR14, NH_2 eller NHCOR16, ifølge fremgangsmåte K beskrevet under.

Fremgangsmåte K

I skjemaet over er m, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, A, R₇, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og Hal som definert over.

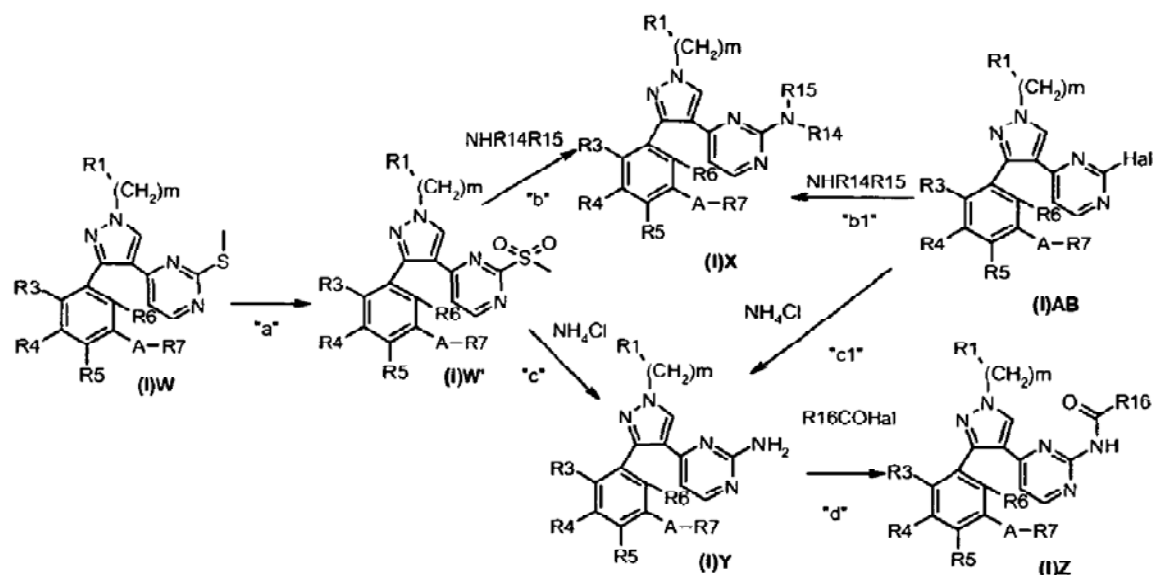
- 5 I en syntetisk prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge formel (I)S, (I)T, (I)U og (I)V som er beskrevet i fremgangsmåte K, blir pyridinnitrogenet til en forbindelse ifølge formel (I)R oksidert i trinn "a" for å danne et N-oksiderivat ifølge formel 58. I henholdsvis trinn "b" og "c" gir reaksjonen av sistnevnte med et passende elektrofil spesie slik som tosylnhydrid i nærvær eller fulgt av behandling med en passende nukleofil, slik som et sekundært (NHR₁₄R₁₅) eller primært (NH₂R₁₄) amin, en forbindelse ifølge henholdsvis formel (I)S og (I)T. Alternativt, i henholdsvis trinn "b1" og "d", blir en forbindelse ifølge formel (I)AA reagert med en passende nukleofil slik som et sekundært (NHR₁₄R₁₅) eller primært (NH₂R₁₄) amin for å gi en forbindelse ifølge henholdsvis formel (I)S og (I)T. Valgfritt i trinn "d", når R₁₄ er representert ved en t-butyl-gruppe, en benzylgruppe eller lignende, blir nevnte grupper fjernet for eksempel ved behandling med syre eller under reduktive betingelser for å gi en forbindelse ifølge formel (I)U. I trinn "e" blir sistnevnte valgfritt acylert ved å bruke en passende elektrofil slik som et acylklorid for å danne en forbindelse ifølge formel (I)V.

Reaksjonene i trinn "a", "b", "c", "d", "d", "d1" og "e" av fremgangsmåte K blir oppnådd analogt med de til trinn "a", "b", "c", "d", "d", "d1" og "e" av fremgangsmåte E vist over.

En forbindelse ifølge formel (I) fremstilt ifølge fremgangsmåte G, fremgangsmåte H, fremgangsmåte I eller fremgangsmåte J kan videre bli konvertert til en annen forbindelse ifølge formel (I) ved å følge prosedyrer velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken.

For eksempel kan en forbindelse ifølge formel (I)W, dvs. en forbindelse ifølge formel (I) hvori X er nitrogen og R2 er tiometyl eller en forbindelse ifølge formel (I)AB, dvs. en forbindelse ifølge formel (I) hvori X er nitrogen og R2 er halogen, videre bli transformert til en annen forbindelse ifølge formel (I)X, (I)Y eller (I)Z hvori R2 er henholdsvis NR14R15, NH₂ eller NHCOR16, ifølge fremgangsmåte L beskrevet under.

Fremgangsmåte L

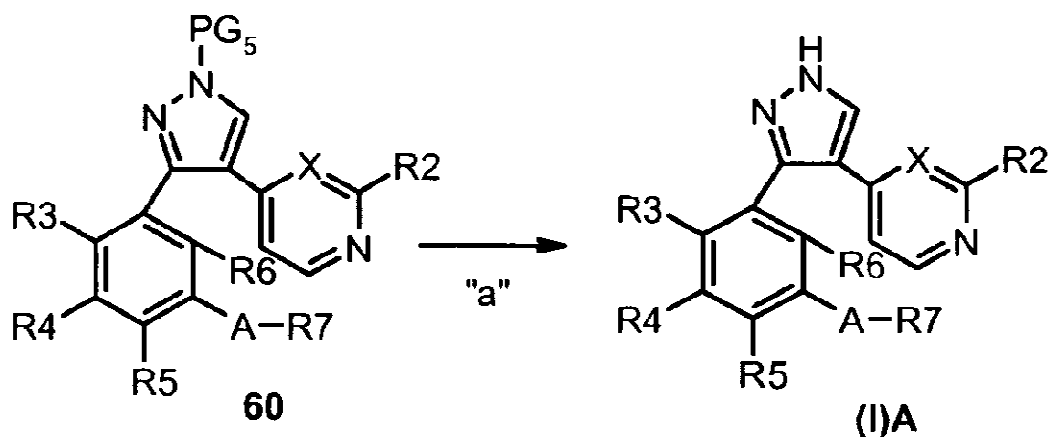


I skjemaet over er m, R1, R3, R4, R5, R6, A, R7, R14, R15 og R16 og Hal som definert.

I en syntetisk prosess for fremstillingen av forbindelser ifølge formel (I)X, (I)Y og (I)Z som er beskrevet i fremgangsmåte L, gir reaksjonen av en forbindelse ifølge formel (I)W med et oksideringsmiddel i trinn "a", et sulfonylderivat ifølge formel (I)W'. I trinn "b" blir sistnevnte behandlet med en passende nukleofil slik som et primært eller sekundært amin ifølge formel NHR14R15 for å gi en forbindelse ifølge formel (I)X. I trinn "c" blir sulfonylderivatet ifølge formel (I)W' behandlet med ammoniumklorid for å danne en forbindelse ifølge formel (I)Y. Alternativt blir, i trinn "b1" og "d", en forbindelse ifølge formel (I)AB reagert med en passende nukleofil slik som et primært eller sekundært amin ifølge formel (NHR14R15) eller med ammoniumklorid for å gi en forbindelse ifølge henholdsvis formel (I)X og (I)Y. En forbindelse ifølge formel (I)Y blir valgfritt acylert ved å bruke en passende elektrofil ifølge formel R16COHal, hvori Hal er et halid, slik som klor eller lignende for å danne en forbindelse ifølge formel (I)Z.

Reaksjonene i trinn "a", "b", "c", "b1", "d" og "d" av fremgangsmåte L blir oppnådd analogt med de i trinn "a", "b", "c", "b1", "d" og "d" i fremgangsmåte F vist over.

I en ytterligere prosess blir en forbindelse ifølge formel 60 transformert til en forbindelse ifølge formel (I)A, ifølge fremgangsmåte M vist under.

Fremgangsmåte M

I skjemaet over er X, R2, R3, R4, R5, R6, A, R7 som definert over, m er 0, R1 er hydrogen og PG₅ er en beskyttelsesgruppe eller et resin for fast-fase syntese. Det er lett forstått av de med kunnskap innenfor teknikken at når PG₅ representerer en passende beskyttelsesgruppe eller et resin for fast-fase syntese, en rekke forskjellige fremgangsmåter, som er velkjente i teknikken, kan bli anvendt for å fjerne en slik beskyttelsesgruppe eller resin avhengig av egenskapene til PG₅.

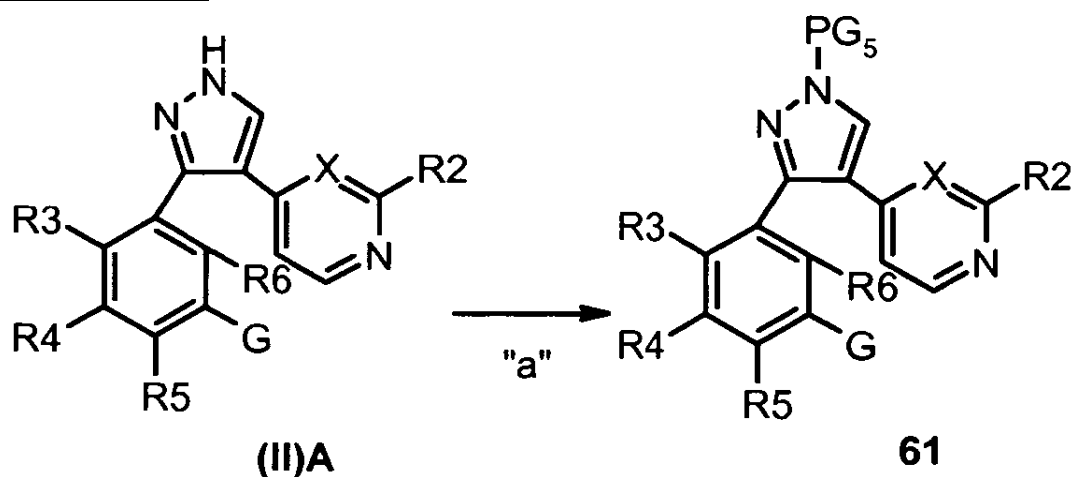
Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte M, når PG₅ er en beskyttelsesgruppe slik som en silylgruppe eller et derivat derav slik som 2-trimetylsilyletansulfonyl (SEM), 2-trimetylsilyletansulfonyl (SES) og lignende, kan avbeskyttelse bli oppnådd ved å bruke tetrabutylammoniumfluorid, cesiumfluorid, så vel som trifluoreddiksyre, perklorisyre, saltsyre, hydrogenfluorid, og derivater derav, i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, acetonitril, diklormetan, N,N-dimetylformamid eller lignende ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når en slik beskyttelsesgruppe er representert ved en tetrahydropyranylgruppe blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 60 til en forbindelse ifølge formel (I) oppnådd ved å bruke saltsyre i metanol eller etanol. Når nevnte beskyttelsesgruppe er, for eksempel, benzyl, p-metoksybenzyl eller trityl, blir transformasjon av en forbindelse ifølge formel 60 til en forbindelse ifølge formel (I) oppnådd ved å bruke sterke syrer slik som for eksempel trifluoreddiksyre i et passende ko-løsemiddel slik som diklormetan ved temperatur i området fra 20 °C til reflux eller over, forutsatt at reaksjonen blir utført i en forseglet ampulle ved varming for eksempel med en mikrobølgeovn, og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når nevnte beskyttelsesgruppe er, for eksempel tert-butoksykarbonyl blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 60 til en forbindelse ifølge formel (I) oppnådd ved å bruke sterke syrer slik som for eksempel trifluoreddiksyre i et passende ko-løsemiddel slik som

diklormetan eller saltsyre i dioksan ved temperatur i området fra 20 °C til reflux eller over, forutsatt at reaksjonen blir utført i en forseglet ampulle ved varming for eksempel med en mikrobølgeovn, og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 24 timer. Når nevnte beskyttelsesgruppe er, for eksempel, etoksykarbonyl blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel 60 til en forbindelse ifølge formel (I)A oppnådd ved å bruke, for eksempel, trietylamin i nærværet av metanol eller lignende ved temperatur i området fra 20 °C til reflux i en passende tidsperiode vanligvis mellom 30 minutter og 48 timer.

Når PG₅-gruppen representerer et resin for fast-fase syntese, blir fjerning av et slikt resin oppnådd ifølge fremgangsmåter velkjent for de med kunnskap innenfor teknikken, hvilke er avhengig av egenskapene til et slikt resin. Typisk når tritylklorid resin, 2-klortritylklorid resin, 4-(brommetyl)fenoksymetyl resin, 4-(brommetyl)fenoksyetyl resin, Brom-(4-metoksyfenyl)metyl polystyren resin /Brom MAMP resin), p-nitrofenyl karbonat Wang resin, p- nitrofenyl karbonat Merrifield resin, 3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmetyoksymetyl resin, p-nitrofenyl karbonat butyloksymetyl resin, og lignende blir anvendt, blir fjerning oppnådd ved å bruke trifluoreddiksyre i et passende løsemiddel slik som diklormetan ved romtemperatur i en passende tidsperiode, vanligvis mellom 5 minutter og 24 timer.

I en ytterligere prosess blir en forbindelse ifølge formel (N)A oppnådd ved fremgangsmåte A, fremgangsmåte B, fremgangsmåte C og fremgangsmåte D, transformert til en forbindelse ifølge formel 61 ifølge fremgangsmåte N vist under.

Fremgangsmåte N



I skjemaet over er X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, G og PG₅ som definert over. Det er lett forstått av de med kunnskap innenfor teknikken, at installeringen av PG₅ kan bli oppnådd på en rekke måter og ved å følge en rekke forskjellige fremgangsmåter, som er velkjente i teknikken, avhengig av egenskapene til PG₅.

Ifølge trinn "a" av fremgangsmåte N, når PG_5 er et silyl derivat, tetrahydropiranyl, p-metoksybenzyl eller trityl, blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel (II)A til en forbindelse ifølge formel 61 oppnådd som beskrevet under trinn "e", av fremgangsmåte B. Når PG_5 er en alkoksykarbonyl-gruppe blir transformasjonen av en forbindelse ifølge formel (II)A til en forbindelse ifølge formel 61 oppnådd ved å bruke et egnet dialkylkarbonat, slik som for eksempel di-tert-butyl dikarbonat, et alkylkloroformat, slik som for eksempel etylkloroformat, valgfritt i nærværet av en passende base, slik som trietylamin, N,N-diisopropyletylamin eller lignende i et passende løsemiddel, slik som, for eksempel diklormetan, tetrahydrofuran, ved en temperatur i området fra 0 °C til reflux og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer.

Når PG_5 er et resin for fast-fase syntese kan pålastingen bli oppnådd ved å bruke ethvert passende resin slik som et polystyren eller polyetylenglykol podet polystyrenresin forutsatt at de bærer en passende linker. En ikke-begrensende liste av slike resiner inkluderer tritylklorid resin, 2-klortritylklorid resin, 4-(brommetyl)fenoksymetyl resin, 4-(brommetyl)fenoksyetyl resin, Brom MAMP resin, p-nitrofenylkarbonat Wang resin, p-nitrofenylkarbonat Merrifield resin, 3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmetyoksymetyl resin, p-nitrofenylkarbonat butyloksymetyl resin, og lignende. Nevnte resiner blir typisk reagert med forbindelser med generell formel (II)A i et passende løsemiddel slik som diklormetan, tetrahydrofuran, toluen, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimetylformamid, metanol, eller blandinger derav, valgfritt i nærværet av en passende protonfanger slik som trietylamin, K_2CO_3 , N, N- diisopropyletylamin, pyridin eller lignende, ved en temperatur i området fra 0 °C to 40 °C og i en tidsperiode i området fra 30 minutter til omtrent 48 timer. Det er tydelig forstått av de med kunnskap innenfor teknikken, at når i nevnte forbindelser ifølge formel (II) m er 0 og R1 er en beskyttelsesgruppe som beskrevet over, kan enhver eller til og med en blanding av de regioisomere forbindelser ifølge formel (II) og bli anvendt for den kommende transformasjonen da nevnte beskyttelsesgruppe vil bli fjernet ved slutten av transformasjonen ved å bruke hvilken som helst av prosedyrene kjent i teknikken, for å gi forbindelser med generell formel (I) hvori m er 0 og R1 er hydrogen.

Når man fremstiller forbindelsene ifølge formel (I) ifølge hvilken som helst variant av prosessen, alle av hvilke er ment å være innenfor omfanget av oppfinnelsen, må valgfrie funksjonelle grupper i utgangsstoffene, reagensene eller intermediatene derav, som kan gi opphav til uønskede bireaksjoner, bli ordentlig beskyttet ifølge vanlige teknikker.

Utgangsstoffene til prosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, omfattende enhver mulig variant, så vel som enhver reaktant derav, er kjente forbindelser og kan hvis ikke kommersielt tilgjengelige per se bli fremstilt ifølge velkjente fremgangsmåter.

FARMAKOLOGI

Assayer

In vitro celle-proliferasjonsassay

EkspONENTIELT voksende humane melanoma-celler A375 (med et mutert *B*-RAF) og humane melanoma-celler Mewo (med vill-type B-RaT) ble sådd og inkubert ved 37°C i en fuktet 5 % CO₂-atmosfære. Etter 24 timer ble skalære doser av forbindelsen tilsatt mediet og celler inkubert i 72 timer. På slutten av behandlingen ble celler vasket og telt. Celleantall ble bestemt ved hjelp av et overvåkingssystem for cellulært adenosintrifosfat. Celle-proliferasjon ble sammenlignet med kontroll-celler og konsentrasjonen som inhiberer cellevekst med 50 % ble beregnet.

p-MAPK (T202/Y204) ArrayScan assay

A375 humane melanoma-celler som har et mutert *B*-RAF, blir sådd i 384-brønns poly-lysin-belagte plater (Matrix) ved en tetthet på 1000 celler/brønn med passende medium tilført 10% FCS og inkubert i 16-24 timer. Celler blir behandlet i 1,5 eller 2 timer med økende doser av forbindelser (startdose 10 µM, fortynningsfaktor 2,5). Ved slutten av behandlingen blir celler fiksert med p-formaldehyd 3,7 % i 15-30 min, deretter vasket to ganger med D-PBS (80 I/brønn) og permeabilisert med D-PBS inneholdende 0,1 % Triton X-100 og 1 % BSA (Sigma-Aldrich) i 15 minutter ved romtemperatur (fargeløsning). Anti-fosfo-MAPK (T202/Y204) monoklonalt antistoff E10 (Cell Signaling, cat. # 9106) fortynnet 1:100 blir tilsatt i fargeløsning og inkubert i 1 time ved 37°C. Etter fjerning av den primære antistoff-løsningen blir det anti-mus CyTM2-konjugerte (Green) sekundære antistoffet (Amersham) fortynnet 1:500 i fargeløsning inneholdende 2 µg/ml DAPI tilsatt. Platen blir inkubert i 1 time ved 37°C, vasket to ganger og deretter avlest med Cellomics' ArrayScan VTI (4 felt/brønn, CytoNucTrans algorytme).

Parameteren "MEAN_RingAvgIntenCh2", som måler den gjennomsnittlige cytoplasmafluorescens-intensitet assosiert med p-MAPK farging, blir rapportert som sluttresultatet. B-Raf mutasjoner som konstitutivt aktiverer kinasen har blitt identifisert i flertallet av melanoma og i en stor andel av kolorektal- og papillærskjoldbruskkjertelkarsinom. Veksten av celler med aktivert B-Raf avhenger sterkt av B-Raf aktivitet.

Gitt assayene over viser forbindelsene ifølge formel (I) seg å inneha en oppsiktsvekkende aktivitet for å inhibere celle-proliferasjon, med IC₅₀-verdier lavere enn 10 µM på cellelinjen med mutert B-Raf (A375), og høyere på cellelinjen med vill-type B-Raf (Mewo), som rapportert i den følgende tabellen.

- I den same tabellen er data oppnådd med forbindelser ifølge formel (I) i ArrayScan-assayet også rapportert og demonstrerer evnen til forbindelsene ifølge formel (I) til å inhibere signaltransduksjonsveien kontrollert ved B-RAF aktivering i A375 celledinje med mutert B-RAF. IC₅₀-verdiene er alltid lavere enn 10 µM og er i overensstemmelse med
- 5 IC₅₀-verdiene oppnådd i proliferasjonsassayet på den samme celledinjen, noe som bekrefter at den antiproliferative aktiviteten til forbindelsene er på grunn av inhiberingen av B-RAF aktivitet.

Tabell 1. Proliferasjon og serieskanningsdata

Forb. nr.	Navn	Proliferasjon		Serieskan	
		A375 (µM)	IC ₅₀	Mewo (µM)	IC ₅₀
1	1-[3-(4-Pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]-3-(4-trifluormetyl-fenyl)urea	1,02		8,60	0,93
2	2,5-Difluor-N-[3-(4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yI)fenyl]bensensulfonamid	1,40		>10	0,64
4	N-(4-tert-Butylfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid	2,31		5,84	1,26
5	1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yI]fenyl}urea	4,31		6,76	2,09
6	Furan-2-sulfonsyre-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid	7,52		>10	5,47
7	Tiofen-3-sulfonsyre-[3-(4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid	7,38		>10	5,52
8	1-[3-(4-Pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]-3-p-tolylurea	4,48		>10	1,45
9	1-(4-Klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea	4,10		>10	4,80
10	1-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)urea	1,63		7,5	0,54
11	1-[3-(1-Cyanometyl-4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)urea	1,13		7,69	0,23
12	1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea	5,96		>10	4,65

Forb. nr.	Navn	Proliferasjon				Serieskan	
		A375 (μ M)	IC ₅₀	Mewo (μ M)	IC ₅₀	A375 (μ M)	IC ₅₀
13	1-{3-[1-(2-Fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea	1,38		8,11		0,56	
14	1-{3-[1-(2-Hydroksyetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea	6,94		>10		2,63	
16	N-[3-(4-Pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)acetamid	2,89		>10		1,34	
17	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluormetylphenyl)-ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]acetamid	0,25		9,40		<0,04	
18	N-[2,4-Difluor-3-(4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluorbensensulfonamid	0,72		>10		0,36	
19	Tiofen-3-sulfonsyre-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid	3,17		>10		0,83	
20	Furan-2-sulfonsyre-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid	9,14		>10		5,48	
21	Propan-1-sulfonsyre-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yI)fenyl]-amid	4,28		>10		1,79	
31	1-{3-[4-(2-Amin-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea	2,70		>10		0,73	
32	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluormetylphenyl)-ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yI)-pyrimidin-2-yl]acetamid	5,32		>10		2,51	
34	N-{3-[4-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbensensulfonamid	3,18		>10		0,34	
39	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluormetylphenyl)-ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]propionamid	1,14		>10		2,32	

Forb. nr.	Navn	Proliferasjon				Serieskan	
		A375 (μ M)	IC ₅₀	Mewo (μ M)	IC ₅₀	A375 (μ M)	IC ₅₀
40	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluormetylphenyl)-ureido]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]isobutyramid	3,63		>10		1,75	
43	4-Hydroksy-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]butyramid	3,5		>10		0,41	
47	4-Pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]phenyl}-pyrazol-1-karboksylyreetyler	2,66		>10		0,75	
48	1-[3-(1-Metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)urea	3,86		>10		1,79	
49	1-[3-(1-Butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)urea	2,61		4,54		1,59	
50	1-[3-(1-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea	1,9		5,09		1,12	
51	N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluor-fenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid	<0,02		>10		<0,01	
52	N-[2,4-Difluor-3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid	0,16		>10		<0,01	
53	N-{2,4-Difluor-3-[4-(2-metylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]phenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid	1,75		>10		0,87	
54	N-{3-[4-(2-Etylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluor-fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid	0,97		>10		0,31	
55	N-[3-[4-(2-Etylaminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]phenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid	1,25		>10		0,17	

Forb. nr.	Navn	Proliferasjon				Serieskan	
		A375 (μ M)	IC ₅₀	Mewo (μ M)	IC ₅₀	A375 (μ M)	IC ₅₀
56	N-[2,4-Difluor-3-(1-isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid	<0,02		>10		<0,01	
57	N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yI)-2,4-difluorfenyl]-2-fluorbenzensulfonamid	0,33		>10		0,02	
58	N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yI-1H-pyrazol-3-yI)-2,4-difluorfenyl]-3-fluorbenzensulfonamid	0,29		>10		0,04	

Fra alt overstående synes de nye forbindelsene med formel (I) ifølge oppfinnelsen å være spesielt fordelaktige i terapi av sykdommer forårsaket av deregulert proteinkinase-aktivitet slik som kreft. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli administrert enten som enkeltmidler eller, alternativt, i kombinasjon med kjente anti-kreftbehandlinger slik som strålingsterapi eller kjemoterapiregimer i kombinasjon med, for eksempel, antihormonelle midler slik som antiøstrogener, antiandrogener og aromatase-inhibitorer, topoisomerase I inhibitorer, topoisomerase II inhibitorer, midler som er rettet mot mikrotubuler, platin-baserte midler, alkyleringsmidler, DNA-skadende eller interkjelaterende midler, antineoplastiske antimetabolitter, andre kinase-inhibitorer, andre anti-angiogene midler, inhibitorer av kinesiner, terapeutiske monoklonale antistoffer, inhibitorer av mTOR, histondeacetylase-inhibitorer, famesyltransferase-inhibitorer, og inhibitorer av hypoksisk respons.

Hvis formulert som en fast dose, anvender slike kombinasjonsprodukter forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen innenfor doseområdet beskrevet under og det andre farmasøytisk aktive middel innenfor det godkjente doseområdet.

Forbindelser ifølge formel (I) kan bli anvendt sekvensielt med kjente antikreftmidler når en kombinasjonsformulering er uegnet.

Forbindelsene med formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen, passende for administrasjon til et pattedyr, f.eks., til mennesker, kan bli administrert ved de vanlige veier og dosenivåer avhenger av alderen, vekten og tilstanden til pasienten og administrasjonveien.

For eksempel kan en passende dose tilpasset for oral administrasjon av en forbindelse ifølge formel (I) variere fra omtrent 10 til omtrent 1 g per dose, fra 1 til 5 ganger daglig. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert i en rekke forskjellige doseformer, f.eks., oralt, i form av tabletter, kapsler, sukker eller filmbelagte tabletter, flytende

5 løsninger eller suspensjoner; rektalt i form av stikkpiller; parenteralt, f.eks., intramuskulært, eller gjennom intravenøs og/eller intratekal og/eller intraspinal injeksjon eller infusjon.

Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i

10 assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel eksipient, hvilken kan være et bærestoffr eller et fortynningsmiddel.

De farmasøytiske sammensetningene inneholdende forbindelsene ifølge oppfinnelsen er vanligvis fremstilt ved å følge konvensjonelle fremgangsmåter og er administrert i en passende farmasøytisk form.

15 For eksempel kan de faste orale formene inneholde, sammen med den aktive forbindelsen, fortynningsmidler, f.eks., laktose, dekstrose sakkarose, sukrose, cellulose, maisstivelse eller potetstivelse; smøremidler, f.eks., silika, talkum, stearinsyre, magnesium eller kalsiumstearat, og/eller polyetylenglykoler; bindemidler, f.eks., stivelser, gummi arabica, gelatin metylcellulose, karboksymetylcellulose eller

20 polyvinylpyrrolidon; disintegreringsmidler, f.eks., stivelse, algininsyre, alginater eller natrium stivelsesglykolat; brusende blandinger; fargestoffer; søtningsmidler; fuktingsmidler slik som lekitin, polysorbater, laurylsulfater; og generelt, ikke-toksiske og farmakologisk uaktive substanser anvendt i farmasøytiske formuleringer. Disse farmasøytiske preparatene kan bli fremstilt på kjent måte, for eksempel, ved hjelp av

25 blanding, granulering, tabletering, sukkerbeleggings-, eller film-beleggingsprosesser.

De flytende dispersjonene for oral administrasjon kan være, f.eks., siruper, emulsjoner og suspensjoner. Som et eksempel kan siruper inneholde, som et bærestoff, sakkarose eller sakkarose med glyserin og/eller mannitol og sorbitol.

Suspensjonene og emulsjonene kan inneholde, som eksempler på bærestoffer, naturlig

30 gummi, agar, natriumalginat, pektin, metylcellulose, karboksymetylcellulose, eller polyvinylalkohol.

Suspensjonene eller løsningene for intramuskulære injeksjoner kan inneholde, sammen med den aktive forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt bærestoff, f.eks., sterilt vann, olivenolje, etyloleat, glykoler, f.eks., propylenglykol og, hvis ønsket, en passende

35 mengde med lidokain hydroklorid.

Løsningene for intravenøse injeksjoner eller infusjoner kan inneholde, som et bærerstoff, sterilt vann eller fortrinnsvis kan de være i form av sterile, vandige, isotone, saltløsninger eller de kan inneholde propylenglykol som et bærerstoff.

- 5 Stikkpillene kan inneholde, sammen med den aktive forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt bærerstoff, f.eks., kakaosmør, polyetylen glykol, en polyoksyetylen sorbitan fettsyreester surfaktant eller lekitin.

EKSPERIMENTELL DEL

- 10 For en henvisning til en bestemt forbindelse ifølge formel (I) ifølge oppfinnelsen, valgfritt i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, jfr den eksperimentelle del og kravene. Idet det vises til eksemplene som følger, ble forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen syntetisert ved å bruke fremgangsmåtene beskrevet heri, eller andre fremgangsmåter som er velkjente i teknikken.

- Kortformene og forkortelsene anvendt heri har følgende betydninger:
- 15 g (gram) mg (milligram) ml (milliliter) mM (millimolar) μ M (micromolar) mmol (millimol) h (timer) MHz (Mega-Hertz) mm (millimeter) Hz (Hertz) M (molar) min (minutter) mol (mol) TLC (tynnsjikt-kromatografi) r.t. (romtemperatur) TEA (trietylamin) TFA (trifluoreddiksyre) DMF (N,N-dimetyl formamid) DIPEA (N, N-diisopropyl-N-etylamin) DCM (diklormetan) THF (tetrahydrofuran) Hex (heksan) MeOH (Metanol) DMSO (dimetylsulfoksid) TIPS (triisopropylsilyl) bs (bred singlet) TBDMS (dimetyl-tert-butylsilyl)
- 20 BOC (tert-butyloksykarbonyl) NaH = natriumhydrid, 60% i mineralolje Ac_2O (eddiksyreanhydrid) Dppf (1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen) ESI = elektroprayonisering mCPBA (m-klorperbenzoesyre) Ac (acetyl) TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorborat RP-HPLC (omvendt-fase høy-ytelles væskrokromatografi)

- 25 Med formålet å bedre illustrere den foreliggende oppfinnelsen, uten å fremstå som noen begrensning på den er de følgende eksempler nå gitt.

- Som anvendt heri er symbolene og konvensjonene anvendt i prosessene, skjemaene og eksemplene i overenskomst med de anvendt i nåværende vitenskapelig litteratur, for eksempel, Journal of the American Chemical Society eller Journal of Biological
- 30 Chemistry.

- Med mindre annet er nevnt ble alle materialer oppnådd fra kommersielle leverandører, av beste kvalitet og anvendt uten videre rensing. Tørre løsemidler slik som DMF, THF, CH_2Cl_2 og toluen ble anskaffet fra Aldrich Chemical Company. Alle reaksjoner som involverte luft- eller fuktighets-sensitive forbindelser ble utført under nitrogen- eller
- 35 argonatmosfære.

Generelle rense- og analysefremgangsmåter

Flash-kromatografi ble utført på silikagel (Merck grade 9395, 60A). HPLC ble utført på Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) kolonne ved å bruke et Waters 2790 HPLC system utstyrt med en 996 Waters PDA detektor og Micromass mod. ZQ singel kvadropol massespektrometer, utstyrt med en elektrospray (ESI) ionekilde. Mobilfase A var ammoniumacetat 5 mM buffer (pH 5,5 med eddiksyre-acetonitril 95:5), og Mobilfase B var vann-acetonitril (5:95). Gradient fra 10 til 90% B i 8 minutter, hold 90% B 2 minutter. UV-deteksjon ved 220 nm og 254 nm. Strømningshastighet 1 mL/min. Injeksjonsvolum 10 µL. Full skann, masseområde fra 100 til 800 amu.

10 Kapillærspenning var 2,5 KV; kildetemperatur var 120 °C; kon var 10 V. Retensjonstider (HPLC r.t.) er gitt i minutter ved 220 nm eller ved 254 nm. Masse er gitt som m/z forhold.

Når nødvendig ble forbindelser renses ved preparativ HPLC på en Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) kolonne eller på en Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 µm) kolonne ved å bruke en Waters preparativ HPLC 600 utstyrt med en 996 Waters PDA detektor og en Micromass mod. ZMD single kvadropol massespektrometer, elektrosprayionisering, positiv modus. Mobilfase A var vann-0,01% trifluoreddiksyre, og mobilfase B var acetonitril. Gradient fra 10 til 90% B i 8 min, hold 90% B 2 min. Strømningshastighet 20 mL/min. Alternativt var mobilfase A vann-0,1% NH₃, og mobilfase B var acetonitril. Gradient fra 10 til 100% B i 8 min, hold 100% B 2 min. Strømningshastighet 20 mL/min.

1 H-NMR spektrometri ble utført på et Mercury VX 400 ved 400,45 MHz utstyrt med en 5 mm dobbelresonansprobe [¹H (15N-31P) ID_PFG Varian].

Fremstilling av 4-[3-(3-nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin
 25 **[(N)A, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; G = NO₂]**

Fremgangsmåte

A

Trinn a:[Hydroksy-(3-nitro-fenyl)metyl]fosfonsyre dimetylester

3-Nitrobenzaldehyd (20 g, 0,132 mol) ble løst i 100 mL etylacetat. Trietylamin (22 mL, 0,158 mol, 1,2 ekv) ble tilsatt, fulgt av dimetylfosfitt (15,7 mL, 0,171 mmol, 1,3 ekv) og blandingen ble rørt ved romtemperatur. Etter 2 timer ble blandingen fortynnet med 150 mL etylacetat og vasket med mettet vandig ammoniumklorid (2 x 50 mL) og vann (50 mL). Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble behandlet med etyleter for å få et lysbrunt fast stoff, som ble filtrert og tørket under vakuum ved 40 °C i 1 time (26,7 g, 77% utbytte).

35 HPLC (254 nm): R_f: 3,15 min. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,30 (q, J = 1,8 Hz, 1H),

8,14-8,20 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 5,9, 14,1 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 5,9, 14,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,64 (d, J = 7,4 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₉H₁₂NO₆P [M+H]⁺ 262,0475, funnet 262,0478.

Trinn b: [(3-Nitro-fenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)metyl]fosfonsyre dimetylester

[Hydroksy-(3-nitro-fenyl)metyl]fosfonsyre dimetylester (26,7 g, 0,102 mol) ble suspendert i tørr toluen (340 mL) under nitrogenatmosfære. 3,4-Dihydro-2H-pyran (20,6 mL, 0,228 mol, 2,2 ekv) ble tilsatt, fulgt av p- toluensulfonsyre (590 mg, 0,003 mol, 0,03 ekv) og blandingen ble rørt ved 60 °C i 1 h. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert under redusert trykk, tatt opp med etylacetat (300 mL) og vasket med mettet vandig NaHCO₃ og vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet. Det ønskede produktet ble oppnådd i kvantitativt utbytte som et gult fast stoff (blanding av 2 diastereomere).

HPLC (254 nm): R_f: 4,88 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆)(hoveddiastereoisomer) δ = 8,25 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,73 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,65 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,48-3,56 (m, 1H), 1,49-1,82 (3 m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₄H₂₀NO₇P [M+H]⁺ 346,105, funnet 346,1043.

Trinn c: 4-[2-(3-Nitro-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)vinyl]pyridin

[(3-Nitro-fenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)metyl]fosfonsyre dimetylester (40,7 g, 0,105 mol) ble løst i tørr THF (1 L) under nitrogen. Natriumhydrid (60% suspensjon i mineralolje)(6,3 g, 0,158 mol, 1,5 ekv) ble tilsatt og blandingen ble rørt i 10 minutter ved romtemperatur. Ren 4-picolinaldehyd (10 mL, 0,105 mol, 1 ekv) ble så tilsatt dråpevis og blandingen ble varmet til 60 °C og rørt ved denne temperaturen i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til 1/3 av det opprinnelige volumet og deretter fortynnet med vann (500 mL). pH ble justert til 7-8 ved å tilsette en mettet løsning med NaHCO₃ og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (4 x 300 mL). Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet. En olje (37,7 g) ble oppnådd, som ble anvendt uten videre rensing i det etterfølgende trinnet.

Trinn d: 1-(3-Nitro-fenyl)-2-pyridin-4-yletanon

Oljen oppnådd i det foregående trinnet ble løst i metanol (570 mL). 1N HCl (57 mL) ble tilsatt og blandingen ble rørt ved 50 °C i 2 timer. Blandingens ble så konsentrert under redusert trykk og fortynnet med vann (200 mL). pH ble justert til 7-8 ved tilsetting av NaHCO₃. Det utfelte produktet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under

vakuum ved 60 °C i 1 time for å gi 23,7 g med brunt fast stoff. Det faste stoffet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel (etylacetat) og deretter behandlet med etyleter for å få et off-white fast stoff som ble tørket under vakuum ved 40 °C i 1 time (15 g, 59% utbytte over tre trinn).

- 5 HPLC (254 nm): R_f : 4,29 min.
 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,74 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 4,63 (s, 2H).
 HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,0764, funnet 243,0772.

Trinn f: (E)-3-Dimetylamino-1-(3-nitro-fenyl)-2-pyridin-4-yl-propenon

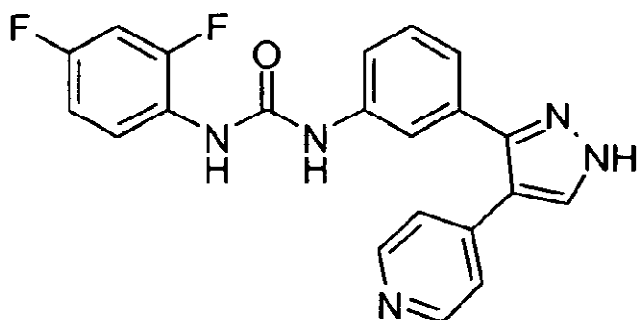
- 10 1-(3-Nitro-fenyl)-2-pyridin-4-yletanon (6 g, 24,77 mmol) ble løst i tørr toluen (240 mL) under nitrogenatmosfære, dimetylformamiddimetylacetal (13,2 mL, 99,36 mmol, 4 ekv) ble tilsatt og blandingen ble varmet til 80 °C og rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble så dampet inn til tørrhet og holdt under høy-vakuum i 2 timer. Råproduktet (7,44 g) ble oppnådd som olje og ble anvendt som den er i det etterfølgende trinnet.
- 15 HPLC (254 nm): R_f : 3,57 min.
 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,44 (br. s., 2H), 8,26 (ddd, J = 1,0, 2,3, 8,2 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (br. s., 2H), 2,75 (br. s., 6H).
 HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,1186, funnet 298,1188.

- 20 **Trinn g: 4-[3-(3-Nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin [(N)A, X = CH, R', R3, R4, R5, R6 = H, G = NO₂]**

Urenset (E)-3-Dimetylamino-1-(3-nitro-fenyl)-2-pyridin-4-yl-propenon (24,77 mmol) ble løst i en hydrazin-løsning 1M i THF (100 mL, 100 mmol, 4 ekv) under nitrogenatmosfære og blandingen ble varmet til 70 °C og rørt ved denne temperaturen i 2 timer. Blanding

25 ble så latt avkjøle til romtemperatur og deretter holdt ved 4°C i 2 timer. Det krystalliserte faste stoffet ble samlet ved filtrering og tørket ved 40 °C under vakuum i 2 timer. 4,88 g (74% utbytte over to trinn) med 4-[3-(3-nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin ble oppnådd som off-white fast stoff.

- HPLC (254 nm): R_f : 3,88 min.
 30 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,53 (br. s., 1H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,1 Hz, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,0877, funnet 267,0883.

Eksempel 1**1-(2,4-Difluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1)E, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 2,4-difluorfenyl]**5 Fremgangsmåte N, Trinn a**

4-[3-(3-Nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin (9,5 mmol) og DIPEA (3,26 ml, 19,5 mmol) ble tilsatt til en slurry med tritylchlorid-resin (5 g, 1,27 mmol/g lasting, 6,35 mmol) i DCM (50 ml). Blandingen ble rørt forsiktig ved rt i 24 timer og deretter filtrert under redusert trykk. Resinet ble suspendert i en blanding av DCM/MeOH/DIPEA 85:10:5 (100 ml), rørt i 10 20 min og filtrert. Etter etterfølgende vasking med DCM, DMF og MeOH, ble den tørket over natten i ovnen ved 35°C under redusert trykk. Resinet ga opphav til en opplasting på 1 mmol/g målt ved vektøkning.

Fremgangsmåte G, Trinn a

En løsning av SnCl₂·H₂O (6,6 g, 30 mmol) i DMF (10 ml) ble tilsatt til en slurry med resinet oppnådd i det foregående trinnet (2 g, 2 mmol) i DMF (10 ml). Suspensjonen ble 15 rørt ved r.t. i 48 timer. Etter filtering under redusert trykk ble resinet vasket med DMF (3x), DCM (3x), MeOH (3x) og Et₂O (3x) og tørket ved 35°C under vakuum.

Trinn e

Det passende isocyanatt (0,04 mmol) ble tilsatt til resinet oppnådd i Trinn a (100 mg, 0,01 mmol), svellet i DCM (3 ml) i Quest-beholderen. Den resulterende suspensjonen ble 20 rørt i 20 timer ved r.t., filtrert, vasket med DCM, DMF og MeOH, tørket under nitrogenstrøm og anvendt i det neste trinnet.

Fremgangsmåte M, Trinn a

En løsning av 2 ml TFA 20% i DCM ble tilsatt til 100 mg av resinet oppnådd i Trinn d i 25 Quest-beholderne. Den røde suspensjonen ble rørt i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktet som en olje, som ble rensset ved preparativ HPLC. HPLC

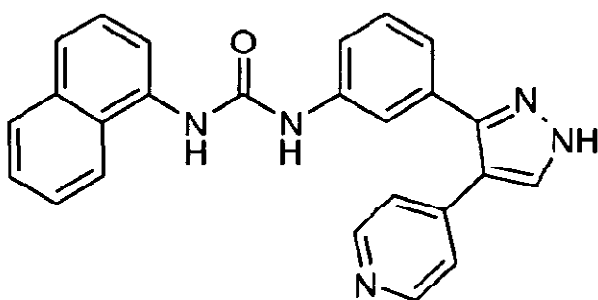
(254 nm): R_f : 4,43 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,55 (brs, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,03 (td, J = 6,2, 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 2,9, 8,9, 11,6 Hz, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,1318, funnet 392,1308.

Ved å gå frem på en analog måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

1-Nafthalen-1-yl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = naftalen-1-yl]



10

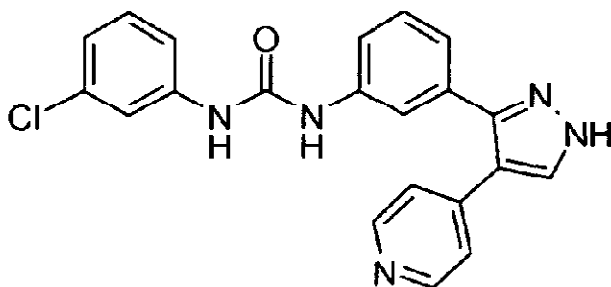
HPLC (254 nm): R_f : 4,64 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,41 og 13,26 (2br s, 1 H, tautomere), 9,15 (brs, 1H), 8,75 (brs, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,27 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93-7,93 (m, 3H), 7,56-7,66 (m, 6H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,31 (br. s., 2H).

15 HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,1663, funnet 406,1655.

1-(3-Klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-klorfenyl]

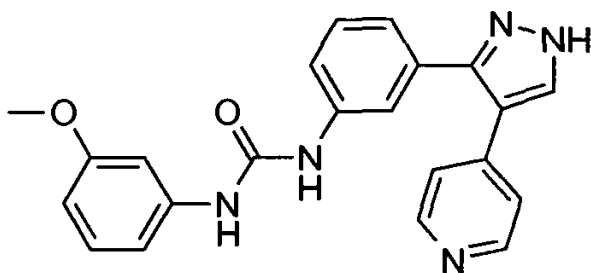


HPLC (254 nm): R_f : 4,72 min.

20 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,45 og 13,31 (2br s, 1 H, tautomere), 8,86 (brs, 2H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,27 og 7,96 (2brs, 1 H, tautomere), 7,69 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,53 (m, 8H), 7,00-7,04 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,1116, funnet 390,1104.

1-(3-Metoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

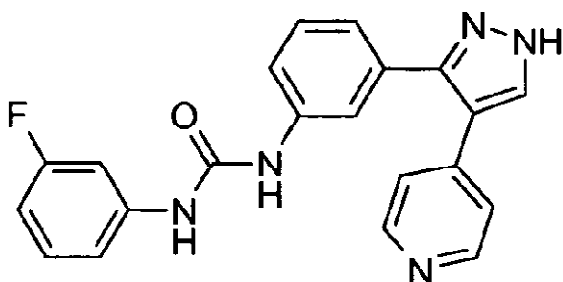
[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metoksyfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,22 min.

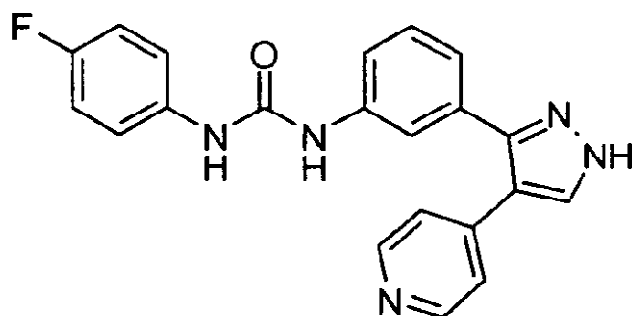
- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,39 og 13,28 (2brs, 1 H, tautomere), 8,68 (m, 2H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,39-7,53 (m, 4H), 7,29 (br s, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 6,91 (ddd, J = 0,9, 1,2, 7,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O₂ [M+H]⁺ 386,1612, funnet 386,1604.

10 **1-(3-Fluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**

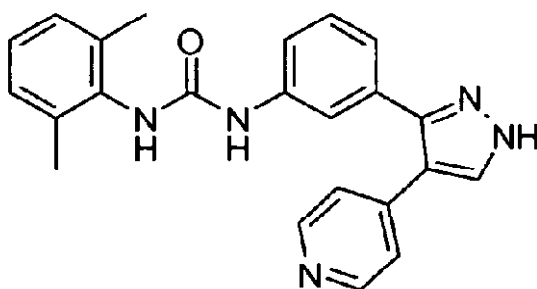
[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fluorfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,40 min.

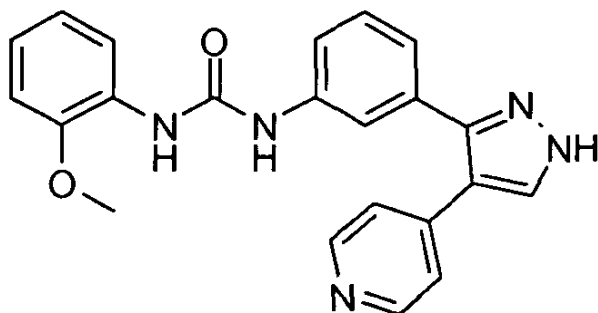
- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,40 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,86 (br s, 2H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 2,2, 12,2 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 5H), 7,11 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₆FN₅O [M+H]⁺ 374,1412, funnet 374,1407.

1-(4-Fluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fluorfenyl)]**HPLC (254 nm): R_f : 4,30 min.

- 5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,44 (brs, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,26 (brs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₆FN₅O [M+H]⁺ 374,1412, funnet 374,1407.

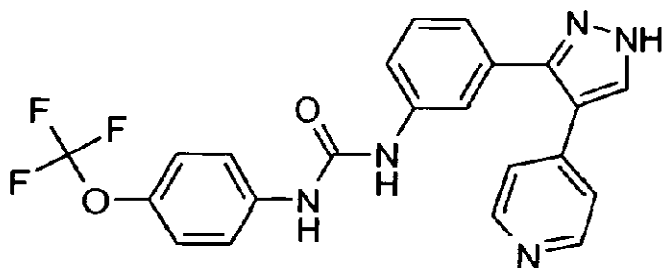
1-(2,6-Dimetylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea10 **[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2,6-dimetylfenyl)]**HPLC (254 nm): R_f : 4,54 min.

- 15 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 (br. s., 1H), 8,86 (brs, 2H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (br. s., 1H), 7,37-7,77 (m, 4H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,97-7,09 (m, 3H), 2,20 (s, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₃H₂₁N₅O [M+H]⁺ 384,1819, funnet 384,1810.

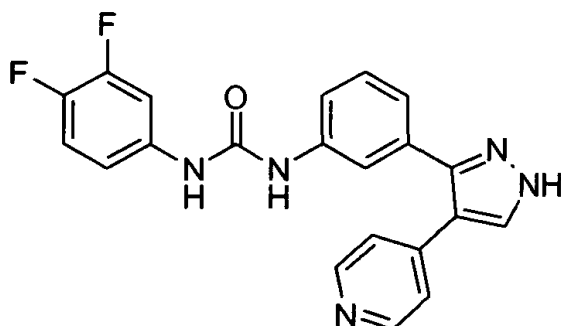
1-(2-Metoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metoksyfenyl)]**HPLC (254 nm): R_f: 4,76 min.

- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,48 (s, 1H), 9,42 (br. s., 1H), 8,52-8,59 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O₂ [M+H]⁺ 386,1612, funnet 386,1608.

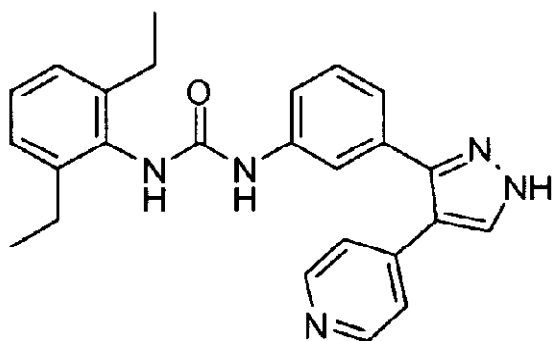
- 10 **1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetoksyfenyl)urea**
[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluormetoksyfenyl)]

HPLC (254 nm): R_f: 4,24 min.

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,39 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,83 (br s, 2H), 8,44-8,49 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,50-7,56 (m, 5H), 7,26-7,31 (m, 4H), 7,02 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₆F₃N₅O₂ [M+H]⁺ 440,1329, funnet 440,1318.

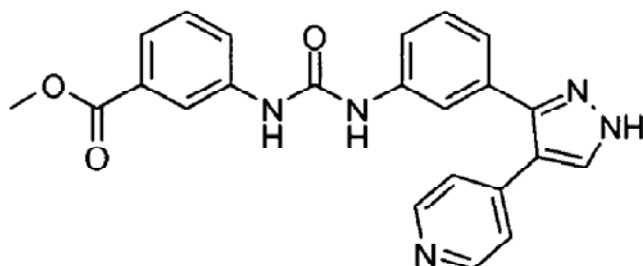
1-(3,4-Difluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3,4-difluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,54 min

5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,39 og 13,28 (2brs, 1 H, tautomere), 8,84 (br s, 2H), 8,44-8,49 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,64 (m, 1H), 7,28-7,50 (m, 6H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₅F₂N₅O [M+H]⁺ 392,1318, funnet 392,1312.

1-(2,6-Dietylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea10 **[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2,6-dietylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,76 min.

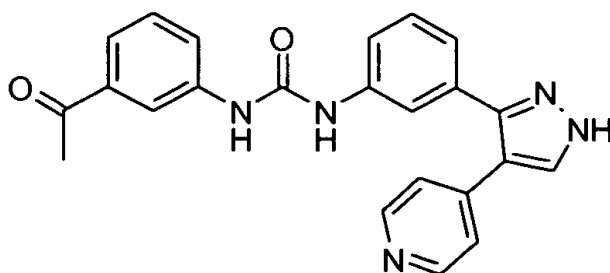
15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,36 og 13,25 (2br s, 1 H, tautomere), 8,78 (br s, 2H), 8,42-8,46 (m, 2H), 8,23 og 7,95 (2br s, 1 H, tautomere), 7,28-7,50 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₅H₂₅N₅O [M+H]⁺ 412,2132, funnet 412,2121.

3-{3-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]ureido}benzosyre metylester
[(I)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-karbometoksyfenyl]

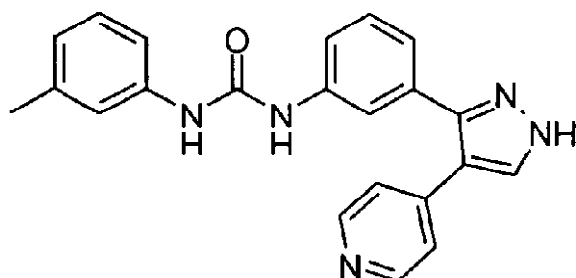


5 HPLC (254 nm): R_f: 4,24 min.
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,40 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,76-8,91 (m, 2H), 8,44-8,48 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 1,1, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (br. s., 2H), 7,02 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for
 10 C₂₃H₁₉N₅O₃ [M+H]⁺ 414,1561, funnet 414,1549.

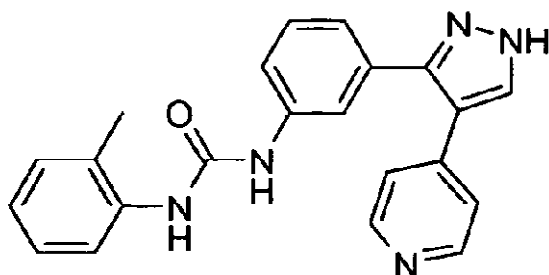
1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea
[(I)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-acetylphenyl]



HPLC (254 nm): R_f: 3,95 min.
 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,41 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,75-8,95 (m, 2H), 8,43-8,49 (m, 2H), 8,27 og 7,97 (2brs, 1 H, tautomere), 8,06 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (br. s., 2H), 7,02 (m, 1H), 2,57 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for
 C₂₃H₁₉N₅O₂ [M+H]⁺ 398,1612, funnet 398,1601.

1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-m-tolylurea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,47 min.

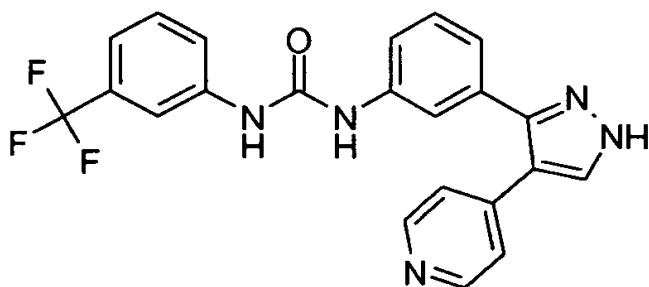
- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,38 og 13,27 (2br s, 1 H, tautomere), 8,53-8,77 (m, 2H), 8,42-8,49 (m, 2H), 8,24 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,48-7,56 (m, 4H), 7,28 (br. s., 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O [M+H]⁺ 370,1663, funnet 370,1660.

10 1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-o-tolylurea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,26 min.

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,39 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,95-9,18 (m, 1H), 8,43-8,49 (m, 2H), 8,25 og 7,98 (2br s, 1 H, tautomere), 7,90-7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,61 (m, 3H), 7,29 (br. s., 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O [M+H]⁺ 370,1663, funnet 370,1656.

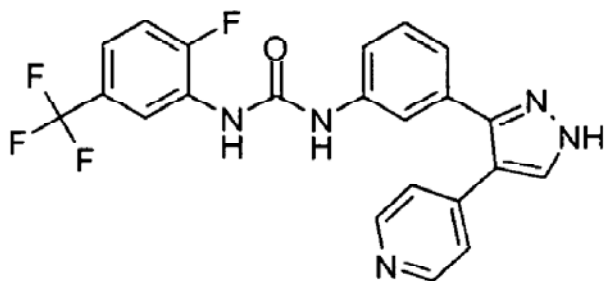
1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(3-trifluormetylfenyl)urea

[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-trifluormetyl-fenyl]

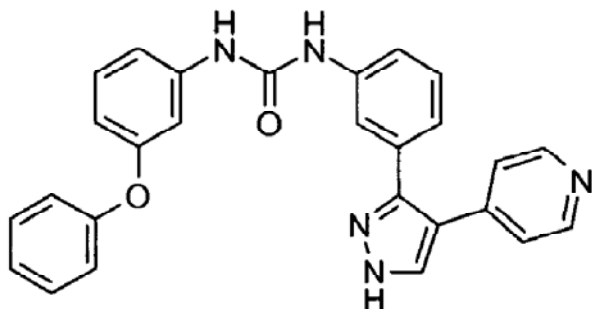


5 HPLC (254 nm): R_f : 5,03 min
 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 8,83-9,04 (m, 2H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 8,00 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 5H), 7,26-7,33 (m, 3H), 6,99-7,07 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,1380, funnet 424,1369.

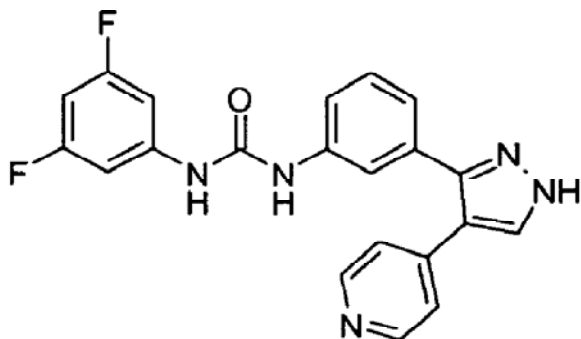
10 **1-(2-Fluor-5-trifluormetylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-urea**
 [(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-fluor-5-trifluormetylfenyl]



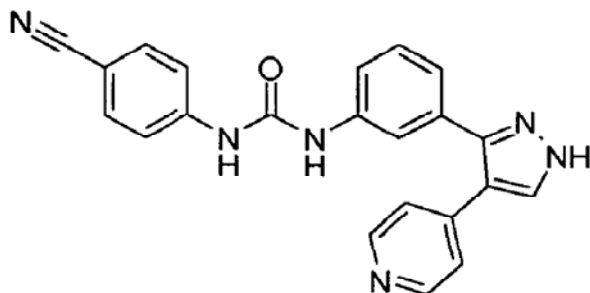
15 HPLC (254 nm): R_f : 6,03 min.
 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,41 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 9,27 og 9,19 (2br s, 1 H, tautomere), 8,89 og 8,84 (2br s, 1 H, tautomere), 8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,24 og 7,95 (2br s, 1 H, tautomere), 7,25-7,62 (m, 7H), 7,01-7,10 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1286, funnet 442,1267.

1-(3-Fenoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fenoksyfenyl]**HPLC (254 nm): R_f : 6,16 min.

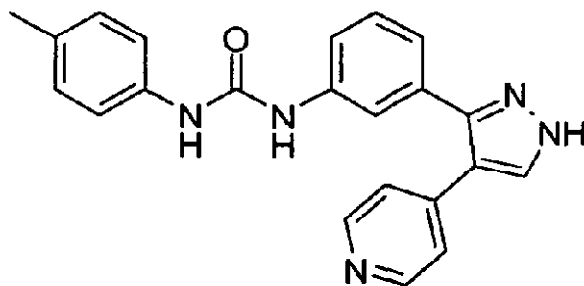
- 5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,38 og 13,27 (2br s, 1 H, tautomere), 8,65-8,81 (m, 2H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 og 7,95 (2br s, 1 H, tautomere), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,22 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 4H), 6,59-6,64 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448,1768, funnet 448,1752.

1-(3,5-Difluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3,5-difluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f : 5,56 min.

- 15 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 9,09 og 9,04 (2br s, 1 H, tautomere), 8,97 og 8,88 (2br s, 1 H, tautomere), 8,43-8,47 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,25-7,62 (m, 5H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,1318, funnet 392,1315.

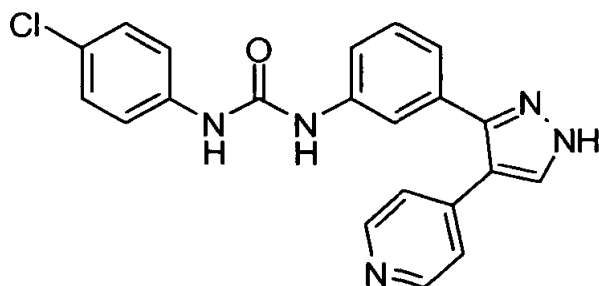
1-(4-Cyano-fenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-cyano-fenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,05 min.

- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆), δ = 13,40 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 9,20 og 9,15 (2br s, 1 H, tautomere), 8,99 og 8,90 (2br s, 1 H, tautomere), 8,44-8,48 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,25-7,56 (m, 5H), 7,01-7,10 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₆N₆O [M+H]⁺ 381,1459, funnet 381,1452.

10 1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-p-tolylurea (Forbindelse 8)**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,35 min.

- 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆), δ = 13,39 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,48-8,64 (m, 2H), 8,44-8,48 (m, 2H), 8,25 og 7,97 (2s, 1 H, tautomere), 7,26-7,70 (m, 7H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95-7,05 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O [M+H]⁺ 370,1663, funnet 370,1680.

1-(4-Klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea (Forbindelse 9)
[(1)E, X = CH, R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H, m = 0, Y = H; R7 = 4-klorfenyl]

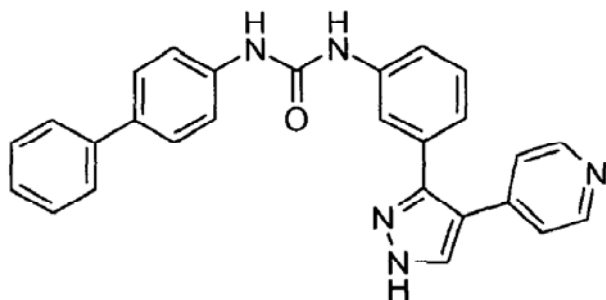


HPLC (254 nm): R_f : 5,57 min.

- 5 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 8,71-8,85 (m, 2H), 8,45-8,50 (m, 2H), 8,26 og 7,97 (2s, 1 H, tautomere), 7,25-7,63 (m, 9H), 6,97-7,08 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,1116, funnet 390,1131.

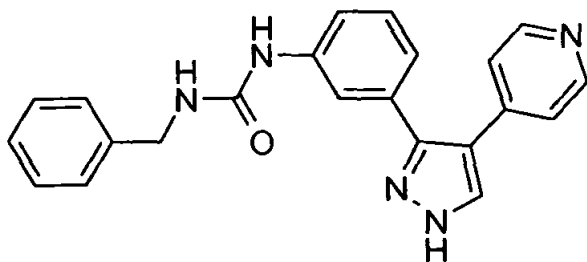
1-Bifenyl-4-yl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

- 10 **[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fenylfenyl]**

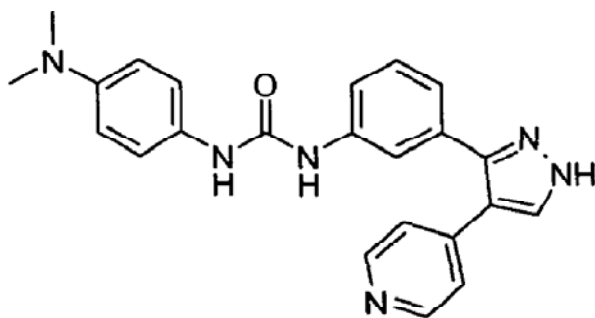


HPLC (254 nm): R_f : 6,10 min.

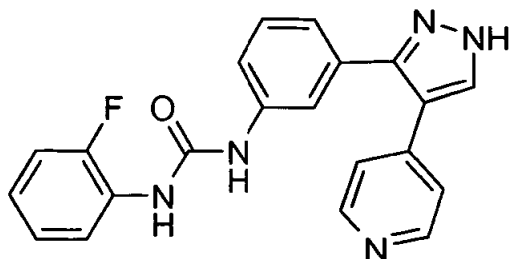
- 15 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,72-8,86 (m, 2H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,26 og 7,97 (2s, 1 H, tautomere), 7,57-7,66 (m, 4H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 3H), 6,97-7,06 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,1819, funnet 432,1833.

1-Benzyl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = benzyl]**HPLC (254 nm): R_f : 4,93 min.

5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,35 og 13,25 (2brs, 1 H, tautomere), 8,54-8,76 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H), 8,24 og 7,95 (2s, 1 H, tautomere), 7,20-7,57 (m, 10 H), 6,88-6,97 (m, 1H), 6,54-6,68 (m, 1H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₉N₅O [M+H]⁺ 370,1663, funnet 370,1681.

1-(4-Dimethylaminofenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]urea10 **[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-dimethylaminofenyl]**HPLC (254 nm): R_f : 5,03 min.

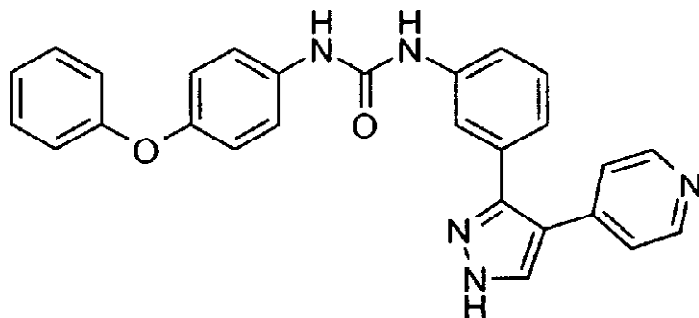
15 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 8,73 (br s, 1H), 8,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,43 (br s, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₃H₂₂N₆O [M+H]⁺ 399,1928, funnet 399,1931.

1-(2-Fluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-fluorfenyl]**

HPLC (254 nm): R_f : 5,21 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,41 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 9,10 (br s, 1H), 8,45-8,52 (m, 3H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,50-7,62 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,97-7,07 (m, 5H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,1412, funnet 374,1419.

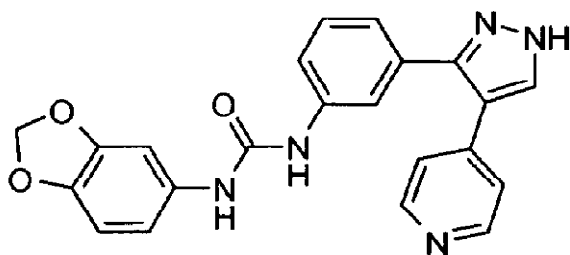
1-(4-Fenoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea
[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fenoksyfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 6,08 min.

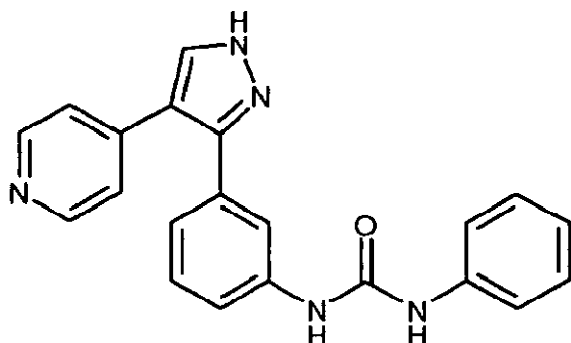
^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,60-8,80 (m, 2H), 8,43-8,47 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,4, 8,7 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 5H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448,1768, funnet 448,1772.

1-Benzo[1,3]dioksol-5-yl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea
[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 1-benzo[1,3]dioksol-5-yl]

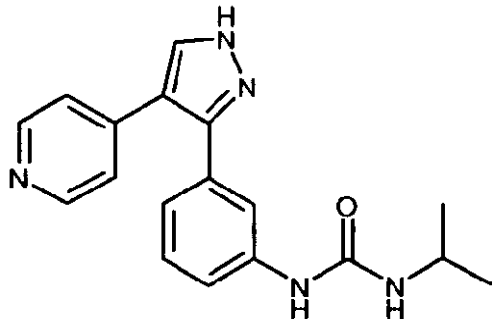


HPLC (254 nm): R_f : 4,94 min.

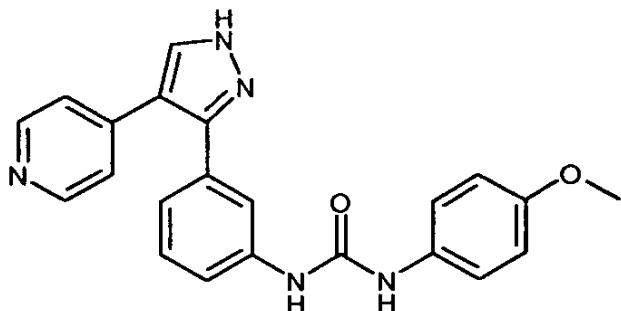
^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,28 (2br s, 1 H, tautomere), 8,50-8,76 (m, 2H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,28 og 7,97 (2br s, 1 H, tautomere), 7,25-7,60 (m, 5H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 1H), 5,97 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,1404, funnet 400,1412.

1-Fenyl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = fenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,18 min.

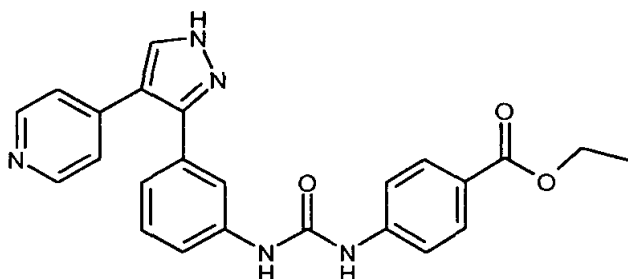
- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,38 og 13,27 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,60-8,85 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,24 og 7,95 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,33-7,60 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 6H), 6,97 (q, J = 7,3 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₇N₅O [M+H]⁺ 356,1506, funnet 356,1516

1-Isopropyl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea10 **[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = isopropyl]**HPLC (254 nm): R_f: 3,84 min.

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,27 (br. s., 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (br.s., 1H), 8,20 og 7,95 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,47 (br. s., 1H), 7,42 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₉N₅O [M+H]⁺ 322,1663, funnet 322,1666

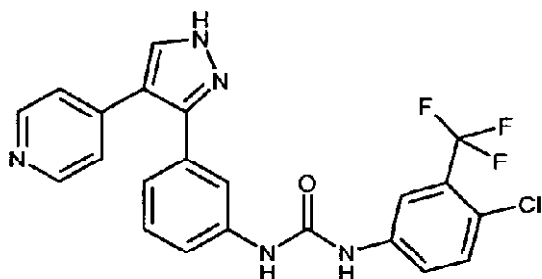
1-(4-Metoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metoksyfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,12 min.

- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,37 og 13,26 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,48-8,85 (m, 2H), 8,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,23 og 7,95 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,98 (br. s., 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 3,71 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂ H₁₉ N₅ O₂ [M+H]⁺ 386,1612, funnet 386,1615

4-{3-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]ureido}benzoesyre etylester10 **[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-karbetoksyfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,69 min.

- 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,40 og 13,28 (2br. s., 1 H, tautomere), 9,08 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 og 7,92 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 6,93-7,11 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄ H₂₁ N₅ O₃ [M+H]⁺ 428,1717, funnet 428,1723

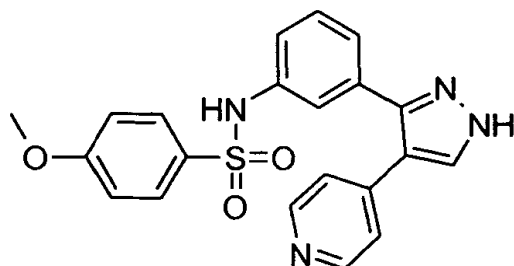
1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea [(I)E, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]



- 5 HPLC (254 nm): R_f: 5,44 min.
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,42 og 13,30 (2br. s., 1 H, tautomere), 9,03-9,28 (m, 1H), 8,93 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,06-8,12 (m, 1H), 7,54-7,68 (m, 2H), 7,31 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,05 (br. s., 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₅ClF₃N₅O [M+H]⁺ 458,0990, funnet 428. 458,0991.

10 **Eksempel 2**

4-Metoksy-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid [(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-metoksyfenyl]



- 15 Sulfonamidet over ble fremstilt på en tilsvarende måte ifølge Fremgangsmåter G og M ved å bruke en fast-fase tilnærming. Aminoderivatet immobilisert på resinet oppnådd som beskrevet i Eksempel 1 ble derivatisert og deretter spaltet fra resinet som beskrevet under.

Fremgangsmåte G, Trinn c

- 20 En løsning av DIPEA (103 µL, 0,06 mmol) og de egnede sulfonylkloridene (0,06 mmol) i 2 ml DCM ble tilsatt til en suspensjon av resinet oppnådd i Trinn a (Fremgangsmåte G)(Eksempel 2)(100 mg, 0,01 mmol) i DCM (1 ml). Den oppnådde suspensjonen ble rørt i 20 timer ved romtemperatur, filtrert, vasket med DCM, DMF og MeOH, tørket under nitrogenstrøm og anvendt i det neste trinnet.

Fremgangsmåte M, Trinn a

En løsning av 2 ml TFA 20% i DCM ble tilsatt til 100 mg av resinene oppnådd i Trinn b i Quest-beholderne.

Den røde suspensjonen ble rørt i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktet som et urensset fast stoff, som ble rensset ved preparativ HPLC.

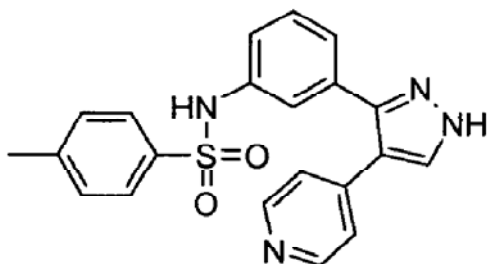
HPLC (254 nm): R_f : 4,01 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,27 (br s., 1H), 10,25 (br s., 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,17 (br s., 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,60-7,12 (m, 5H), 3,79 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,1173, funnet 407,1159.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

4-Metyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid

[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-metylfenyl]

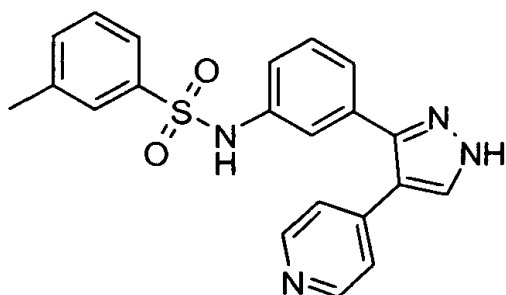


HPLC (254 nm): R_f : 4,20 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,27 (br s., 1H), 10,26 (br s., 1H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,19 (br s., 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,60-7,12 (m, 3H), 2,33 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,1223, funnet 391,1215

3-Metyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid

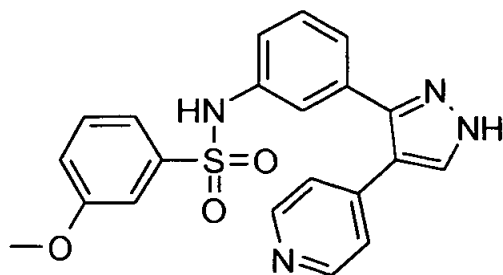
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-metylfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,17 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,27 (brs., 1H), 13,27 (brs., 1H), 10,31 (s, 1H), 8,37-8,42 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,33-7,41 (br s., 2H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,90-7,12 (m, 3H), 2,32 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,1223, funnet 391,1211.

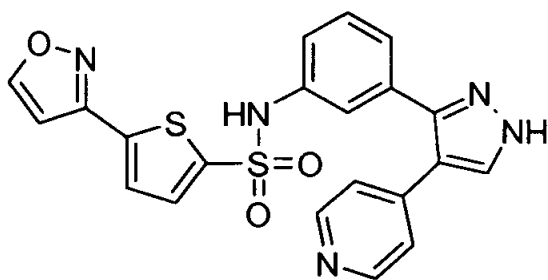
3-Metoksy-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-metoksyfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,04 min.

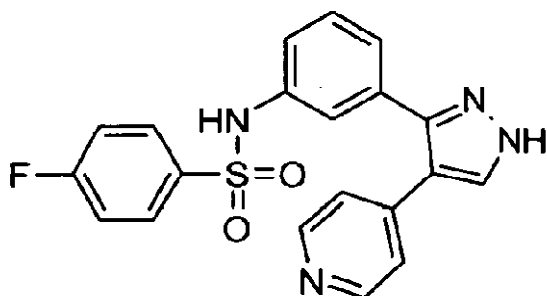
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,34 (br. s., 1H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,14-7,17 (m, 3H), 6,97-7,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,1173, funnet 407,1157.

5-Isoksazol-3-yl-tiofen-2-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 5-isoksazol-3-yl-tiofen-2-yl]

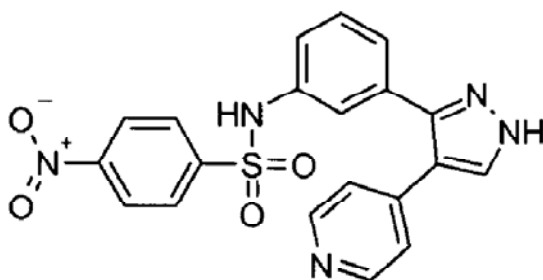


HPLC (254 nm): R_f : 4,50 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6), δ = 13,39 og 13,30 (2br s, 1 H, tautomere), 10,72 (br. s., 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35-8,46 (m, 2H), 8,21 og 7,92 (2br s, 1 H, tautomere), 7,68 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,0689, funnet 450,0677.

4-Fluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-fluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,13 min.

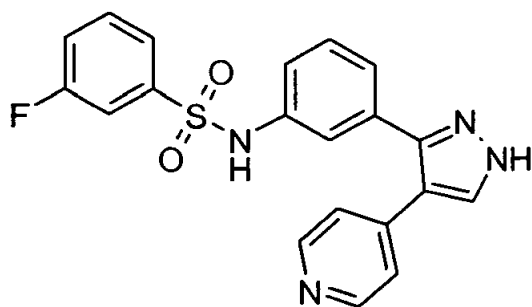
- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,39 (br. s., 1H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,07-7,30 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₅FN₄O₂S [M+H]⁺ 395,0973, funnet 395,0969.

4-Nitro-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-nitro-fenyl]**

10

HPLC (254 nm): R_f: 4,11 min.

- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,70 (br. s., 1H), 8,32-8,41 (m, 4H), 8,20 (br. s., 1H), 7,93-7,96 (m, 2H), 7,05-7,31 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₅N₅O₄S [M+H]⁺ 422,0918, funnet 422,0914.

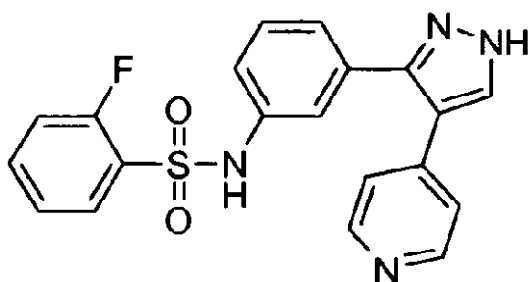
3-Fluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 3-fluorfenyl]**

15

HPLC (254 nm): R_f : 4,37 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,48 (br. s., 1H), 8,39-8,42 (m, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 7,46-7,64 (m, 4H), 7,06-7,31 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,0973, funnet 395,0961.

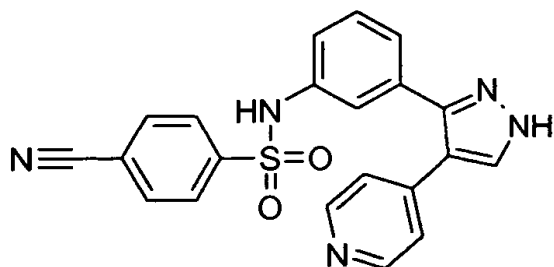
5 **2-Fluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**
[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2-fluorfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 3,98 min.

10 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6), δ = 13,27 (br. s., 1H), 10,69 (br. s., 1H), 8,38-8,42 (m, 2H), 8,38-8,42 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,60-7,80 (m, 2H), 7,00-7,41 (m, 8H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,0973, funnet 395,0955.

4-Cyano-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid
[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-cyano-fenyl]

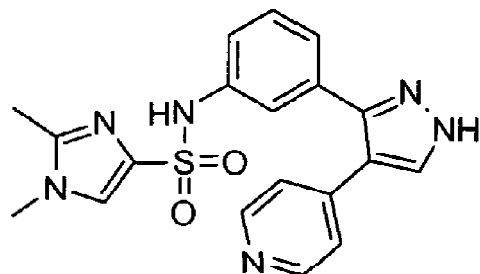


15 HPLC (254 nm): R_f : 4,20 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,29 (br. s., 1H), 10,63 (br. s., 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06-7,40 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,1019, funnet 402,1015.

1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]amid

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = ; R₇' = 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl]



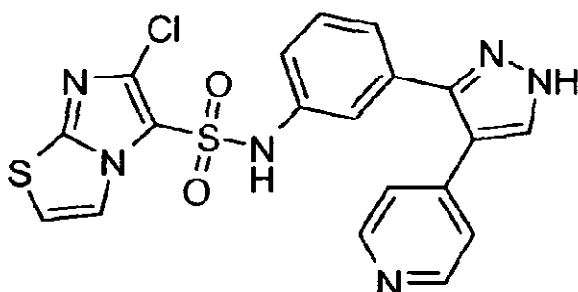
5

HPLC (254 nm): R_f: 3,06 min.

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,27 (br. s., 1H), 10,19 (br. s., 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,22 (br. s., 1H), 7,63 (s, 1H), 6,95-7,40 (m, 6H), 3,53 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₈N₆O₂S [M+H]⁺ 395,1285, funnet 395,1274.

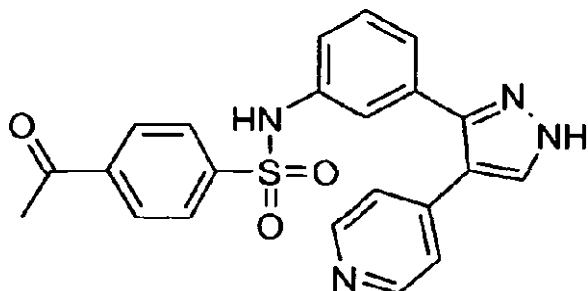
10 6-Klorimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonsyre[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]amid

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 6-klorimidazo[2,1-b]tiazol-5-yl]

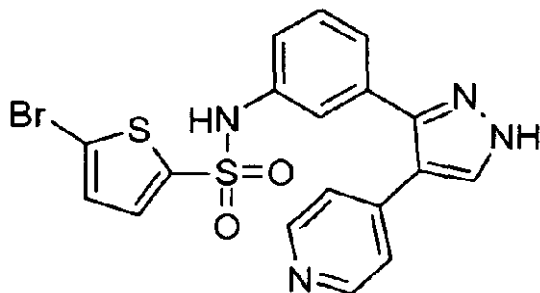


15 HPLC (254 nm): R_f: 3,82 min.

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,26 (br. s., 1H), 8,38-8,40 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 6,88-7,30 (m, 5H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₃ClN₆O₂S₂ [M+H]⁺ 457,0303, funnet 457,0295.

4-Acetyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-acetylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,15 min

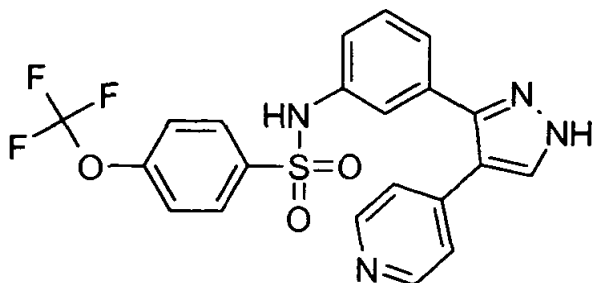
5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,55 (br. s., 1H), 8,36-8,45 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 8,09-8,09 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-7,39 (m, 6H), 2,60 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₈N₄O₃S [M+H]⁺ 419,1173, funnet 419,1163.

5-Brom-tiofen-2-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid10 **[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 5-brom-tiofen-2-yl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,07 min.

15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,31 (br. s., 1H), 10,62 (br. s., 1H), 8,41-8,45 (m, 2H), 8,22 (br. s., 1H), 7,12-7,45 (m, 8H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₃BrN₄O₂S₂ [M+H]⁺ 460,9736, funnet 460,9728.

N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-4-trifluormetoksy-benzensulfonamid

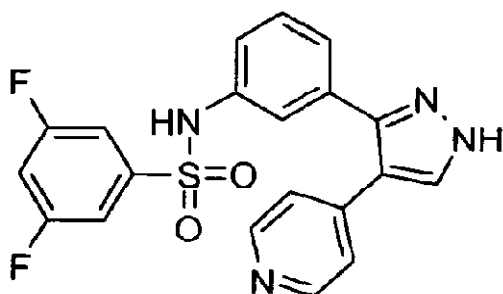
[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-trifluormetoksyfenyl]



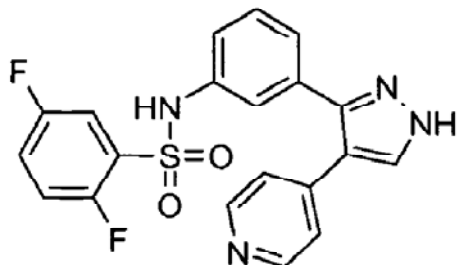
- 5 HPLC (254 nm): R_f: 4,84 min.
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,49 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,05-7,39 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₅F₃N₄O₃S [M+H]⁺ 461,089, funnet 461,0881.

3,5-Difluor-N-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]bensensulfonamid

10 [(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 3,5-difluorfenyl]



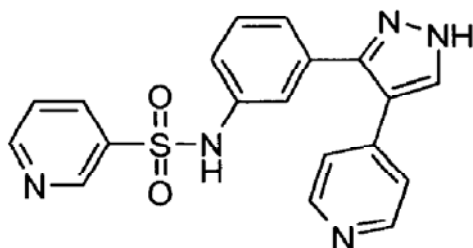
- HPLC (254 nm): R_f: 5,25 min.
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,30 (br. s., 1H), 10,58 (br. s., 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₄F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 413,0879, funnet 413,0870.

2,5-Difluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**(Forbindelse****2)****[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2,5-difluorfenyl]**

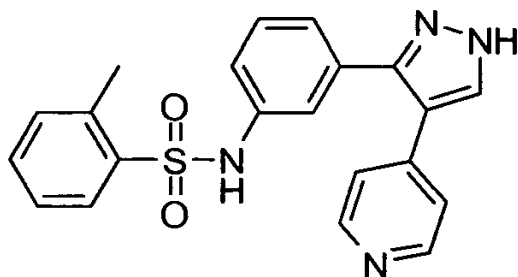
- 5 HPLC (254 nm): R_f: 5,06 min.
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,29 (br. s., 1H), 10,83 (br. s., 1H), 8,38-8,44 (m, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 7,45-7,61 (m, 3H), 7,06-7,40 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₄F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 413,0879, funnet 413,0864.

Pyridin-3-sulfonsyre**[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid**

- 10 **[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = pyridin-3-yl]**



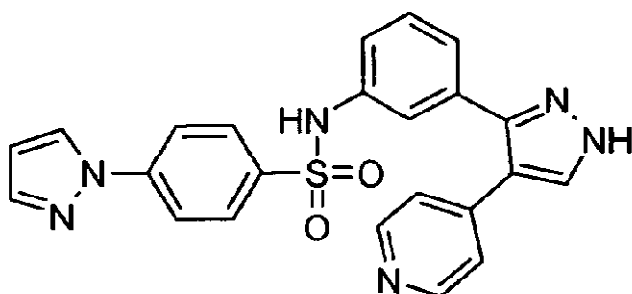
- HPLC (254 nm): R_f: 4,28 min.
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,29 (br. s., 1H), 10,57 (br. s., 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 5,1, 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,40 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₅N₅O₂S [M+H]⁺ 378,1019, funnet 378,1010.

2-Metyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2-metylfenyl]**

HPLC (254 nm): R_f : 5,07 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,26 (br. s., 1H), 10,47 (br. s., 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,19 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 6,98-7,40 (m, 8H), 2,55 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,1223, funnet 391,1221.

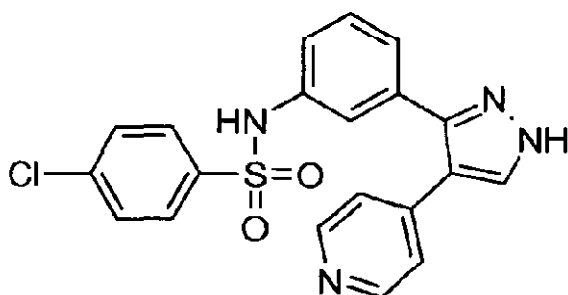
5 **4-Pyrazol-1-yl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid [(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-pyrazol-1-ylfenyl]**



HPLC (254 nm): R_f : 5,03 min.

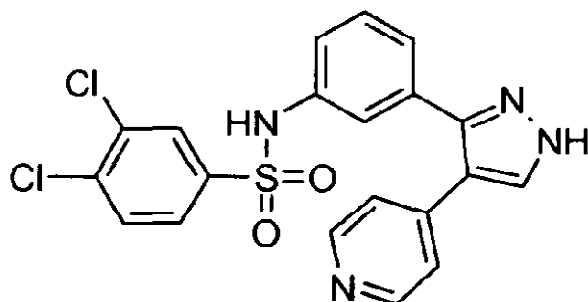
^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,27 (br. s., 1H), 10,39 (br. s., 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (br. s., 2H), 7,89-8,25 (m, 4H), 7,77-7,83 (m, 2H), 6,90-7,35 (m, 6H), 6,60 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,1285, funnet 443,1270.

4-Klor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid [(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-klorfenyl]

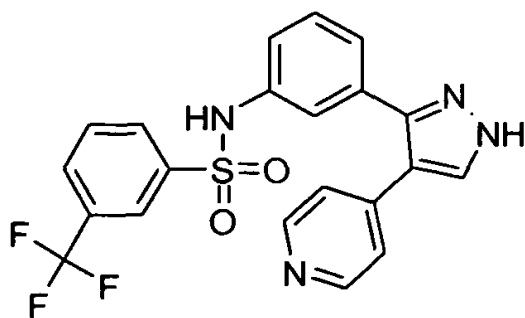


HPLC (254 nm): R_f : 5,31 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,44 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,20 (br. s., 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,05-7,40 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,0677, funnet 411,0691.

3,4-Diklor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3,4-diklorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,68 min.

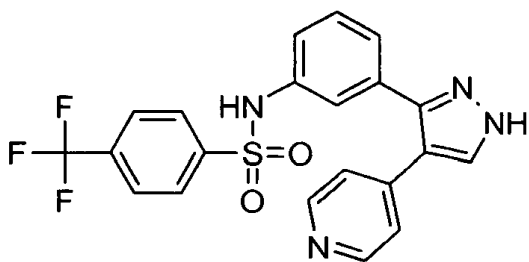
- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,30 (br. s., 1H), 10,52 (br. s., 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,08-7,44 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺ 445,0288, funnet 445,0293.

N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-trifluormetylbenzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-trifluormetylfenyl]**

10

HPLC (254 nm): R_f: 5,54 min.

- ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,21 (br. s., 1H), 10,51 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 2H), 7,60-7,99 (m, 5H), 6,68-7,22 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₅F₃N₄O₂S [M+H]⁺ 445,0941, funnet 445,0958.

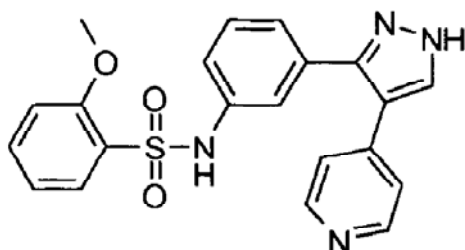
N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-4-trifluormetylbenzensulfonamid**[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluormetylfenyl]**

15

HPLC (254 nm): R_f : 5,60 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 (br. s., 1H), 10,62 (br. s., 1H), 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,27 (br. s., 1H), 7,88-8,01 (m, 4H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,07-7,25 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,0941, funnet 445,0949.

5 **2-Metoksy-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid [(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 2-metoksyfenyl]**

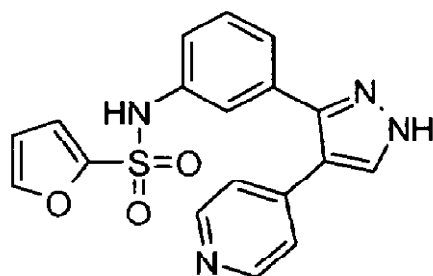


HPLC (254 nm): R_f : 4,81 min.

10 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,26 (br. s., 1H), 10,05 (br. s., 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,21 (br. s., 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,37 (m, 7H), 7,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,1173, funnet 407,1176.

Furan-2-sulfonyl [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid (Forbindelse 6)

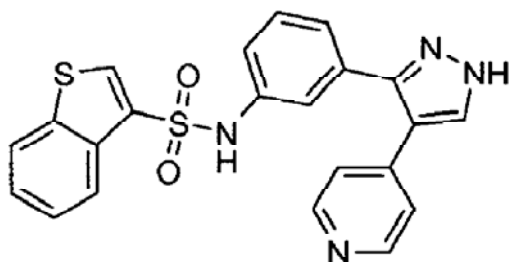
15 **[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 2-furyl]**



HPLC (254 nm): R_f : 4,58 min.

20 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,34 (br. s., 1H), 10,70 (br. s., 1H), 8,42-8,52 (m, 2H), 8,26 (br. s., 1H), 7,94 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 6,95-7,45 (m, 7H), 6,62 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0860, funnet 367,0870.

Benzo[b]tiofen-3-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = benzo[b]tiofen-3-yl]

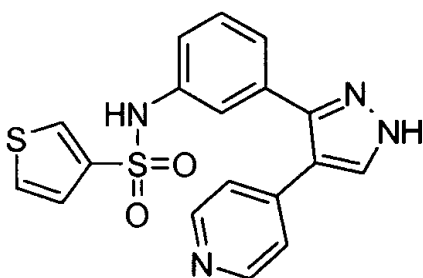


HPLC (254 nm): R_f : 5,34 min.

5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,21 (br. s., 1H), 10,69 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 2H), 7,86-8,26 (m, 3H), 6,80-7,52 (m, 9H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₆N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 433,0788, funnet 433,0788.

Tiofen-3-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid (Forbindelse 7)

10 **[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-tiofen-3-yl]**

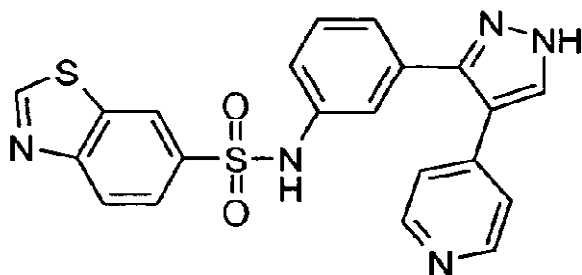


HPLC (254 nm): R_f : 4,71 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,28 (br. s., 1H), 10,27 (br. s., 1H), 8,43 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2H), 7,91-8,24 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 3,0, 5,2 Hz, 1H), 7,05-7,40 (m, 7H).

15 HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₄N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 383,0631, funnet 383,0648.

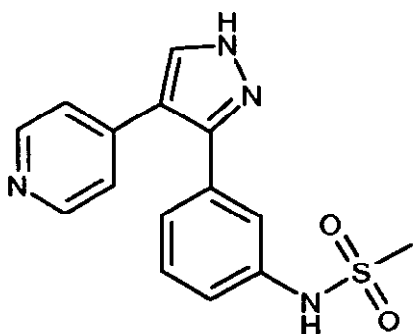
Benzotiazol-6-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = benzotiazol-6-yl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,63 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,26 (br. s., 1H), 10,46 (br. s., 1H), 9,61 (s, 1H), 8,64 (br. s., 1H), 8,33 (br. s., 2H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,00-7,41 (m, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,0740, funnet 434,0755.

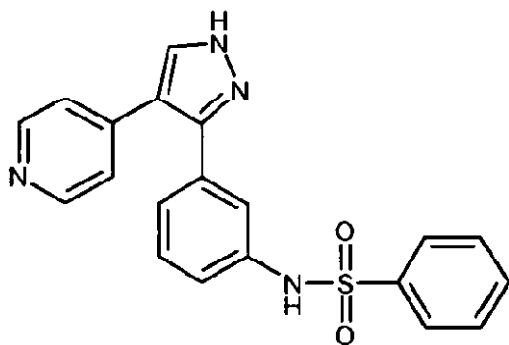
N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]metansulfonamid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = metyl]



HPLC (254 nm): R_f : 3,14 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,39 (br. s., 1H), 9,82 (br. s., 1H), 8,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,091, funnet 315,0916.

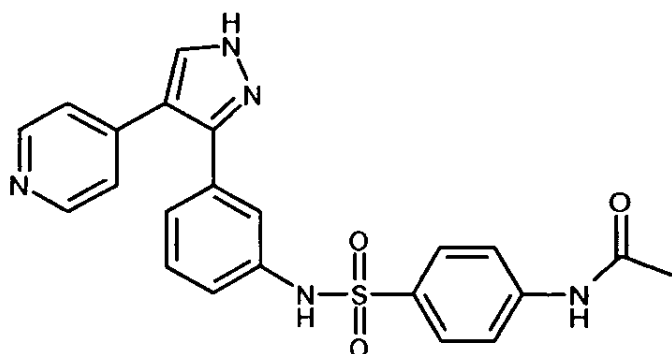
N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = fenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,02 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,27 (br. s., 1H), 10,35 (br. s., 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,19 (br. s., 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (br. s., 1H), 7,13 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,1067, funnet 377,1075

N-{4-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenylsulfamoyl]phenyl}acetamid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-acetylaminofenyl]

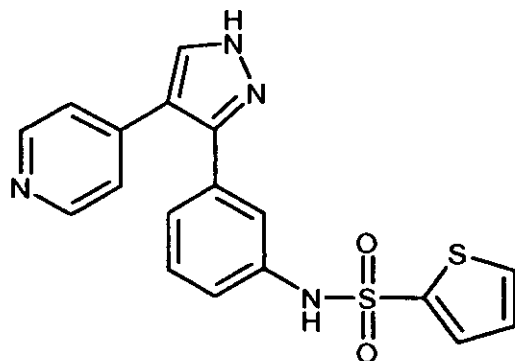


HPLC (254 nm): R_f : 3,54 min.

- 5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (br. s., 1H), 10,28 (s, 1H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,1282, funnet 434,1295

Tiofen-2-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = tiofen-2-yl]

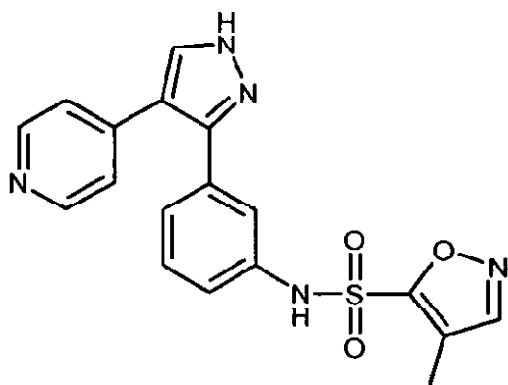
10



HPLC (254 nm): R_t : 3,93 min.

- 15 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,28 (br. s., 1H), 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,05-8,33 (m, 1H), 7,83 (br. s., 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,22-7,35 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,91-7,12 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,0631, funnet 383,0633.

4-Metyl-isoksazol-5-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-metyl-isoksazol-5-yl]

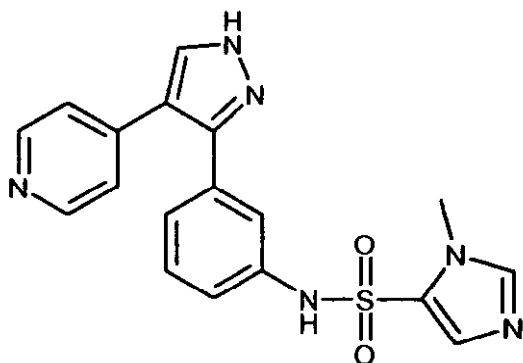


HPLC (254 nm): R_f: 3,93 min.

- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,44 (br. s., 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,86-7,04 (m, 1H), 1,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈ H₁₅ N₅ O₃ S [M+H]⁺ 382,0969, funnet 382,0976.

3-Metyl-3H-imidazol-4-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid

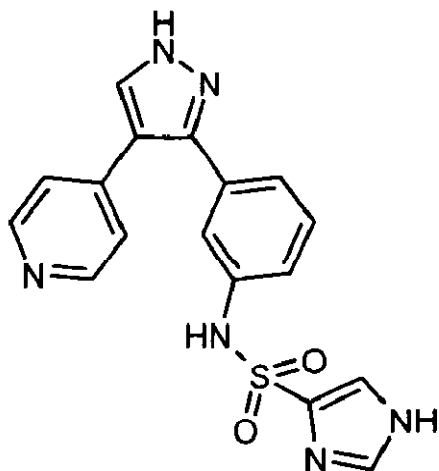
- 10 **[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-metyl-3H-imidazol-4-yl]**



HPLC (254 nm): R_f: 3,00 min.

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,26 (br. s., 1H), 10,25 (br. s., 1H), 8,34-8,47 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,09-7,39 (m, 4H), 7,01 (br. s., 1H), 3,63 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈ H₁₆ N₆ O₂ S [M+H]⁺ 381,1128, funnet 381,1143.

3H-Imidazol-4-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3H-imidazol-4-yl]

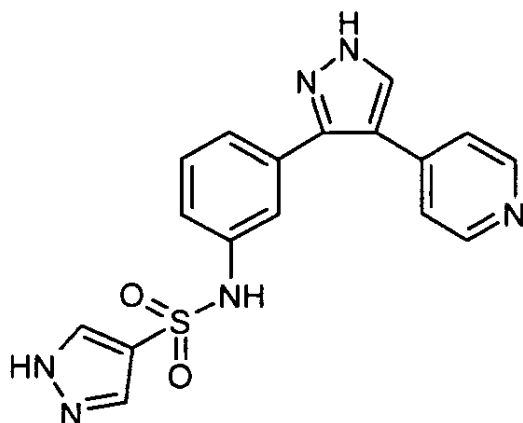


HPLC (254 nm): R_f : 3,76 min.

5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,25 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,07 (br. s., 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 3H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0972, funnet 367,0965.

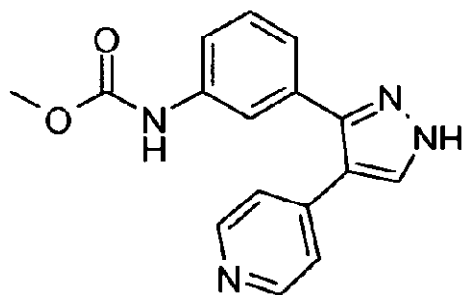
^1H -Pyrazol-4-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)C, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = pyrazol-4-yl]

10



HPLC (254 nm): R_f : 3,97 min.

15 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,56 (br. s, 1H), 13,27 (br. s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,39-8,45 (m, 2H), 7,70-8,20 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7-7,08 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0972, funnet 367,0962.

Eksempel 3**3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]karbaminsyre metylester**[(I)D, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = metyl]

- 5 Karbamatet over ble fremstilt på en tilsvarende måte ifølge Fremgangsmåter G og M ved å bruke en fast-fase tilnærming. Aminoderivatet immobilisert på resinet oppnådd som beskrevet i Eksempel 1 ble derivatisert og deretter spaltet fra resinet som beskrevet under.

Fremgangsmåte G, Trinn d

- 10 En løsning av DIPEA (103 µL, 0,06 mmol) og det egnede kloroformatet (0,06 mmol) i 2 ml DCM ble tilsatt til en suspensjon av resinet oppnådd i Trinn a (Eksempel 1) (100 mg, 0,01 mmol) i DCM (1 ml). Den oppnådde suspensjonen ble rørt i 20 timer ved rt, filtrert, vasket med DCM, DMF og MeOH, tørket under nitrogenstrøm og anvendt i det neste trinnet.

15 Fremgangsmåte M, Trinn a

En løsning av 2 ml TFA 20% i DCM ble tilsatt til 100 mg av resinene oppnådd i Trinn c i Quest-beholderne. Den røde suspensjonen ble rørt i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktet som et urensset fast stoff, som ble rensset ved preparativ

- 20 HPLC.

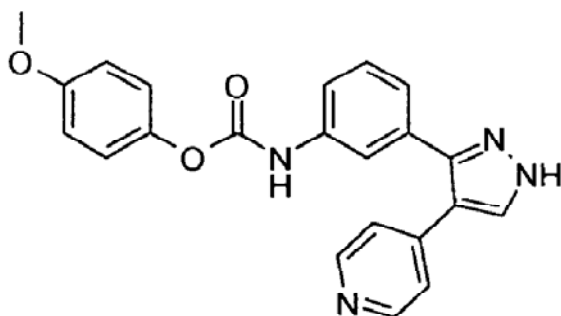
HPLC (254 nm): R_f: 3,25 min

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,28 (br. s., 1H), 9,72 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 2H), 8,11 (br. s., 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₆H₁₄N₄O₂ [M+H]⁺

- 25 295,1190, funnet 295,1184.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble følgende karbamatet fremstilt:

[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]karbaminsyre 4-metoksyfenylester
(I)D, X = CH₃; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-metoksyfenyl]

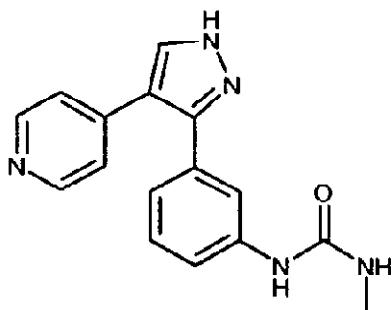


HPLC (254 nm): R_f: 5,31 min.

- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆), δ = 13,32 (br. s., 1H), 8,86 (s., 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,61 (br. s., 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,10-7,16 (m, 3H), 6,92-6,99 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 3,66 (s, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₈N₄O₃ [M+H]⁺ 387,1452, funnet 387,1470.

Eksempel 4

- 10 **1-Metyl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea**
[(I)E, X = CH₃; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = metyl]



- 15 Ureaet over ble fremstilt ifølge Fremgangsmåter G og M ved å bruke en fast-fase tilnærming, ved substitusjon av et egnet karbamat. Aminoderivatet immobilisert på resinet oppnådd som beskrevet i Eksempel 1 ble derivatisert og deretter spaltet fra resinet som beskrevet under.

Fremgangsmåte G, Trinn f

- 20 Resinet oppnådd i Trinn c (Eksempel 3)(0,125 mmol, 1 ekv.) ble suspendert i tørr DCM (2,5 ml) og metylamin (1,25 mmol, 10 ekv.) ble tilsatt. Den endelige suspensjonen ble ristet i 24-48 timer ved romtemperatur i en forsegleet reaktor. Resinet ble skylt med dioksan (x 2), DMF (x 2), DCM (x 2), DMF (x 2), MeOH (x 2) og DCM (x 2). En løsning av TFA 20% i DCM (2 ml) ble tilsatt til resinet i Quest-beholderne. Den røde suspensjonen

ble ristet i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktene som en olje, som ble rensset ved preparativ HPLC.

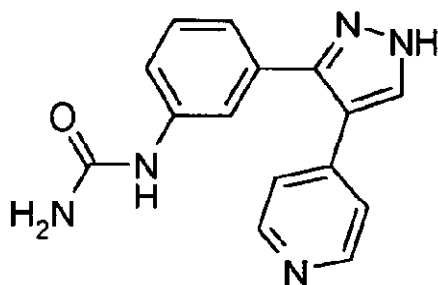
Fremgangsmåte M, Trinn a

- 5 En løsning av TFA 20% i DCM (2 mL) ble tilsatt til 100 mg av resinene oppnådd i Trinn i i Quest-beholderne. Den røde suspensjonen ble rørt i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktet som et urensset fast stoff, som ble rensset ved preparativ HPLC.
- 10 HPLC (254 nm): R_f : 2,91 min.
 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,33 og 13,24 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,62 og 8,52 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,42-8,45 (m, 2H), 8,23 og 7,95 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 3H), 6,78-7,07 (m, 1H), 5,98 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294,135, funnet 294,1346.
- 15

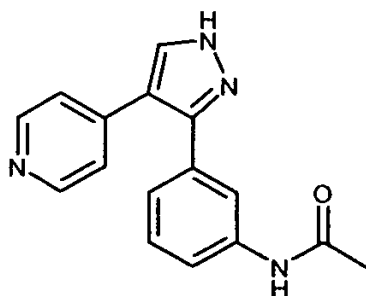
Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble det følgende urea fremstilt:

[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

[(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = H]



- 20 HPLC (254 nm): R_f : 2,54 min.
 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,23 (br. s., 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,45 (m, 2H), 8,09 (br. s., 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 1H), 5,84 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280,1193, funnet 280,1201.

Eksempel 5**N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]acetamid**[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = metyl]

- 5 Amidet over ble fremstilt ifølge Fremgangsmåter G og M ved å bruke en fast-fase tilnærming, aminoderivatet immobilisert på resinet oppnådd som beskrevet i Eksempel 1 ble derivatisert og deretter spaltet fra resinet som beskrevet under.

Fremgangsmåte G, Trinn h

- Eddiksyre (0,5 mmol, 5 ekv.) ble tilsatt til en løsning av DIPEA (0,6 mmol, 6 ekv.) og PyBOP (0,5 mmol, 5 ekv.) i tørr DCM (2,5 ml) og løsningen ble rørt i 30 min, deretter ble blandingen tilsatt til resin (0,1 mmol, 1 ekv.) og ristet ved 25°C i en reaktor (Quest 210(TM) eller Miniblocks(TM)). Resinet ble skylt med DCM (x 2), DMF (x 2), MeOH (x 2), DMF (x 2) og DCM (x 2) og deretter tørket i nitrogenstrøm. En løsning av TFA 20% i DCM (2 mL) ble tilsatt til resinet i Quest-beholderne. Den røde suspensjonen ble ristet i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktene som en olje, som ble rensset ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte M, Trinn a

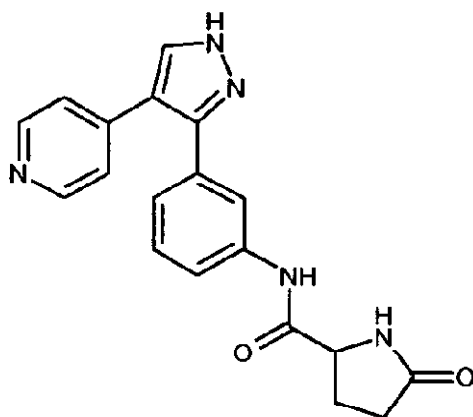
- En løsning av TFA 20% i DCM (2 mL) ble tilsatt til 100 mg av resinene oppnådd i Trinn g i Quest-beholderne. Den røde suspensjonen ble rørt i 1 time deretter filtrert og resinet vasket to ganger med 1 ml DCM. Den filtrerte løsningen ble dampet inn under nitrogenstrøm for å gi produktet som et urensset fast stoff, som ble rensset ved preparativ HPLC.

- HPLC (254 nm): R_f: 2,98 min.
- 25 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 og 13,31 (2br. s., 1 H, tautomere), 10,06 og 9,97 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,46 (d, J = 4,02 Hz, 2H), 8,27 og 7,99 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,69 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 2H), 7,05 (br. s., 1H), 2,03 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₆H₁₄N₄O [M+H]⁺ 279,1241, funnet 279,1240

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende amidene fremstilt:

5-Okso-pyrrolidin-2-karboksylsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid

[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = 5-okso-pyrrolidin-2-yl]



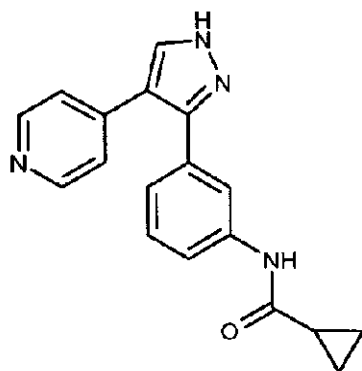
5

HPLC (254 nm): R_f: 5,50 min.

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (br. s., 1H), 10,11 (br. s., 1H), 8,42-8,44 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,08 (br. s., 1H), 4,17 (dd, J = 4,3, 8,6 Hz, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H). HRMS (ESI)

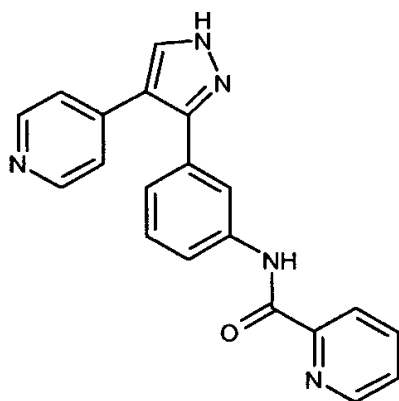
10 beregnet: for C₁₉ H₁₇ N₅O₂ [M+H]⁺ 348,1455, funnet 348,1462.

Syklopropankarboksylsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = syklopropyl]

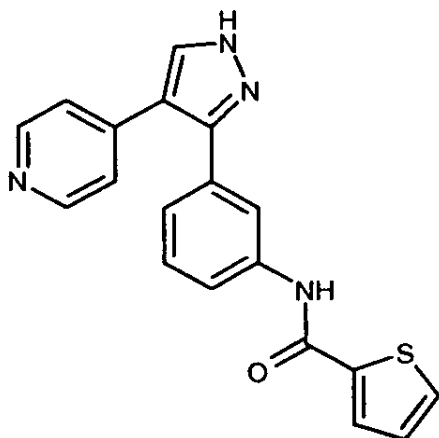


HPLC (254 nm): R_f: 3,43 min.

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 og 13,27 (2br. s., 1 H, tautomere), 10,29 og 10,20 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,76 (quin, J = 6,2 Hz, 1H), 0,69-0,84 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈ H₁₆ N₄ O [M+H]⁺ 305,1397, funnet 305,1403.

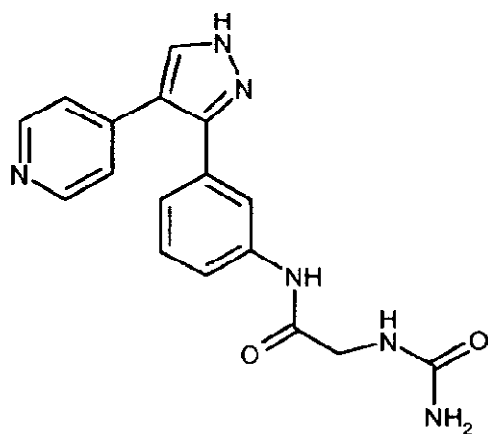
Pyridin-2-karboksylsyre**[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid****[(I)G, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0;R7 = 2-pyridyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,01 min.

- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 og 13,31 (2br. s., 1 H, tautomere), 10,77 og 10,68 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,74 (dt, J = 0,8, 4,0 Hz, 1H), 8,42-8,48 (m, 2H), 8,27 (br. s., 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,90 (br. s., 1H), 7,68 (ddd, J = 1,2, 4,9, 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,14 (br. s., 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀ H₁₅ N₅ O [M+H]⁺ 342,135, funnet 342,1349

10 Tiofen-2-karboksylsyre**[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid****[(I)G, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7 = 2-tiofenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 3,99 min

- 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 og 13,32 (2br. s., 1 H, tautomere), 10,32 og 10,28 (2br. s., 1 H, tautomere), 8,45 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2H), 8,26 (br.s., 1 H), 8,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,36 (br. s., 1H), 7,28 (br. s., 2H), 7,23 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (br. s., 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉ H₁₄ N₄ O S [M+H]⁺ 347,0961, funnet 347,0969.

N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-ureido-acetamid
[(I)G, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = O; R7 = ureidometyl]

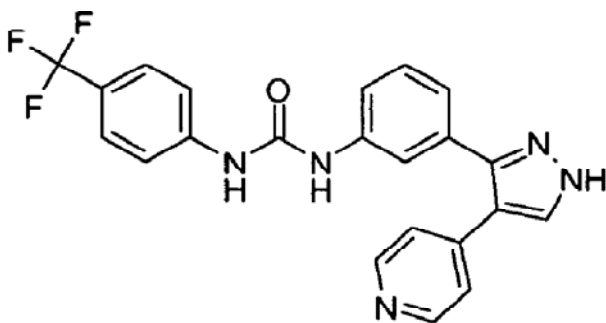


HPLC (254 nm): R_f : 2,48 min.

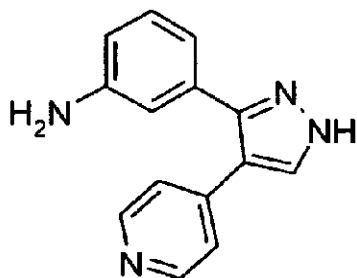
- 5 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,39 og 13,29 (2br. s., 1 H, tautomere), 9,98 (br.s., 1H), 8,37-8,52 (m, 1H), 8,24 og 7,97 (2br. s., 1 H, tautomere), 7,70 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,08 (br. s., 1H), 3,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H).
 HRMS (ESI) beregnet: for C₁₇ H₁₆ N₆ O₂ [M+H]⁺ 337,1408, funnet 337,1417.

Eksempel 6

- 10 **1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea**
(Forbindelse 1)
[(I)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = O; Y = H; R7 = 4-trifluormetylfenyl]



Ureas kan også bli fremstilt i løsning, ifølge Fremgangsmåte G, som beskrevet under.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin

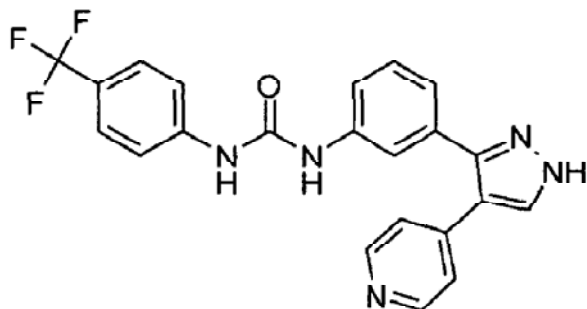
1,27 g (4,77 mmol) med 4-[3-(3-nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin ble suspendert i metanol (200 mL). Pd/C 10% (250 mg) ble tilsatt og blandingen ble ristet under hydrogentrykk (50 psi) i et Parr-apparat ved romtemperatur i 4 timer. Katalysatoren ble så filtrert på en Celite-plugg og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert til tørrhet for å få 1,1 g (98% utbytte) med 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin som et off-white fast stoff.

HPLC (254 nm): R_f : 2,91 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6)(valgte signaler) δ = 8,67 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,40 (br. s., 1H), 7,77 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1135, funnet 237,1134.

Trinn e: 1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)-urea

[(1E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluormetylfenyl)]



Til 3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (700 mg, 3 mmol) i vannfri pyridin (15 mL) ved 0 °C ble 4-trifluormetylfenylisocyanat (420 μL , 3 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble rørt i 2 timer ved 0 °C under nitrogenatmosfære i å gi en blanding av monourea og bis-urea som regioisomer blanding. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble løst i metanol (15 mL) og trietylamin (1 mL, 7,8 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble rørt ved romtemperatur over natten. Etter denne tiden kunne bare monourea bli detektert ved HPLC/MS. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i

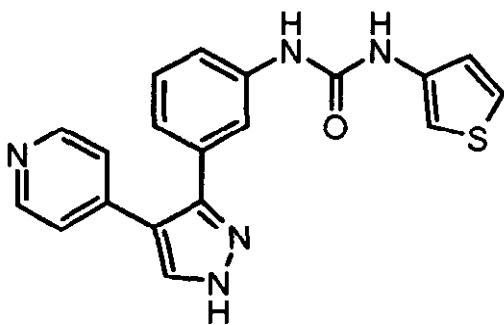
etylacetat (100 mL) og vasket etterfølgende med vann (3 x 50 mL). Råproduktet ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/metanol 9:1) for å gi det ønskede produktet som et hvit fast stoff (75%).

HPLC (254 nm): R_f : 5,92 min.

- 5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6), δ = 13,40 og 13,29 (2br s, 1 H, tautomere), 9,10 og 9,05 (2br s, 1 H, tautomere), 8,93 og 8,84 (2br s, 1 H, tautomere), 8,44-8,48 (m, 2H), 8,25 og 7,96 (2br s, 1 H, tautomere), 7,60-7,67 (m, 4H), 7,26-7,56 (m, 5H), 7,00-7,09 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₆F₃N₅O [M+H]⁺ 424,1380, funnet 424,1367.

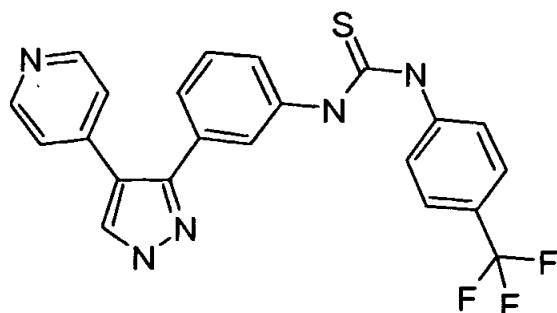
Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble det følgende produktet fremstilt:

- 10 **1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-tiofen-3-ylurea**
 [(1)E, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = tiofen-3-yl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,90 min.

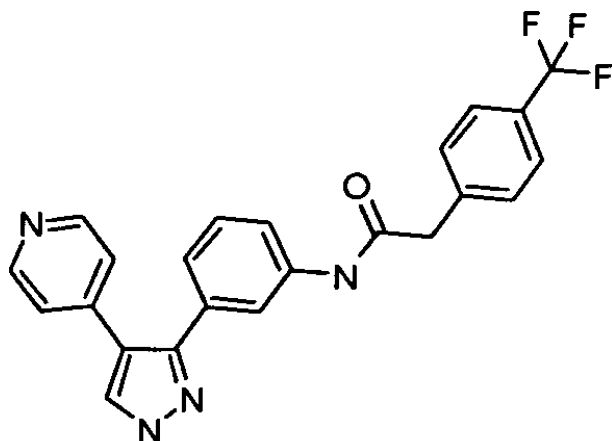
- 15 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6)(utvalgte signaler) δ =13,39 og 13,27 (2brs, 1 H, tautomere), 8,94 og 8,88 (2br s, 1 H, tautomere), 8,76 og 8,66 (2br s, 1 H, tautomere), 8,45 og 8,42 (2 m, 2 H, tautomere), 7,96 og 7,92 (2br s, 1 H, tautomere), 7,43 (dd, J = 5,12, 3,29 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,29, 1,34 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,05 (dd, J = 5,12, 1,34 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₅N₅OS [M+H]⁺ 362,107, funnet 362,1066.

Eksempel 7**1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)tiourea****[(I)F, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometylfenyl]**

- 5 Forbindelsen over ble fremstilt ifølge Fremgangsmåte G (Trinn g) som beskrevet under:
 Til en løsning av 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (31 mg, 0,131 mmol)
 (fremstilt som beskrevet i Eksempel 6) i diklormetan/acetone (1:1,5 mL) ble (4-
 trifluormetylfenyl)tiouisocyanat (32 mg, 0,157 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved
 romtemperatur over natten og deretter dampet inn til tørrhet. Residuet tatt opp med
 10 metanol (5 mL), TEA (2 mL) ble tilsatt, og løsningen ble rørt ved romtemperatur over
 natten. Etter avdamping til tørrhet ble forbindelsen renset ved flash-kromatografi, over
 silikagel, ved å bruke diklormetan-metanol (98 : 2) som elueringssystemet. 1-[3-(4-
 Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)tiourea ble oppnådd som et
 fargeløst fast stoff (15 mg, 87%)
- 15 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,41, 13,29 (ds, 1H), 10,10 (br. s., 2H), 8,43 (d, J =
 6,1 Hz, 2H), 8,24, 7,94 (ds, 1H), 7,76-7,73 (m, 4H), 7,58-7,20 (m, 6H). HRMS (ESI)
 beregnet: for C₂₂H₁₇F₃N₅S [M+H]⁺ 440,1151, funnet 440,1146.

Eksempel 8**N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)acetamid
(Forbindelse 16)**

[(I)G, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7 = 4-trifluormetylphen-1-ylmetyl]

**Fremgangsmåte G, Trinn h**

Til en suspensjon av 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (80 mg, 0,339 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 6) i diklormetan (8 mL), ble det tilsatt i følgende rekkefølge: (4-trifluormetylphenyl)eddiksyre (138 mg, 0,678 mmol), DIPEA (131 mg, 174 μ L, 1,017 mol) og TBTU (326 mg, 1,017 mol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Deretter ble den helt i en løsning av mettet NaHCO₃, fasene separert, og den organiske fasen ble vasket to ganger med mettet NaHCO₃, og to ganger med vann. Det organiske løsemiddelet ble dampet inn, og residuet tatt opp med metanol (5 mL). TEA (2 mL) ble tilsatt, og løsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Etter avdamping til tørrhet ble forbindelsen rensset ved flash-kromatografi, over silikagel, ved å bruke diklormetan-metanol (97 : 3) som elueringssystemet. N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)acetamid ble oppnådd som et fargeløst fast stoff (125 mg, 87%).

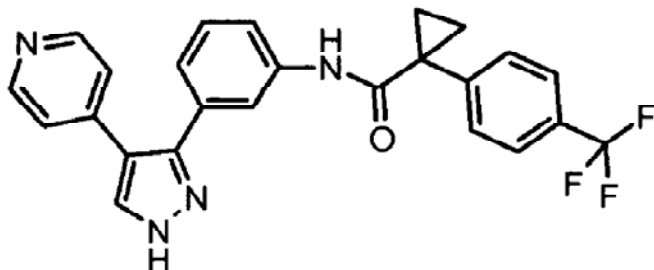
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,37, 13,27 (ds, 1H), 10,36, 10,27 (ds, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,23, 7,94 (ds, 1H), 7,72-7,02 (m, 8H), 3,76 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₃ H₁₇ F₃ N₄ O [M+H]⁺ 423,1427, funnet 423,1427.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

**1-(4-Trifluormetylfenyl)syklopropankarboksylsyre
pyrazol-3-yl]fenyl]amid**

[3-(4-pyridin-4-yl-1H-

**[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = 1-(4-trifluormetylfenyl)-
sykloprop-1-yl]**



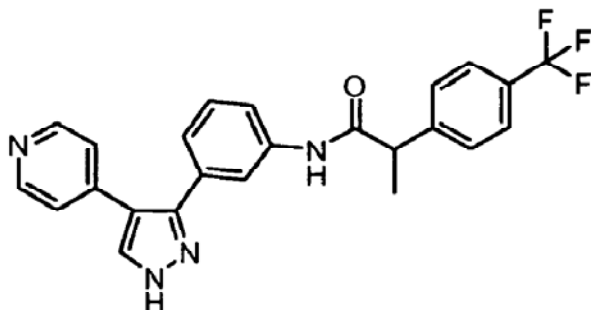
5

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,25 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 4H), 7,52-7,58 (m, 4H), 7,20-7,26 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 2H).

**N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylfenyl)-
propionamid**

10

**[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = 1-(4-trifluormetylfenyl)-
etyl]**

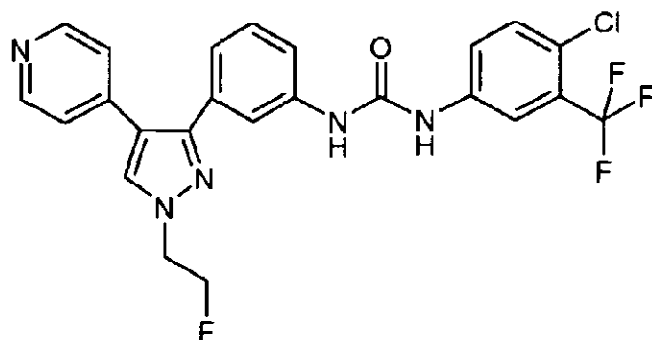


HPLC (254 nm): R_f: 6,07 min

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,27 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,39-8,45 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,53-7,79 (m, 6H), 7,27-7,46 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,90-7,12 (m, 1H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for [M+H]⁺ 437,1584, funnet 4370,5588

Eksempel 9**1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}urea (Forbindelse 5)**

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 2, R₁ = F; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormety-1-fenyl]

**Fremgangsmåte A, Trinn h: 4-[1-(2-fluoretyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin**

Til 4-[3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin (100 mg, 0,37 mmol) i N,N-dimetylformamid (3,7 mL) ble 1-jod-2-fluoretan (128 mg, 0,75 mmol) og cesiumkarbonat (240 mg, 0,74 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved 50 °C i 3 timer for å gi det alkylerte produktet som en 5:1 regiosomer blanding (ved 254 nm). Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat (100 mL) og vasket etterfølgende med mettet NaHCO₃ løsning (3 x 50 mL), og saltløsning (1 x 50 mL). Den organiske løsningen ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og løsemiddelet ble dampet inn under redusert trykk. Hovedregioisomeren ble isolert ved omvendt-fase kolonnekromatografi i 72% utbytte.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 3-[1-(2-fluoretyl)-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]anilin

Til 4-[1-(2-fluoretyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin i en løsning av dioksan/vann (5:1) ammoniumklorid (144 mg, 2,7 mmol) og sink (70 mg, 1,08 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved 80 °C. Etter to timer reaksjonen fikk avkjøles til romtemperatur og ble helt i Na[sum]HPCM (pH=8) løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)løsning (1 x 50 mL), tørket over Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og it ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

Trinn e: 1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}urea

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 2; R₁ = F; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetyl-1-fenyl]

- 5 Til 3-[1-(2-fluoretyl)-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]anilin (80 mg, 0,28 mmol) i vannfri metylenklorid (1,5 mL) ble 4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl isocyanat (81,5 mg, 0,37 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i to timer. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og råproduktet ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (7:3 etylacetat/heksan, økende til 100% acetat) for å gi det
- 10 ønskede produktet som hvitt fast stoff i 64% utbytte over to trinn.

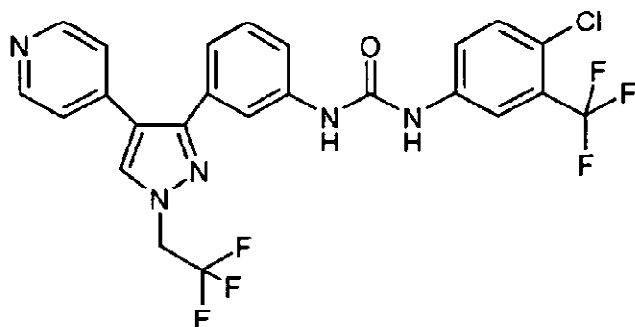
HPLC (254 nm): R_f: 6,66 min.

- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,01 (dt, J = 1,3, 7,6 Hz, 1H), 4,75-4,99 (m, 2H), 4,32-4,61 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₁₈ClF₄N₅O [M+H]⁺ 504,1209, funnet 504,1195.
- 15

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[4-pyridin-4-yl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}urea

- 20 **[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 1; R₁ = CF₃; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetyl-1-fenyl]**

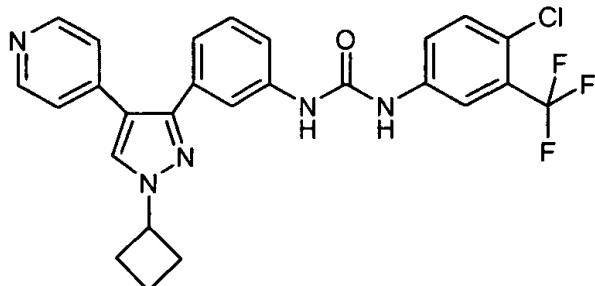


HPLC (254 nm): R_f: 7,06 min.

- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48-8,56 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 5,18-5,32 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₁₆ClF₆N₅O [M+H]⁺ 540,1021, funnet 540,101.
- 25

1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(1-syklobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = syklobutyl; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetyl-1-fenyl]



5

HPLC (254 nm): R_f: 7,31 min.

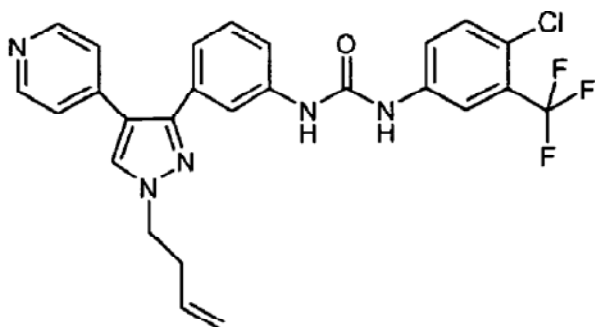
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,01 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 4,91 (quin, J = 8,4 Hz, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₆H₂₁ClF₃N₅O [M+H]⁺ 512,146, funnet 512,1453.

10

1-[3-(1-But-3-enyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)urea

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 2; R₁ = vinyl; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]

15



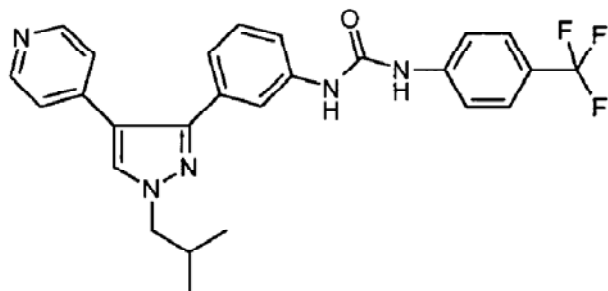
HPLC (254 nm): R_f: 7,14 min.

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (br. s., 2H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,56 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,27 (br. s., 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 5,79-5,93 (m, J=17,1, 10,3, 6,7, 6,7 Hz, 1H), 5,11-5,19 (m, J=17,3, 1,7, 1,7, 1,5 Hz, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,26 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₆H₂₁ClF₃N₅O [M+H]⁺ 512,146, funnet 512,1453.

20

Eksempel 10**1-[3-(1-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)-urea (Forbindelse 50)**

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 1 ; R₁ = i-propyl; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]



Til 1-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea (fremstilt som beskrevet i Eksempel 6) (100 mg, 0,24 mmol) i N,N-dimetylformamid (1 mL) ble det tilsatt 1-jod-2-metyl-propan (54 µL, 0,47 mmol) og cesiumkarbonat (152 mg, 0,47 mmol). Reaksjonen ble rørt ved 50 °C i tre timer deretter helt i vann og ekstrahert med etylacetat (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)løsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og konsentrert. De to regioisomerene av pyrazolen ble isolert ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/etanol 98:2).

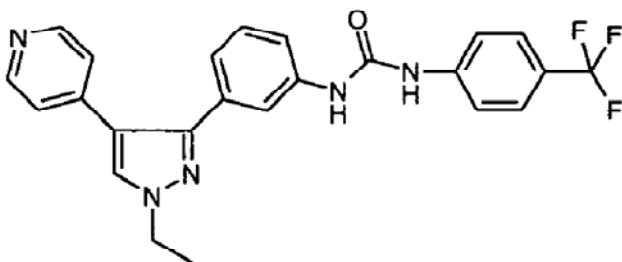
HPLC (254 nm): R_f: 6,14 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,20 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₆H₂₄F₃N₅O [M+H]⁺ 480,2006, funnet 480,2007.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

1-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylfenyl)urea (Forbindelse 10)

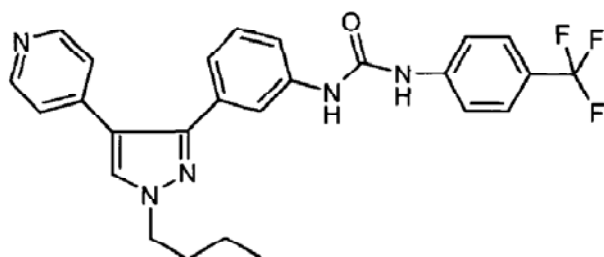
[(1)E, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 2; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 5,56 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452,1693, funnet 452,1704.

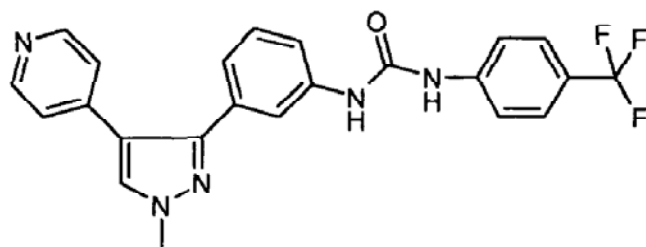
1-[3-(1-Butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)-urea (Forbindelse nr. 49)
 [(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 4; Y = H; R7 = 4-trifluormetylphenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 5,56 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,34 (dq, J = 7,4, 14,9 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,2006, funnet 480,199.

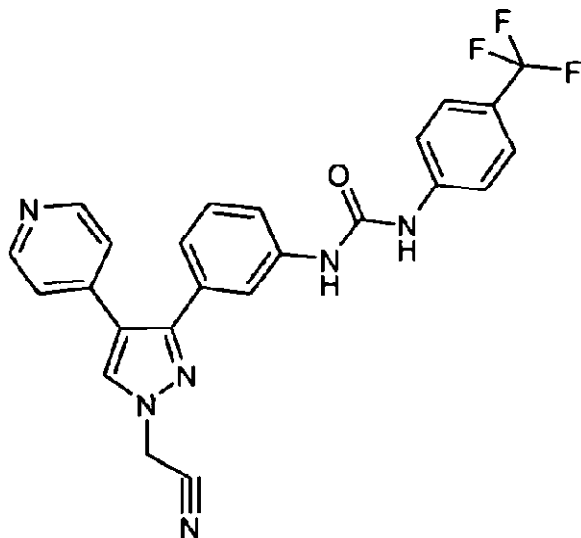
1-[3-(1-Metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylphenyl)-urea (Forbindelse nr. 48)
 [(1)E, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 1 ; Y = H; R7 = 4-trifluormetylphenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 5,15 min.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 3,90-3,96 (m, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,1536, funnet 438,155.

1-[3-(1-Cyanomethyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)urea (Forbindelse nr. **11**)
 [(I)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 1 ; R₁ = cyano; Y = H; R₇ = 4-trifluormethylphenyl]



5

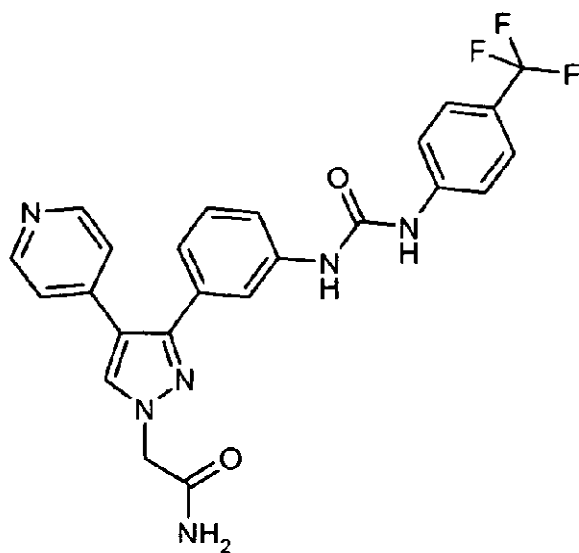
HPLC (254 nm): R_f: 6,3 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,59-7,69 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), , 5,61 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₁₇F₃N₆O [M+H]⁺ 463,1489, funnet 463,1497.

10

2-(4-Pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormethylphenyl)ureido]phenyl}pyrazol-1-yl)-acetamid

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = aminokarbonylmetyl; Y = H; R₇ = 4-trifluormethylphenyl]



5

HPLC (254 nm): R_f: 5,58 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,04 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35-8,54 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H).

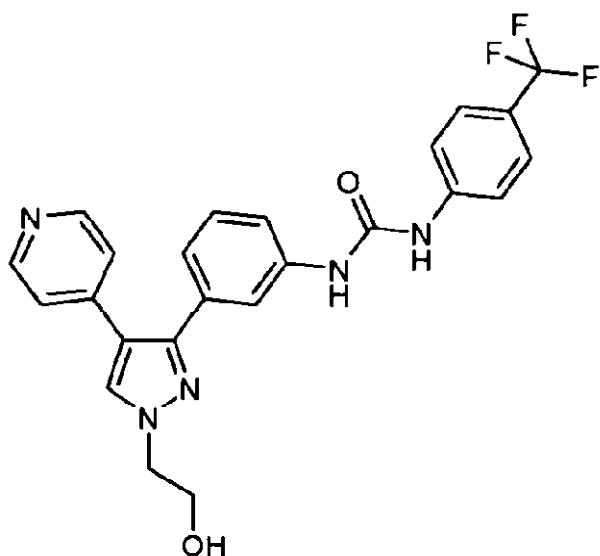
10 HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₁₉F₃N₆O₂ [M+H]⁺ 481,1595, funnet 481,1596.

Eksempel 11

1-{3-[1-(2-Hydroksyetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylfenyl)urea (Forbindelse 14)

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 2; R₁ = hydroksy; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]

5



Forbindelsen over ble fremstilt som beskrevet i Eksempel 10 ved å bruke 2-(2-brom-etoksy)tetrahydro-pyran som alkyleringsmiddel. Beskyttelsesgruppen ble så fjernet som beskrevet under.

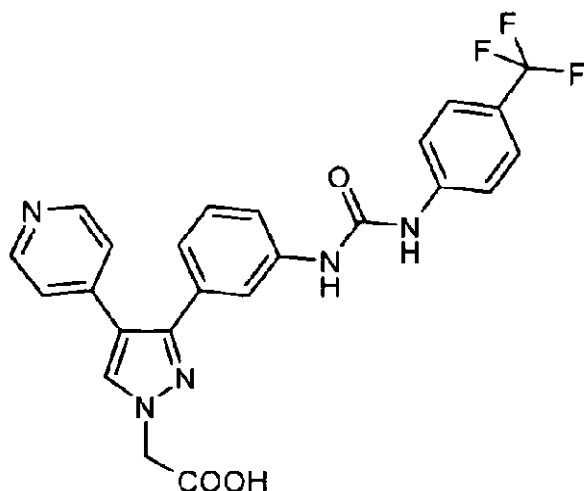
- 10 Til 1-(3-{4-pyridin-4-yl-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etyl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-(4-trifluormetylfenyl)urea (50 mg, 0,09 mmol) i metylenklorid (1 mL) ble p-toluensulfonsyre (PTSA) (25,8 mg, 0,13 mmol) tilsatt, reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i to dager. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og produktet ble isolert ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/metanol 93:7).

- 15 HPLC (254 nm): R_f: 5,8 min.
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,59-7,68 (m, 5H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,25 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₂₀F₃N₅O₂ [M+H]⁺ 468,1642, funnet 468,1624.

Eksempel 12

**(4-Pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-yl)-
eddiksyre**

**[(1)E, X = CH; R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 1; R1 = karboksyl; Y = H; R7 = 4-
trifluormetylphenyl]**



Forbindelsen over ble fremstilt som beskrevet i Eksempel 10 ved å bruke bromeddiksyre etylester som alkyleringsmiddel. Esteren ble så hydrolysert som beskrevet under.

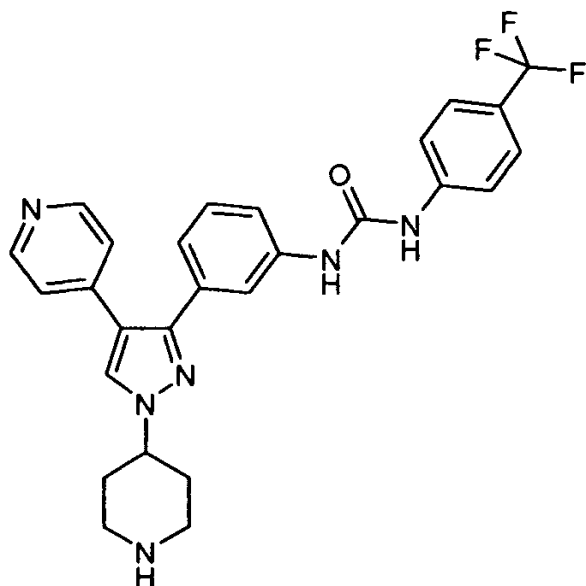
Til (4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-yl)eddiksyre etylester i tetrahydrofuran (2 mL) og vann (0,5 mL) ble litiumhydroksid (7,2 mg, 0,17 mmol) tilsatt og reaksjonen ble rørt ved romtemperatur over natten. Etylacetat (50 mL) og 5% kaliumhydrogenkarbonat-løsning (20 mL) ble så tilsatt. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi det ønskede produktet.

HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,24 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 5,09 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₁₈F₃N₅O₃ [M+H]⁺ 482,1435, funnet 482,1445.

Eksempel 13

1-[3-(1-Piperidin-4-yl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea (Forbindelse 15)

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = piperidin-4-yl; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]



Fremgangsmåte A, Trinn h: 4-[3-(3-Nitro-fenyl)-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester

Til en suspensjon av 4-[3-(3-nitro-fenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin (200 mg, 0,750 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (3 mL) ved 0 °C ble trifenylfosfin (293 mg, 1,12 mmol, 1,5 ekv), 4-hydroksy-piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester (150 mg, 0,750 mmol, 1 ekv) og DEAD (176 µL, 1,12 mmol, 1,5 ekv) tilsatt. Reaksjonen ble latt varme til romtemperatur og rørt under nitrogenatmosfære over natten. Det regioisomere mengdeforholdet var 1:4 ved 254 nm i favør av det N1-alkylerte produktet. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/etanol 97:3) for å gi 950 mg med hovedregioisomer forurenset med trifenylfosfinoksid.

Fremgangsmåte G, Trinn a: Syntese av 4-[3-(3-Aminofenyl)-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl]piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester

Til urensset 4-[3-(3-nitro-fenyl)-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl]piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester (0,75 mmol) i metanol (20 mL) ble Pd/C 10% (190 mg) tilsatt. Reaksjonen ble rørt under hydrogenatmosfære (45 psi) ved romtemperatur i seks timer. Suspensjonen ble filtrert for å fjerne katalysatoren, og deretter konsentrert for å gi råproduktet som ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

Trinn e: 1-[3-(1-piperidin-4-yl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea

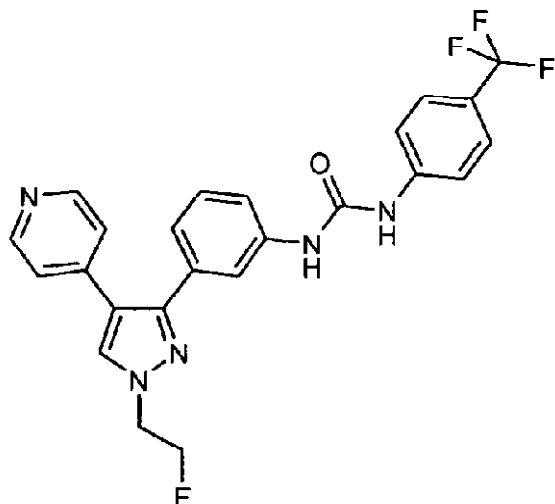
- Til 4-[3-(3-aminofenyl)-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl]piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester (0,75 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (5 mL) ble 4-trifluormetylfenylisocyanat (104 µL, 0,75 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonen ble latt varme til romtemperatur og den ble rørt under nitrogenatmosfære over natten. Råproduktet ble rensed ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/ metanol 93:7) for å gi 4-(4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-yl)piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester.
- 10 Til 4-(4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-yl)piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester (100 mg, 0,16 mmol) i dioksan (2 mL) ble HCl 4M i dioksan (1 mL, 3,30 mmol) tilsatt. Etter en time ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (50 mL) og vasket med mettet NaHCO₃ løsning (3 x 50 mL) og mettet NaCl(aq)løsning (1 x 50 mL). Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og løsemiddelet ble
- 15 dampet inn under redusert trykk. Det avbeskyttede urea ble isolert ved omvendt-fase kromatografi.

HPLC (254 nm): Rt: 5,08 min.

- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,08 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,30 (br. s., 2H), 8,28 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 6,90-6,95 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₇H₂₆F₃N₆O [M+H]⁺ 507,2115, funnet 507,2108.
- 20

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

1-{3-[1-(2-Fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylfenyl)urea (Forbindelse13)
 [(1)E, X = CH; R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 2; R1 = F; Y = H; R7 = 4-trifluormetylfenyl]



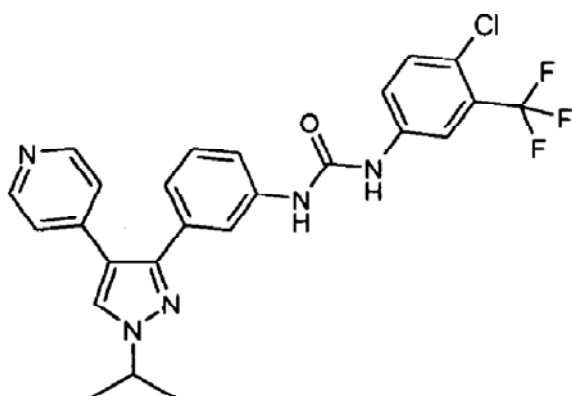
5

HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,04 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 4H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,79-4,95 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 2H).

10 HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₂₀F₄N₅O [M+H]⁺ 470,1599, funnet 470,1595.

1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(1-isopropyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea
 [(1)E, X = CH; R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R1 = i-propyl; Y = H; R7 = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]



15

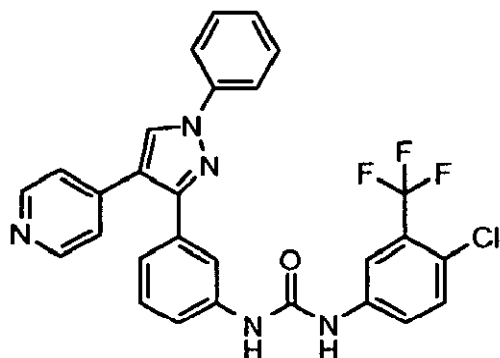
HPLC (254 nm): Rt: 7,11 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,26-7,34

(m, 3H), 7,01 (dt, $J = 1,1, 7,7$ Hz, 1H), 4,55-4,62 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)
 HRMS (ESI) beregnet: for $C_{25}H_{22}ClF_3N_5O$ $[M+H]^+$ 500,1460, funnet 500,1465.

Eksempel 14

1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(1-fenyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]urea
 [(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = fenyl; Y = H; R₇ = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]



Fremgangsmåte A, Trinn g: 4-[3-(3-nitro-fenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

- 10 3-Dimetylamino-1-(3-nitro-fenyl)-2-pyridin-4-yl-propenon (150 mg, 0,505 mmol) ble løst i tørr THF (2 mL) under nitrogenatmosfære. Fenylhydrazin (0,2 mL, 2,02 mmol, 4 ekv) ble tilsatt og blandingen ble varmet til 70 °C og rørt ved denne temperaturen i 1,5 timer. Blandingen ble konsentrert til tørrhet. En 77:23 blanding (A% at 254 nm) av to regioisomere ble oppnådd i favør av 4-[5-(3-nitro-fenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin
- 15 (regiokjemi bestemt på slutten av syntesen). Råproduktet ble rensert ved omvendt-fase kromatografi for å gi 100 mg (58% utbytte) fenylpyrazol fortsatt som regioisomer blanding.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 3-(1-fenyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin

- 20 Nitro-derivatet (100 mg, 0,292 mmol) ble suspendert i en 5:1 dioksan/vann blanding (2 mL). Sink-pulver (77 mg, 1,18 mmol, 4 ekv) ble tilsatt, fulgt av ammoniumklorid (157 mg, 2,94 mmol, 10 ekv) og blandingen ble varmet ved 100 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med vann og etylacetat, pH ble justert til 8 med $NaHCO_3$ og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert til tørrhet for å få 65 mg (66% utbytte) med urensset
- 25 produkt. Regioisomert mengdeforhold er 86:14 ved HPLC (254 nm) og 2:1 ved 1H -NMR i favør av 3-(2-fenyl-4-pyridin-4-yl-2H-pyrazol-3-yl)fenylamin.

Trinn e: 1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-[3-(1-fenyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea

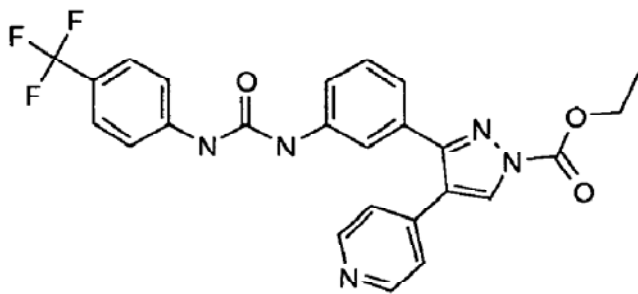
3-(1-Fenyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (som regioisomer blanding) ble løst i tørr diklormetan (1 mL) under nitrogenatmosfære, 4-klor-3-trifluormetylphenylisocyanat (61 mg, 0,275 mmol, 1,4 ekv) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningen ble konsentrert til tørrhet og renses ved kromatografi på silikagel (SP1, gradient n-heksan/etylacetat 1:1 til ren etylacetat). To mengder med fraksjoner inneholdende de to separerte regioisomere ble oppnådd, sammen med noen blandede fraksjoner (totalt utbytte 78%). 55 mg med 1-(4-Klor-3-trifluormetylphenyl)-3-[3-(2-fenyl-4-pyridin-4-yl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea ble oppnådd som fargeløs olje.

HPLC (254 nm): Rt: 7,68 min.
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,14 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,12 (dt, J = 1,1, 7,7 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₈H₂₀ClF₃N₅O [M+H]⁺ 534,1303, funnet 534,1305.

Eksempel 15

4-Pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-karboksylysyre etylester (Forbindelse 47)

[(1)E, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = etoksykarbonyl; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylphenyl]



Til en suspensjon av 1-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea (100 mg, 0,236 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 6) i THF (10 mL) ble DIPEA (61 mg, 81 µL, 0,427 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt i 5 minutter før tilsetning av etylkloroformat (31 mg, 27 µL, 0,283 mmol). Etter 2 timer ble blandingen dampet inn til tørrhet, tatt opp med etylacetat og vasket tre ganger med vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, dampet inn til tørrhet og trituret med diisopropyleter for å gi 4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-karboksylysyre etylester (90 mg, 77%).

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50-8,57 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 5H), 7,56 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,01 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,1591, funnet 496,1587.

5 **Fremstilling av -(4-pridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril [(N)A, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; G = CN]**

Fremgangsmåte A, Trinn a: [(3-cyano-fenyl-hydroksy-metyl]fosfonsyre dimetylester

10 En blanding av 3-formylbenzonitril (10 g, 76,26 mmol), trietylamin (9,26 g, 91,05 mmol) og dimetyl-fosfitt (10,91 g, 99,14 mmol) ble rørt i etylacetat ved romtemperatur i 2 timer. Løsemiddelet ble dampet inn og residuet ble løst i etylacetat (50 ml), vasket med en mettet ammoniumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket (Na_2SO_4) og filtratet ble dampet inn for å gi råproduktet [(3-cyanofenyl-hydroksymetyl]fosfonsyre dimetylester som et gult fast stoff (13,60 g, 56,43 mmol, 74%).

15 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,81 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 1,8, 7,8 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 5,9, 14,4 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 5,9, 13,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 3,62 (d, J = 10,2 Hz, 3H). MS ESI ($\text{M}+\text{H}$) beregnet: 242,0577; funnet: 242,0576 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{P}$).

20 **Trinn b: [(3-cyano-fenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)metyl]fosfonsyre dimetylester**

25 3,4-Dihydro-2H-pyran (10,83 g, 128,70 mmol) og p-toluensulfonsyre (0,34 g, 1,75 mmol) ble tilsatt til en løsning av p-cyanofenyl-hydroksy-metyl-j-fosfonsyre dimetylester (14,10 g, 58,50 mmol) i tørr toluen (195 ml) og reaksjonsblandingen ble rørt under nitrogenatmosfære at 50 °C i 3h. Løsemiddelet ble så fjernet under vakuum og residuet ble tatt opp med etylacetat (100 ml). Den organiske fasen ble vasket med en mettet NaHCO_3 løsning (1 x 100ml), mettet $\text{NaCl}(\text{aq})$ løsning (1 x 100ml) og tørket over Na_2SO_4 . Filtratet ble dampet inn til tørrhet for å gi råproduktet [(3-cyano-fenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)metyl]fosfonsyre dimetylester som a yellow olje (19 g, 58,46 mmol, 100%).

30 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,85-7,74 (m, 3H), 7,63-7,58 (m, 1H), 5,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 6,0, 11,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,64 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,64 (td, J = 7,6, 10,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,87-1,31 (m, 6H). MS ESI ($\text{M}+\text{H}$) beregnet: 326,1152; funnet: 326,1158 ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$).

Trinn c: 3-[(E)-2-pyridin-4-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)vinyl]benzonitril

Natriumhydrid (2,28 g, 94,98 mmol) ble tilsatt til en løsning av [(3-cyano-fenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-metyl]fosfonsyre dimetylester (20,58 g, 63,3 mmol) i tørr THF og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 15'. Pyridin-4-carbaldehyd (6,78 g, 63,3 mmol) ble så tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved 50 °C i 3h under nitrogenatmosfære. For å fullføre reaksjonen var det nødvendig å tilføre ytterligere pyridin-4-carbaldehyd (0,68 g, 6,33 mmol). Destillert vann (40 ml) ble langsomt helt i reaksjonsblandingen og løsemiddelet (THF) ble fjernet under redusert trykk. Det vandige sjikt ble ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml) og DCM (1 x 100ml), og de organiske faser ble tørket over Na₂SO₄. Filtratet ble dampet inn til tørrhet for å gi råproduktet 3-[(E)-2-Pyridin-4-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)vinyl]benzonitril som en brun olje (19,0 g, 62,10 mmol, 98%).

MS ESI (M+H) beregnet: 307,1441; funnet: 307,1436 (C₁₉H₁₈N₂O₂).

Trinn d: 3-(pyridin-4-yl-acetyl)benzonitril

3-[(E)-2-Pyridin-4-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)vinyl]benzonitril (19,0 g, 62,1 mmol) ble løst opp i metanol (0,4 ml), og en løsning av HCl 1N (0,04 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 50 °C i 1 h. Ved fullført reaksjon ble løsemiddelet dampet inn og det ble tilsatt en mettet NaHCO₃-løsning dråpevis til det gjenværende vandige sjikt, hvilket førte til felning av 3-(pyridin-4-yl-acetyl)benzonitril (4) som et gult fast stoff (9,65 g, 43,4 mmol, 70%).

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 8,49-8,57 (m, 3H), 8,32 (dt, J = 1,2, 8,6 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J = 1,2, 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,5, 15,6 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 4,57 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 223,0866; funnet 223,0864 (C₁₄H₁₀N₂O).

Trinn f: 3-((E)-3-dimetylamino-2-pyridin-4-yl-acryloyl)benzonitril

3-(Pyridin-4-yl-acetyl)benzonitril (4,91 g, 22.1 mmol) ble løst opp i tørr toluen (0,2 ml) og dimetoksymetyldimetylamin (10,6 g, 88,5 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 80 °C i 2 h under nitrogenatmosfære. Løsemiddelet ble fjernet under vakuum og urensset 3-((E)-3-dimetylamino-2-pyridin-4-yl-acryloyl)benzonitril ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

Trinn g: 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril

En 1 M løsning av hydrazin i THF (0,090 ml, 88,5 mmol) ble tilsatt til 3-((E)-3-dimetylamino-2-pyridin-4-yl-acryloyl)benzonitril (6,13 g, 22,1 mmol) og blandingen ble

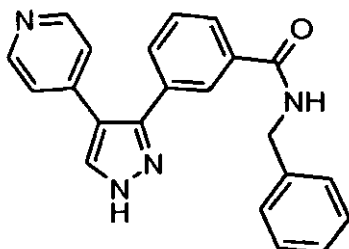
rørt ved 60 °C i 1 h. Produktet 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (4,89 g, 19,8 mmol, 90%) ble isolert som et hvitt fast stoff ved filtrering fra reaksjonsblandingen.

HPLC (254 nm): R_f : 3,50 min
 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,48 (br. s., 1H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 247,0978; funnet: 247,0973 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$).

Eksempel 16

N-Benzyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid [(I)K, X = CH;

R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = benzyl]



Fremgangsmåte I, Trinn a: 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzoesyre hydroklorid

En løsning av 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (1,2 g, 4,87 mmol) i 3M HCl (24 ml) ble varmet til 150 °C i 30 minutter i en mikrobølgebeholder. Produktet 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzoesyre hydroklorid ble isolert som et hvitt fast stoff ved filtrering fra reaksjonsblandingen (1,03 g, 4,3 mmol, 89%). HPLC (254 nm): R_f : 3,18 min
 ^1H -NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,13 (br.s., 1H), 8,68 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,50 (br. s., 1H), 8,10-8,00 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 266,0924; funnet: 266,0927 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$).

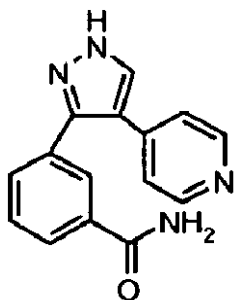
Trinn b: N-benzyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

En løsning av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydroklorid (0,029 g, 0,15 mmol, 1,5 ekv) i tørr DCM (1 ml.) og en løsning av 1-hydroksybenzotriazol (0,020 g, 0,15 mmol, 1,5 ekv) og DIPEA (0,064 g, 0,50 mmol, 5 ekv) i tørr DMF (0,1 mL) ble tilsatt til 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzoesyrehydroklorid (0,030 g, 0,10 mmol, 1 ekv) i tørr DMF (0,200 ml). Benzylamin (2 ekv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som ble rørt ved romtemperatur i 24 h. Destillert vann (1,5 mL) ble helt i suspensjonen, som ble rørt i 1h ved romtemperatur, og den organiske fasen ble separert ved filtrering gjennom en Alltech Separator Tube. Løsemiddelet ble dampet inn og reversfase-rensing av råproduktet ga sluttproduktet som et fast stoff.

HPLC (254 nm): R_f : 4,88 min $^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,3 (br.s., 1H), 9,08 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,06-7,85 (m, 2H), 7,65-7,44 (m, 2H), 7,39-7,18 (m, 7H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 2H). MS ESI ($\text{M}+\text{H}$) beregnet: 355,1554; funnet: 355,1568 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$).

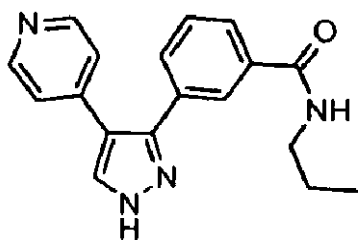
5 Ved å gå frem på en tilsvarende måte fremstilte man de følgende amider:

3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6,R7 = H; m = 0; Y = H]



10 HPLC (254 nm): R_f : 3,42 min
 $^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,36 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,0-7,84 (m, 2H), 7,66-7,42 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 2H). MS ESI ($\text{M}+\text{H}$) beregnet: 265,1084; funnet: 265,1080 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$)

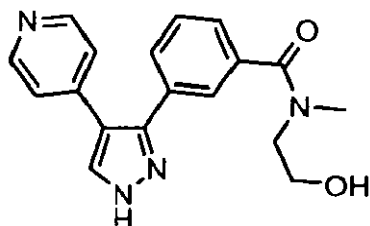
N-Propyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = propyl]



15 HPLC (254 nm): R_f : 4,29 min
 $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,3 (br.s., 1H), 8,53-8,46 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2H), 8,28 (br.s., 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,50- 7,30 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS ESI ($\text{M}+\text{H}$)
 20 beregnet: 307,1554; funnet: 307,1555 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$).

N-(2-Hydroksyetyl)N-metyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

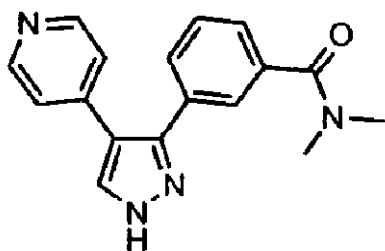
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7 = 2-hydroksyetyl; Y= metyl]

HPLC (254 nm): R_f: 3,51 min

5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,35 (br.s. 1H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 (br.s., 1H), 7,57-7,35 (m, 4H), 7,26 (br. s., 2H), 4,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,65- 3,40 (m, 4H), 2,93 (m, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 323,1503; funnet: 323,1515 (C₁₈H₁₈N₄O₂).

N,N-Dimetyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7,Y = metyl]



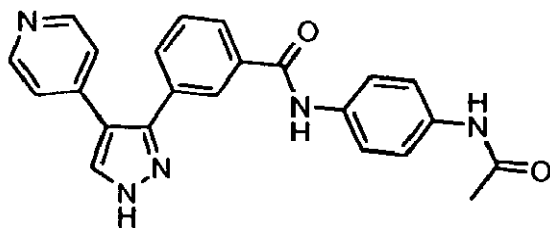
10

HPLC (254 nm): R_f: 3,87 min

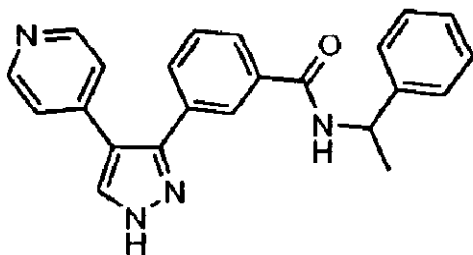
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,35 (br.s. 1H), 8,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,25 (br.s., 1H), 7,57-7,44 (m, 4H), 7,30- 7,23 (m, 2H), 2,96 (br.s. 3H), 2,87 (br.s., 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 293,1397; funnet: 293,1387 (C₁₇H₁₆N₄O).

N-(4-Acetylaminofenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

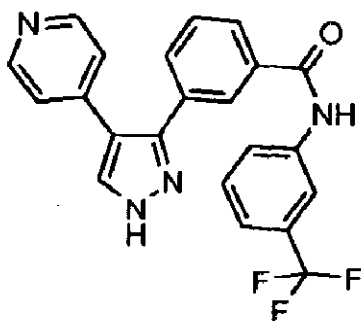
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-acetylaminofenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,24 min

20 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 (br.s., 1H), 10,23 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,31 (br.s., 1H), 8,10-7,92 (m, 2H), 7,69- 7,48 (m, 6H), 7,30 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 398,1612; funnet: 398,1617 (C₂₃H₁₉N₅O₂).

N-(1-Fenyletyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 1-fenyletyl]HPLC (254 nm): R_f: 5,13 min

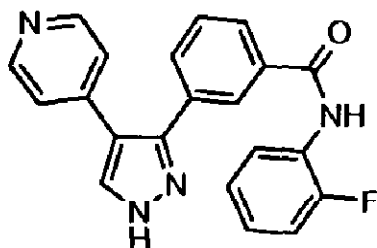
- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (br.s, 1H), 8,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,28 (br.s, 1H), 8,00-7,21 (m, 11 H), 5,16 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 369,1710; funnet 369,1724 (C₂₃H₂₀N₄O).

3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-(3-trifluormetylfenyl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 3-trifluormetylfenyl]

10

HPLC (254 nm): R_f: 5,89 min

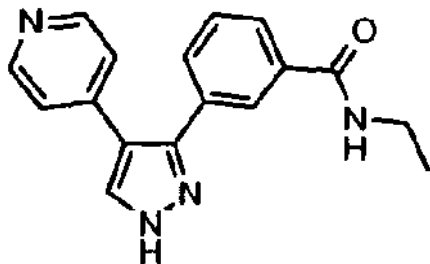
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 (br.s, 1H), 10,59 (br.s, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,29 (br.s, 1H), 8,00-7,45 (m, 8H), 7,30-7,23 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 409,1271; funnet: 409,1282 (C₂₂H₁₅F₃N₄O).

N-(2-fluorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 2-fluorfenyl]HPLC (254 nm): R_f: 5,00 min

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,34 (br.s, 1H), 10,18 (br.s, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,17 (br.s, 1H), 8,12 (br.s, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,31- 7,19 (m, 5H). MS ESI (M+H) beregnet: 359,1303; funnet: 359,1308 (C₂₁H₁₅FN₄O).

N-Etyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

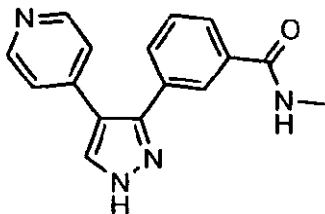
5 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = etyl]



HPLC (254 nm): R_f: 3,96 min

10 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,34 (s, 1H), 8,51 (br.s, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (br.s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 293,1397; funnet: 293,1392 (C₁₇H₁₆N₄O)

N-Metyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = metyl]



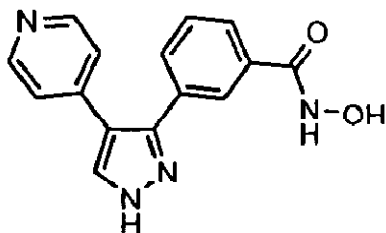
15

HPLC (254 nm): R_f: 3,62 min

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,36 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (br.s. 1H), 7,86-7,81 (br.s, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 2,78 (m, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 279,1241; funnet: 279,1241 (C₁₆H₁₄N₄O)

N-Hydroksy-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = hydroksy]

HPLC (254 nm): R_f: 3,33 min

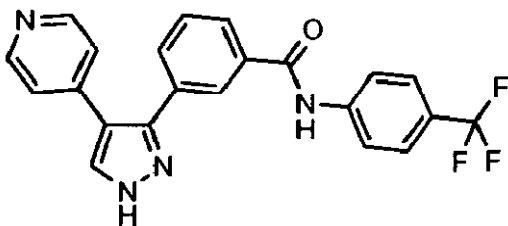
5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,37 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10- 7,45 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 281,1033; funnet: 281,1022 (C₁₅H₁₂N₄O₂)

3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-(4-trifluormetylfenyl)benzamid

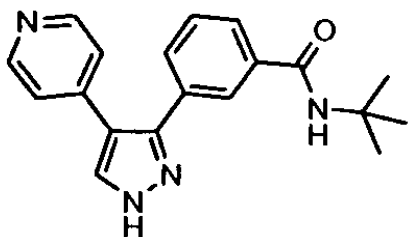
(Forbindelse

46)

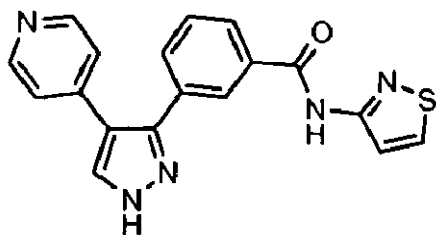
10 [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluormetylfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 5,95 minMS ESI (M+H) beregnet: 409,1271; funnet: 409,1281 (C₂₂H₁₅F₃N₄O).**N-tert-Butyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid**

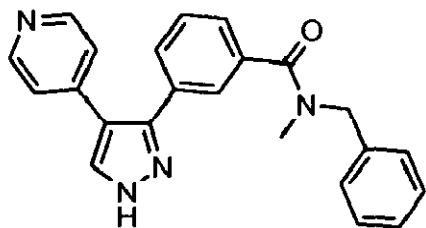
15 [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = tert-butyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,82 min

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,33 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,03-7,39 (m, 5H), 7,19-7,19 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). MS ESI (M+H) beregnet: 321,1710;
20 funnet: 321,1716 (C₁₉H₂₀N₄O)

N-Isotiazol-3-yl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = isotiazol-3-yl]HPLC (254 nm): R_f: 4,58 min

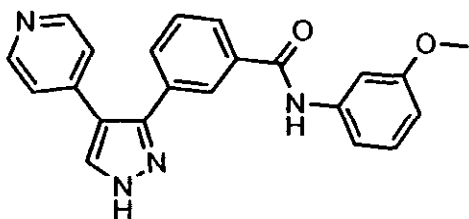
5 ¹HNMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,45 (s, 1H), 8,52-8,44 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,02-7,56 (m, 5H), 7,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,24 (d, J = 3,4 Hz, 1H). MS ESI (M+H) beregnet: 348,0914; funnet: 348,0915 (C₁₈H₁₃N₅OS)

N-Benzyl-N-metyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = benzyl, Y = metyl]

10

HPLC (254 nm): R_f: 5,01 min

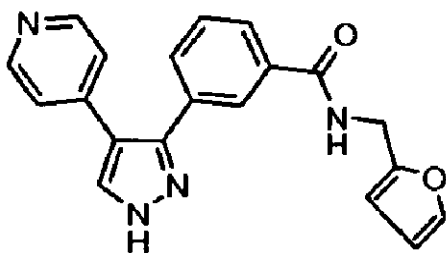
¹HNMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,39 (s, 1H), 8,55-8,40 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,66-7,04 (m, 11 H), 4,65 (br.s, 2H), 2,79 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 369,1710; funnet: 369,1714 (C₂₃H₂₀N₄O)

N-(3-Metoksyfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 3-metoksyfenyl]HPLC (254 nm): R_f: 5,12 min

20 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,39 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,02-7,18 (m, 9H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 371,1503; funnet: 371,1513 (C₂₂H₁₈N₄O₂)

N-Furan-2-ylmetyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

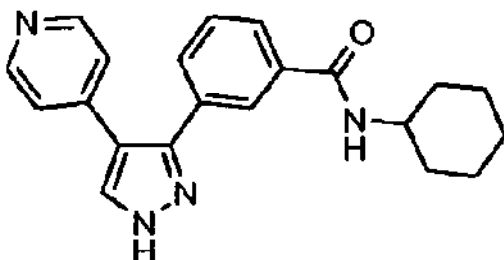
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = furan-2-yl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,53 min

5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (s, 1H), 9,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,07-7,43 (m, 5H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,40-6,38 (m, 1H), 6,28-6,21 (m, 1H), 4,45 (d, J = 4,9 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 345,1346; funnet: 345,1351 (C₂₀H₁₆N₄O₂)

N-Sykloheksyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

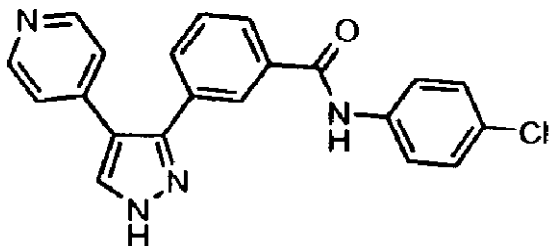
10 [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = sykloheksyl]

HPLC (254 nm): R_f: 5,10 min

15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,35 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 2H), 8,30-8,18 (m, 2H), 7,98 (br.s, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,61-7,37 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 1,94-1,00 (m, 10 H). MS ESI (M+H) beregnet: 347,1867; funnet: 347,1874 (C₂₁H₂₂N₄O)

N-(4-Klorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid (Forbindelse3)

[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-klorfenyl]

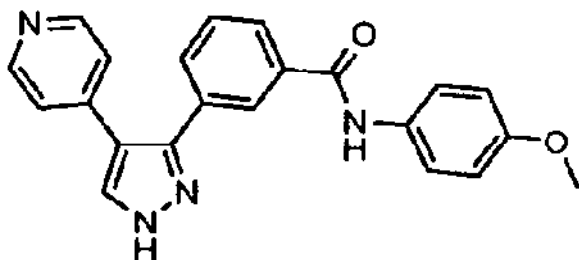


HPLC (254 nm): R_f : 5,60 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,40 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10- 7,94 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 375,1007; funnet: 375,1020 (C₂₁H₁₅ClN₄O)

N-(4-Metoksyfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 4-metoksyfenyl]

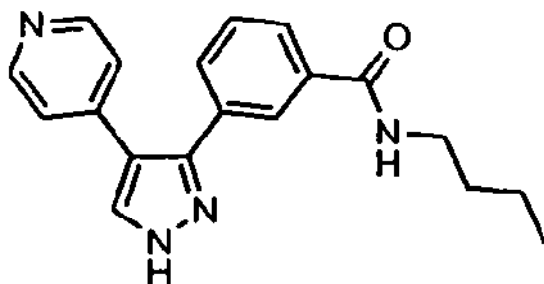


HPLC (254 nm): R_f : 4,97 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,43 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 2H), 8,23 (br. s., 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 2H), 3,75 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 371,1503; funnet: 371,1512 (C₂₂H₁₈N₄O₂).

N-Butyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

15 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = butyl]

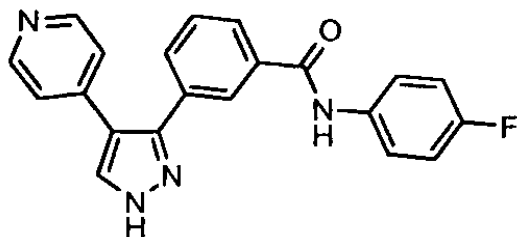


HPLC (254 nm): R_f : 4,73 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,43 (s, 1H), 8,47 (br. s., 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,7 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 321,1710; funnet: 321,1709 (C₁₉H₂₀N₄O).

N-(4-Fluorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

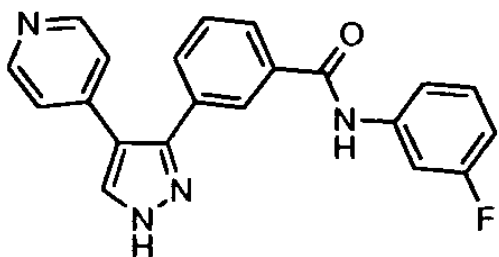
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fluorfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 5,17 min

5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,40 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13-7,92 (m, 2H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 359,1303; funnet: 359,1305 (C₂₁H₁₅FN₄O)

N-(4-Fluorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

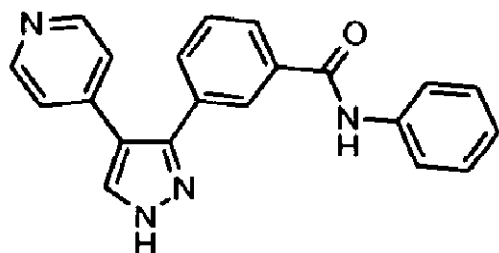
10 [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fluorfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 5,31 min

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,11- 7,92 (m, 2H), 7,74 (dt, J = 2,3, 11,8 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 3H), 7,39 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 1H). MS ESI (M+H) beregnet: 359,1303; funnet: 359,1311 (C₂₁H₁₅FN₄O)

N-Fenyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = fenyl]

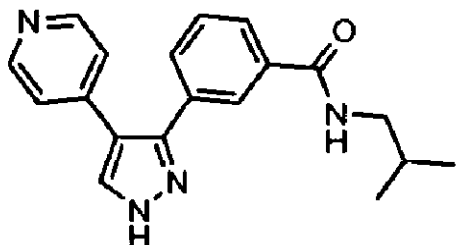
20 HPLC (254 nm): R_f: 5,03 min

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,40 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H),

8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08-7,92 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,29 (br. s., 2H), 7,15-7,07 (m, 1H). MS ESI (M+H) beregnet: 341,1397; funnet: 341,1399 (C₂₁H₁₆N₄O).

N-Isobutyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

5 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = i-butyl]

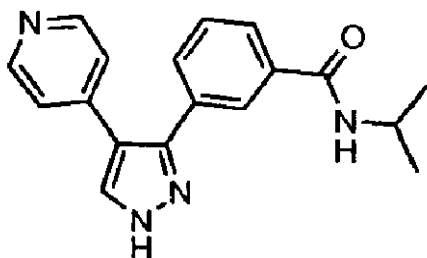


HPLC (254 nm): R_f: 4,67 min

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (s, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 8,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,83 (dt, J = 6,8, 13,4 Hz, 1H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS ESI (M+H) beregnet: 321,1710; funnet: 321,1707 (C₁₉H₂₀N₄O)

N-Isopropyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

15 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = i-propyl]

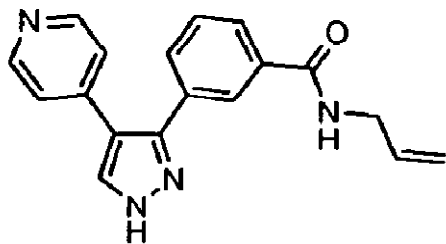


15 HPLC (254 nm): R_f: 4,32 min

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 1 H), 7,95-7,81 (m, 1H), 7,60 -7,40 (m, 2H), 7,29-7,24 (br.s. 2H), 4,04-4,16 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS ESI (M+H) beregnet: 307,1554; funnet: 307,1543 (C₁₈H₁₈N₄O)

N-Allyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

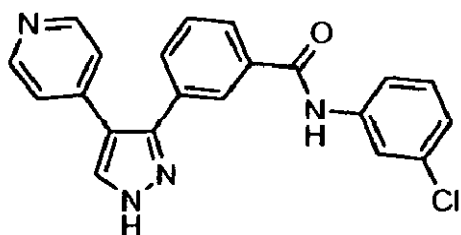
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = allyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,18 min

5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (s, 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,62-7,41 (m, 2H), 7,28-7,20 (br. s., 2H), 5,89 (dddd, J = 5,2, 5,4, 10,3, 17,2 Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 2H), 3,89 (br. s., 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 305,1397; funnet: 305,1383 (C₁₈H₁₆N₄O)

N-(3-Klorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

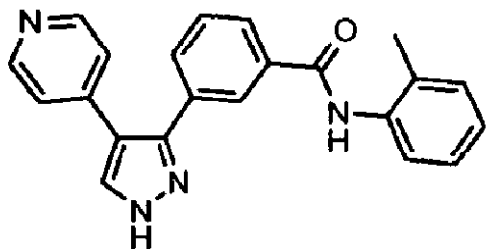
10 [(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-klorfenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 5,62 min

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,36 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,96 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,1, 8,2 Hz, 1H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H). MS ESI (M+H) beregnet: 375,1007; funnet: 375,1007 (C₂₁H₁₅ClN₄O)

3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-o-tolylbenzamid

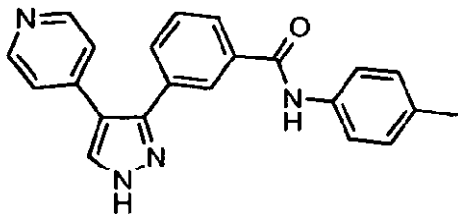
[(I)K, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metylphenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 4,99 min $^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6 δ = 13,36 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,51-8,40 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,08-7,92 (m, 1H), 7,69-7,11 (m, 9H), 2,19 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 355,1554; funnet: 355,1563 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$)

3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-p-tolylbenzamid

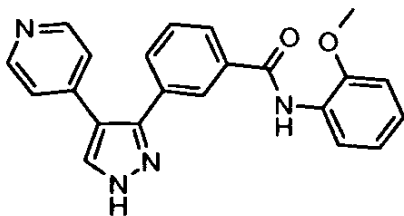
5 **[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 4-metylfenyl]**



HPLC (254 nm): R_f : 5,35 min
 $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 1,4, 4,6 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06-7,92 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,30- 7,23 (br. s., 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 355,1554; funnet: 355,1566 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$)

N-(2-Metoksyfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

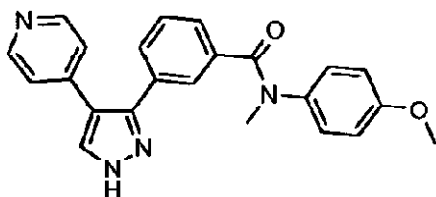
[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 2-metoksyfenyl]



15 HPLC (254 nm): R_f : 5,24 min
 $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,28 (br. s., 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,82 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 371,1503; funnet: 371,1508 ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$)

20 **N-(4-Metoksyfenyl)N-metyl-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid**

[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇ = 4-metoksyfenyl, Y = metyl]

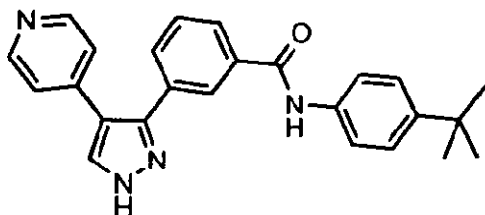


HPLC (254 nm): R_f : 4,85 min

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,35 (br.s., 1H), 7,30-7,17 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,87-6,78 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 385,1659; funnet: 385,1674 (C₂₃H₂₀N₄O₂).

5 **N-(4-tert-Butylfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid (Forbindelse 4)**

[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 4-tert-butylfenyl]

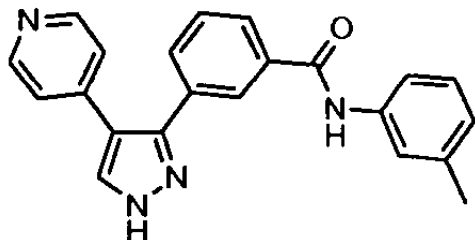


HPLC (254 nm): R_f : 6,27 min

10 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,40 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 2H), 8,29 (br.s., 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07-7,93 (br.s., 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,64-7,41 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H). MS ESI (M+H) beregnet: 397,2023; funnet: 397,2035 (C₂₅H₂₄N₄O)

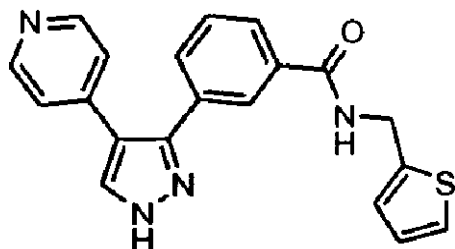
3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-m-tolylbenzamid

15 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 3-metylfenyl]



HPLC (254 nm): R_f : 5,36 min

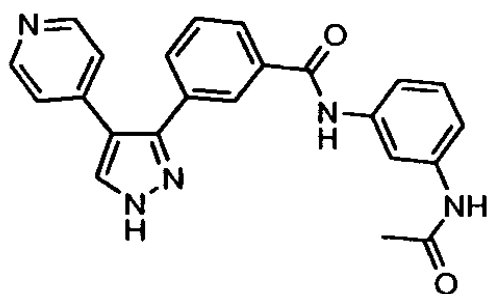
20 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,40 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 355,1554; funnet: 355,1560 (C₂₂H₁₈N₄O).

3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-tiofen-2-ylmetylbenzamid[(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = tiofen-2-ylmetyl]HPLC (254 nm): R_f: 4,76 min

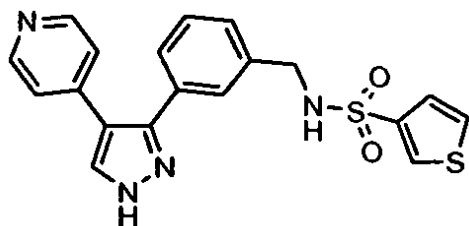
- 5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,37 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (br.s, 1H), 8,11-7,83 (m, 2H), 7,65-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90- 6,98 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 361,1118; funnet: 361,1125 (C₂₀H₁₆N₄O₅)

N-(3-Acetylaminofenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid

- 10 [(I)K, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; Y = H; R₇ = 3-acetylamino]

HPLC (254 nm): R_f: 4,38 min

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,39 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 2H), 8,29 (br.s, 1H), 7,67-7,22 (m, 7H), 7,31-7,22 (m, 3H), 2,05 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 398,1612; funnet: 398,1619 (C₂₃H₁₉N₅O₂).

Eksempel 17**Tiofen-3-sulfonsyre 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamid**[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 3-tiofenyl]

Fremgangsmåte N, Trinn a: 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril

Cesiumkarbonat (8,34 g, 25,6 mmol) og (2-klormetoksyetyl)trimetylsilan (1,71 g, 10,24 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (2,10 g, 8,54 mmol) i tørr DMF (70 ml), og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 24h. Ytterligere tilsetning av (2- klormetoksyetyl)trimetylsilan (0,57 g, 3,41 mmol) var nødvendig for å fullføre reaksjonen; løsemiddelet ble så fjernet under redusert trykk og residuet ble tatt opp med DCM (50 ml). Den organiske fasen ble vasket med en mettet NaHCO₃-løsning (1 x 50 ml) og mettet NaCl(aq)-løsning (1 x 50 ml), og tørket over Na₂SO₄. Filtratet ble dampet inn til tørrhet for å gi en brun olje, som ble rensset ved flash-kromatografi over silikagel, ved å bruke DCM/MeOH/NH₄OH (9,8:0,2:0,1) som eluent, for å gi 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol- 3-yl]benzonitril (2,57 g, 6,82 mmol, 80%).

HPLC (254 nm): R_f: 7,19 min
 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 (m, 2H), 8,44 (br.s., 1H), 7,90- 7,87 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,68 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,01 (s, 9H). MS ESI (M+H) beregnet: 377,1792; funnet: 377,1798 (C₂₁H₂₄N₄OSi).

Fremgangsmåte I, Trinn c: 3-[4-Pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzylamin

Litiumaluminiumhydrid (1 M i THF, 68,2 mmol, 10 ekv) ble tilsatt til en løsning av 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2 trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril (2,57 g, 6,82 mmol) i tørr THF (45,0 mL) under nitrogen og reaksjonsblandingen ble rørt ved reflux i 3 timer. Reaksjonen ble avkjølt i et isbad og destillert vann ble tilsatt dråpevis fulgt av en 1 M NaOH-løsning (7,5 ml). Den organiske fasen ble fjernet under vakuum og DCM ble tilsatt (30 ml) til den vandige fase. Diklormetansjiktet ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning og tørket over Na₂SO₄. Filtratet ble dampet inn til tørrhet for å gi en olje, som ble rensset over silikagel, ved å bruke DCM/MeOH/NH₄OH (9,8:0,2:0,05) som eluent, for å gi 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H- pyrazol-3-yl]benzylamin (1,48 g, 3,90 mmol, 56%).

HPLC (254 nm): R_f: 5,12 min
 35 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,48- 8,46 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,53-7,30 (m, 3H), 7,25-7,14 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 3,73 (br.s, 2H), 3,67 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H). MS ESI (M+H) beregnet: 381,2105; funnet: 381,2122 (C₂₁H₂₈N₄OSi).

3-(1-Metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamin var et viktig biprodukt (20%), som også ble isolert og karakterisert.

3-(1-Metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamin

HPLC (254 nm): R_f: 3,36 min

5 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,42-8,48 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 265,1448; funnet: 265,1450 (C₁₆H₁₆N₄). MS ESI (M+H) beregnet: 265,1448; funnet: 265,1450 (C₁₆H₁₆N₄).

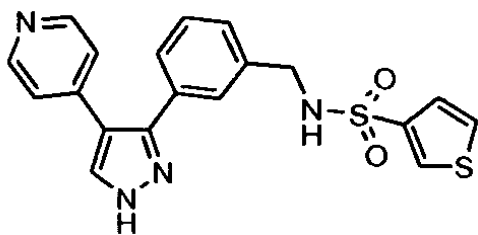
10 Fremgangsmåte I, Trinn d og Fremgangsmåte M, Trinn a: generell fremgangsmåte

Det passende sulfonylchlorid (0,184 mmol, 2 ekv) ble tilsatt til en løsning av 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzylamin (0,035 g, 0,092 mmol) i tørr DCM (1 ml), og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 h. Løsemiddelet ble fjernet i en Genevac Evaporator, hvilket ga det SEM-beskyttede
15 mellomprodukt, which så ble rørt i HCl 4M i dioksan (1 mL) i 24 timer ved romtemperatur. Løsemiddelet ble dampet inn i Genevac og råproduktet ble rensset ved omvendt-fase HPLC, hvilket ga det endelige sulfonylamid. De følgende sulfonamider ble fremstilt ved bruk av denne prosedyre:

Tiofen-3-sulfonsyre

3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamid

20 [(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 3-tiofenyl]

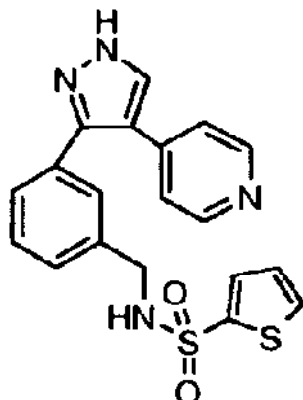


HPLC (254 nm): R_f: 4,81 min

25 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) δ = 8,46-8,34 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (br.s, 1H), 7,61 (dd, J = 3,0, 5,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,01 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 397,0788; funnet: 397,0782 (C₁₉H₁₆N₄O₂S₂).

Tiofen-2-sulfonsyre**3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamid**

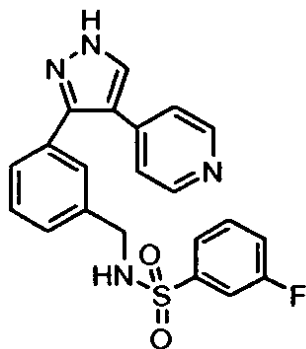
[(I)L, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 2-tiofenyl]

HPLC (254 nm): R_f: 4,89 min

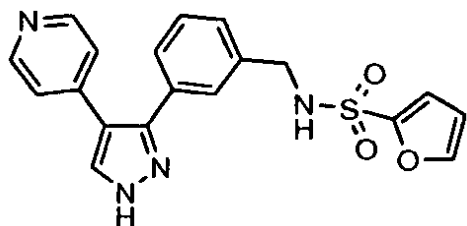
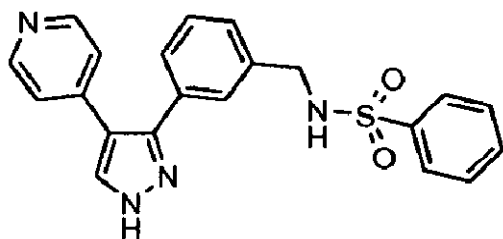
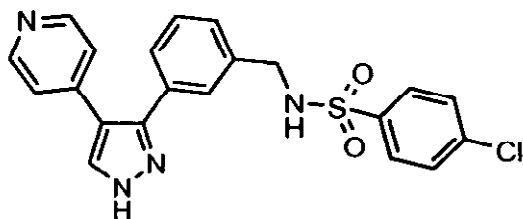
5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,28 (br.s, 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (br.s., 1H), 7,90 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,3, 3,7 Hz, 1H), 7,47-7,19 (m, 6H), 7,15 (dd, J = 3,8, 4,8 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 397,0788; funnet: 397,0795 (C₁₉H₁₆N₄O₂S₂).

3-Fluor-N-**[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzensulfonamid**

10 [(I)L, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-fluorfenyl]

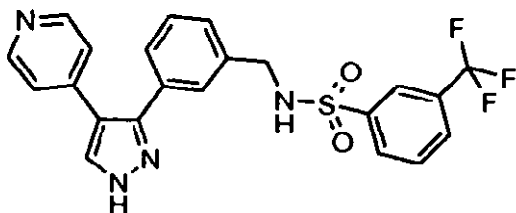
HPLC (254 nm): R_f: 5,15 min.

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,28 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65-7,15 (m, 10 H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 409,1129; funnet: 409,1147 (C₂₁H₁₇FN₄O₂S).

Furan-2-sulfonsyre**3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamid**[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2-furyl]HPLC (254 nm): R_f: 4,72 min5 MS ESI (M+H) beregnet: 381,1016; funnet: 381,1027 (C₁₉H₁₆N₄O₃S).**N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzensulfonamid**[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = fenyl]HPLC (254 nm): R_f: 4,96 min10 MS ESI (M+H) beregnet: 391,1223; funnet: 391,1215 (C₂₁H₁₈N₄O₂S)**4-Klor-N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzensulfonamid**[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-klorfenyl]HPLC (254 nm): R_f: 5,40 min

15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,32 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 2H), 8,13 (br. s., 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 3H), 4,03 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 425,0834; funnet: 425,0853 (C₂₁H₁₇ClN₄O₂S)

N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-3-trifluormethylbenzenesulfonamid
[(I)L, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-trifluormethylfenyl]

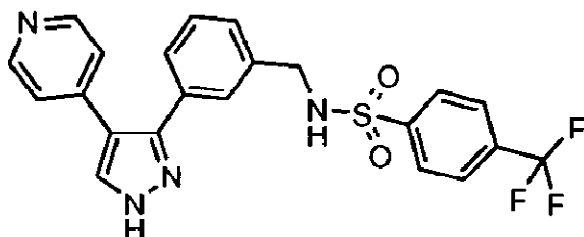


HPLC (254 nm): R_f : 5,63 min

5 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (s, 1H), 8,46-8,41 (m, 2H), 8,40-8,34 (br.s, 1H), 8,12 (br. s., 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 459,1097; funnet: 459,1096 (C₂₂H₁₇F₃N₄O₂S).

N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-4-trifluormethylbenzenesulfonamid
[(I)L, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluormethylfenyl]

10

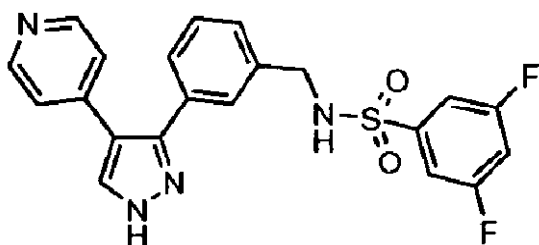


HPLC (254 nm): R_t : 5,70 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 8,41-8,33 (br.s, 1H), 8,13 (br.s., 1H), 8,01-7,91 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 2H), 4,06 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 459,1097; funnet: 459,1086 (C₂₂H₁₇F₃N₄O₂S)

15

3,5-Difluor-N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzenesulfonamid
[(I)L, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3,5-difluorfenyl]



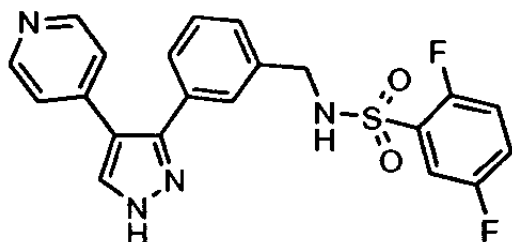
HPLC (254 nm): $R_{15,33}$ min

20 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,31 (br. s., 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 8,41-8,30 (br.s, 1H), 8,13 (br. s., 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39 (br.s, 1H), 7,34-7,29

(m, 1H), 7,29-7,20 (m, 4H), 4,10 (s, 2H). MS ESI (M+H) calc427,1035; funnet: 427,1038 (C₂₁H₁₆F₂N₄O₂S)

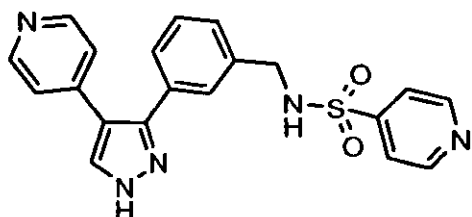
2,5-Difluor-N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzensulfonamid
[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2,5-difluorfenyl]

5



HPLC (254 nm): Rt 5,16 min
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,28 (s, 1H), 8,71 (br. s., 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 8,12 (br. s., 1 H), 7,52-7,35 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 2H), 4,16 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 427,1035; funnet: 427,1040 (C₂₁H₁₆F₂N₄O₂S).

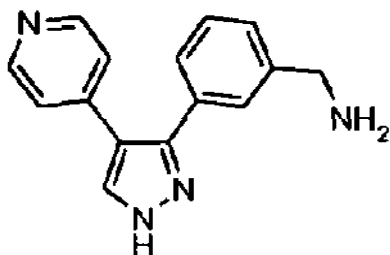
10 Pyridin-4-sulfonsyre-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]benzylamid
[(I)L, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = pyridyl]



HPLC (254 nm): Rt 4,29 min
¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,32 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J = 0,7, 2,4 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,62-8,31 (br.s., 1H), 8,46-8,44 (m, 2H), 8,23-7,91 (m, 2H), 7,58 (ddd, J = 0,8, 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 5H), 4,10 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 392,1176; funnet: 392,1195 (C₂₀H₁₇N₅O₂S).

Ved å fjerne SEM-beskyttelsesgruppen før derivatisering oppnådde man det følgende primære amin:

20 3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzylamin

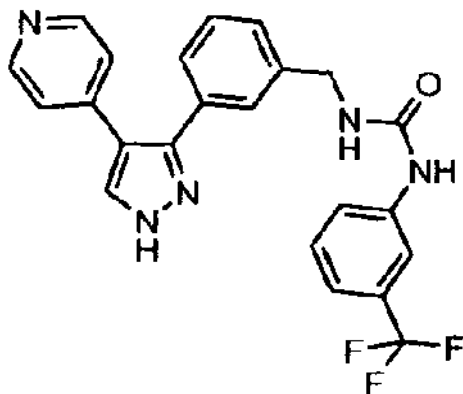


HPLC (254 nm): R_f : 2,42 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,26 (br.s, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 8,10 (br. s., 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 1,8, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 251,1291; funnet: 251,1288 (C₁₅H₁₄N₄).

5 **Eksempel 18**

1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-3-(3-trifluormetylphenyl)urea
[(I)N, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0;R₇' = 3-trifluormetylphenyl]



Fremgangsmåte I, Trinn d, og Fremgangsmåte M, Trinn a

- 10 3-Trifluormetylphenylisocyanat (0,184 mmol, 2 ekv) ble tilsatt til en løsning av 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzylamin (0,035 g, 0,092 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 19) i tørr DCM (1 ml), og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 h. Løsemiddelet ble fjernet i en Genevac Evaporator, hvilket ga det SEM-beskyttede mellomprodukt, som så ble rørt i
- 15 HCl 4M i dioksan (1 mL) i 24 timer ved romtemperatur. Løsemiddelet ble dampet inn i en Genevac og råproduktet ble rensset ved omvendt-fase HPLC, hvilket ga det endelige urea.

HPLC (254 nm): R_f : 5,62 min

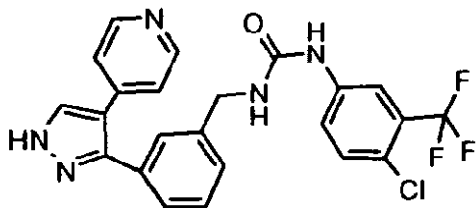
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,32 (br.s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,12 (br.s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54-7,21 (m, 9H), 6,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 438,1536; funnet: 438,1535 (C₂₃H₁₈F₃N₅O).

20

Ved å gå frem på en tilsvarende måte fremstilte man de følgende forbindelser:

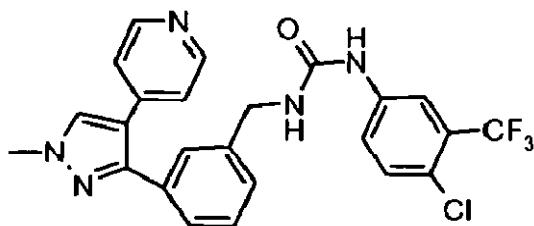
1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-urea

[(I)N, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]

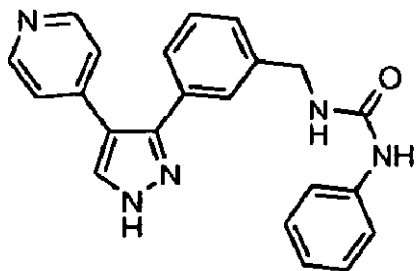


- 5 HPLC (254 nm): Rt:4,97 min
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) δ = 13,36 (br.s., 1H), 8,42-8,39 (m, 2H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,61- 7,59 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (br.s, 1H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 472,1147; funnet, 472,1150 (C₂₃H₁₇ClF₃N₅O).

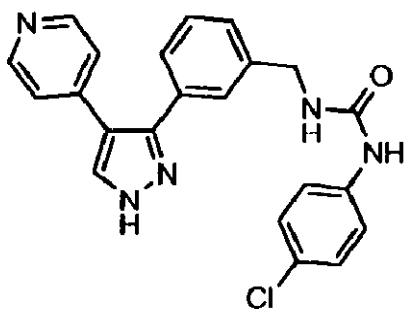
- 10 **1-(4-Klor-3-trifluormetylfenyl)-3-[3-(1-metylpyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-benzyl]urea**
[(I)N, X = CH; R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₁ = metyl; R₇' = 4-klor-3-trifluormetylfenyl]



- 15 HPLC (254 nm): R_f: 6,36 min
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 9,07 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (br.s, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,21- 7,17 (m, 3H), 6,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H). MS ESI (M+H) beregnet: 486,1303; funnet: 486,1302 (C₂₄H₁₉ClF₃N₅O).
- 20

1-Fenyl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea**[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = fenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,77 min

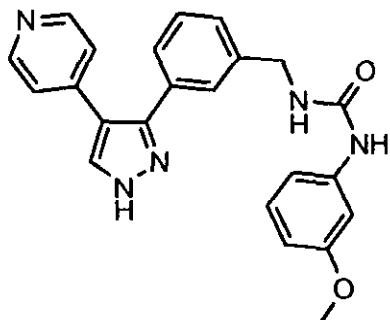
5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (br.s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,18 (m, 9H), 6,92- 6,87 (m, 1H), 6,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 370,1663; funnet: 370,1678 (C₂₂H₁₉N₅O).

1-(4-Klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea10 **[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-klorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,31 min

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,32 (br. s., 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,14 (br. s., 1H), 7,46-7,20 (m, 10 H), 6,70 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

15 MS ESI (M+H) beregnet: 404,1273; funnet: 404,1277 (C₂₂H₁₈ClN₅O).

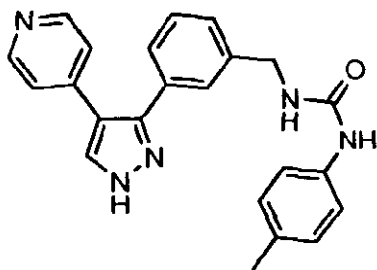
1-(3-Metoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea
[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-metoksyfenyl]



HPLC (254 nm): Rt: 4,84 min

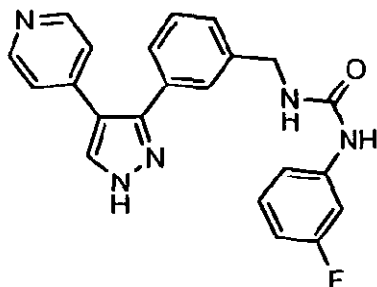
- 5 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,30 (br. s., 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 1,1, 8,2 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 400,1768; funnet: 400,1767 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$).

10 **1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-3-p-tolylurea**
[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-metylfenyl]

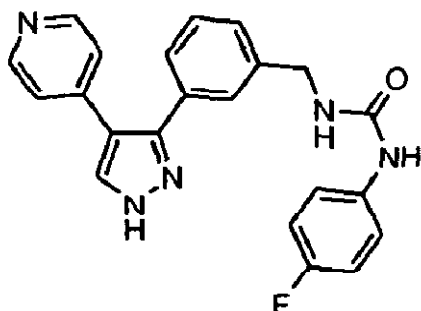


HPLC (254 nm) Rt: 5,07 min

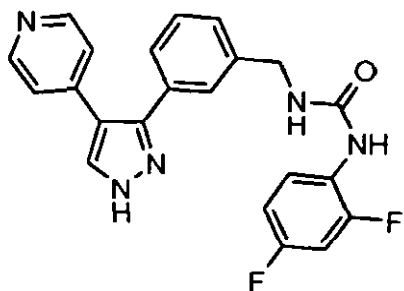
- 15 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (br. s., 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (br.s., 1H), 7,48-7,20 (m, 8H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,58 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 384,1819; funnet: 384,1803 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$).

1-(3-Fluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea**[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 3-fluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,04 min

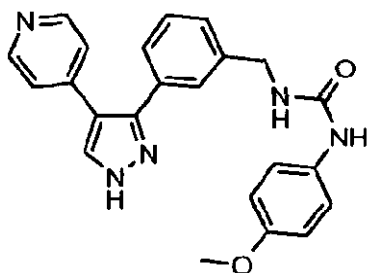
5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,32 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 7,48-7,21 (m, 7H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,7 -6,73 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 388,1568; funnet: 388,1554 (C₂₂H₁₈FN₅O).

1-(4-Fluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea10 **[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-fluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,91 min

15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,32 (br. s., 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,30- 7,23 (m, 3H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 388,1568; funnet: 388,1577 (C₂₂H₁₈FN₅O).

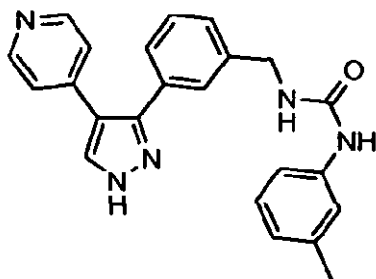
1-(2,4-Difluorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea**[(I)N, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 2,4-difluorfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,03 min

5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (br. s., 1H), 8,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 8,04 (td, J = 6,3, 9,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 406,1474; funnet, 406,1467 (C₂₂H₁₇F₂N₅O).

1-(4-Metoksyfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea10 **[(I)N, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 4-metoksyfenyl]**

HPLC (254 nm): R_f: 4,69 min ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41-7,22 (m, 7H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).

15 MS ESI (M+H) beregnet: 400,1768; funnet: 400,1764. (C₂₃H₂₁N₅O₂).

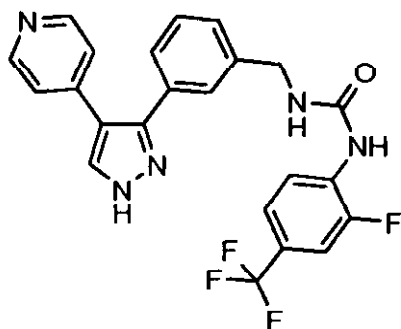
1-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-3-m-tolylurea**[(I)N, X = CH; R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₇' = 3-metylifenyl]**

HPLC (254 nm): R_f : 5,08 min

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,30 (br. s., 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,11 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,21 (m, 6H), 7,16 (d, J = 83,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,64 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 384,1819; funnet: 384,1830 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$).

1-(2-Fluor-4-trifluormetylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-urea

[(I)N, X = CH; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ = H; m = 0; R_7' = 2-fluor-4-trifluormetylfenyl]

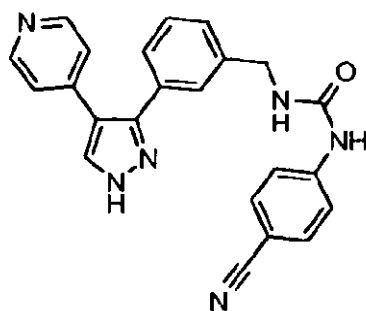


HPLC (254 nm): R_f : 5,77 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,31 (br. s., 1H), 8,72 (br. s., 1H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,11 (br. s., 1H), 7,48-7,18 (m, 10 H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 456,1442; funnet: 456,1436 ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$).

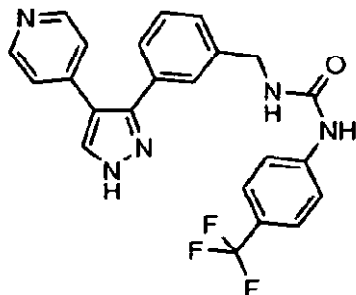
1-(4-Cyano-fenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea

[(I)N, X = CH; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ = H; m = 0; R_7' = 4-cyanofenyl]

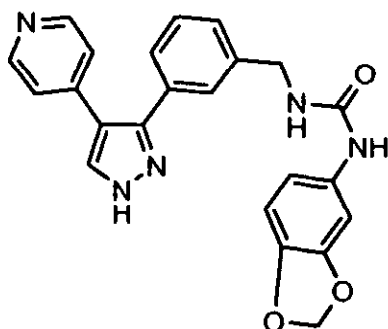


HPLC (254 nm): R_t : 4,88 min

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (br. s., 1H), 9,12 (br. s., 1H), 8,46-8,35 (m, 2H), 8,11 (br. s., 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,21 (m, 5H), 6,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 395,1615; funnet: 395,1620 ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$).

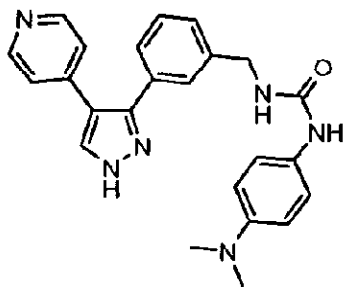
1-(4-Cyano-fenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea**[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluormetylfenyl]**HPLC (254 nm): R_f: 5,67 min

- 5 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (br. s., 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 7,62-7,53 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,41-7,22 (m, 5H), 6,81 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 438,1536; funnet: 438,1547 (C₂₃H₁₈F₃N₅O).

1-Benzol[1,3]dioksol-5-yl-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea**10 [(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = benzol[1,3]dioksol-5-yl]**HPLC (254 nm): R_f: 4,69 min

- 15 ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,28 (s, 1H), 8,42-8,40 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,49-7,18 (m, 7H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,1 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 414,1561; funnet: 414,1567 (C₂₃H₁₉N₅O₃).

1-(4-Dimethylaminofenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]urea
[(I)N, X = CH; R1,R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7' = 4-dimethylaminofenyl]

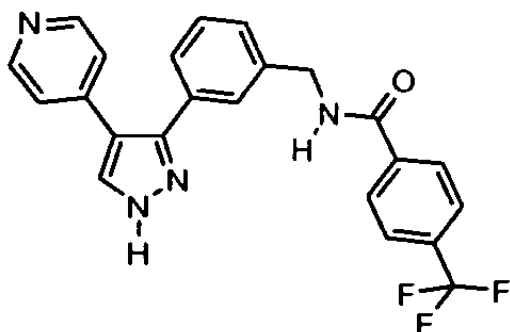


HPLC (254 nm): R_f : 4,75 min

- 5 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,29 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (br.s., 1H), 7,49-7,13 (m, 8H), 6,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H). MS ESI ($M+H$) beregnet: 413,2085; funnet: 413,2081 ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$).

Eksempel 19

- 10 **N-[3-(4-Pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-4-trifluormetylbenzamid**
[(I)P, X = CH; R1, R2,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R7 = 4-trifluormetylfenyl]



Fremgangsmåte I, Trinn h: N-{3-[4-Pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzyl}-4-trifluormetylbenzamid

- 15 4-Trifluormetylbenzoylchlorid (0,054 g, 0,26 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzylamin (0,10 g, 0,26 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 17) og trietylamin (0,08 g, 0,79 mmol) i tørr DCM (2,0 ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 6 timer. Den organiske fasen ble vasket med vann (2,0 mL) og
- 20 tørket over Na_2SO_4 . Filtratet ble dampet inn til tørrhet for å gi en olje, som ble rensed ved flash-kromatografi, over silikagel, ved å bruke diklormetan/MeOH (98:0,2) som eluent, for å gi N-{3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzyl}-4-trifluormetylbenzamid (0,110 g, 0,20 mmol, 76%).

Fremgangsmåte M, Trinn a: N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-4-trifluormetylbenzamid

N-{3-[4-pyridin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzyl}-4-trifluormetylbenzamid (0,10 g, 0,19 mmol) ble rørt i HCl 4M i dioksan ved romtemperatur i 4 timer. Løsemiddelet ble dampet inn under vakuum og råproduktet ble rensset ved omvendt-fase HPLC hvilket ga N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-benzyl]-4-trifluormetylbenzamid (0,025 g, 0,06 mmol, 31%) som et fast stoff.

HPLC (254 nm): R_f : 5,54 min
 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,42 (br. s, 1H), 9,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 (br. s., 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,5-7,2 (m, 6H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H). MS ESI (M+H) beregnet: 423,1427; funnet: 423,1434 (C₂₃H₁₇F₃N₄O).

Eksempel 20

1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4(trifluormetyl)-fenyl]urea (forb. 12)
[(I)U, R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; A = NHCONH; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]

Fremgangsmåte A, Trinn e: 1-(3-bromfenyl)-2-pyridin-4-yl-etanon

Til 66 ml (0,066 mol) natrium 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan 1M i THF under nitrogenatmosfære ved 0 °C, tilsatte man 3,2 ml (0,033 mol) 4-pikolin. Etter omrøring i 60 minutter tilsatte man så 5 ml (7,15 g; 0,03 mol) etyl-3-brombenzoat, og blandingen ble holdt under samme betingelser i 1,5 timer. HCl 2N ble så tilsatt, og blandingen gjort basisk med NaOH 2N og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og løsemiddelet dampet inn. 7,5 g (82% utbytte) av tittelforbindelsen ble oppnådd ved krystallisasjon fra AcOEt-Et₂O.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,19 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (ddd, J = 1,0, 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19-7,33 (m, 2H), 4,53 (s, 2H). MS-ESI (M+H) beregnet. 276,0019 funnet 276,0023 (C₁₃H₁₀BrNO)

Trinn f: (2E)-1-(3-bromfenyl)-3-(dimetylamino)-2-pyridin-4-ylprop-2-en-1-on

Dimetylformamiddimetylacetal (15 mL) ble tilsatt til en løsning av 7,2 g (0,026 ol) 1-(3-bromfenyl)-2-pyridin-4-yl-etanon i 15 ml tørr tetrahydrofuran. Etter omrøring ved 65°C i 6 timer, ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk. 8 g (93% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje ble oppnådd og brukt i det neste trinnet uten noen ytterligere rensing.

Trinn g: 4-[3-(3-bromfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

8 g (0,024 mol) 1-(3-bromfenyl)-3-(dimetylamino)-2-pyridin-4-yl-prop-2-en-1-on ble løst opp i 20 ml etanol og 3 mL (0,06 mol) hydrazinhydrat ble tilsatt. Løsningen ble refluksert under omrøring i 4 timer. Tittelforbindelsen ble samlet ved filtrering. Filtratet ble dampet inn, og residuet ble tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen, tørket over Na₂SO₄, ble dampet inn til tørrhet og triturerert med dietyleter hvilket ga en andre batch av tittelforbindelsen (7,2 g tilsammen; 100% utbytte).

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,50 og 13,40 (2 br. s., 1H, blanding av tautomerer), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 og 7,95 (2 br. s., 1 H, blanding av tautomerer), 7,55-7-70 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 2H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 2H). MS-ESI (M+H) beregnet. 300,0131 funnet 300,0145 (C₁₄H₁₀BrN₃).

Trinn h: 4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

3 g (0,01 mol) 4-[3-(3-bromfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin ble løst opp i 50 ml tørr dimetylformamid og 3,9 g (0,012 mol) cesiumkarbonat, og 1,6 ml (0,012 mol) p-metoksybenzyl klorid ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 70 °C i 2 timer og løsemiddelet fjernet *in vacuo*. Residuet ble tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn. Rensing ved kolonnekromatografi (diklormetan-aceton 95/5) ga 2 g (48% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (hoved-regioisomer) = 8,46-8,53 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 5H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). MS-ESI (M+H) beregnet: 420,0706 funnet 420,0701 (C₂₂H₁₈BrN₃O).

Fremgangsmåte H, Trinn f: N-(difenylnetyliden)-3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]anilin

1,9 g (4,5 mmol) 4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin ble løst opp i 60 ml tørr toluen under nitrogenatmosfære og 366 mg (0,4 mmol) tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), 498 mg (0,8 mmol) racemisk 2,2'-bis(difenyldifosfino)-1,1'-binaftalen, 562 mg (5,85 mmol) natrium-tert-butoksid og 975 L (5,85 mmol) benzofenonimin ble tilsatt til løsningen etter hverandre. Blandingen ble refluksert i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen filtrert over en plugg med celite og løsemiddelet dampet inn. Residuet ble gjenoppløst i etylacetat og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn igjen til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne eluert med diklormetan-metanol 95/5, hvilket ga 1,5 g (65 % utbytte) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,86 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 1,0, 2,1, 7,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). MS- ESI (M+H) beregnet. 521,2336 funnet 521,2328 (C₃₅H₂₈N₄O).

Fremgangsmåte E, Trinn a: N-(difenylmetyliden)-3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-(1-oksipyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]anilin

100 mg (0,19 mmol) N-(difenylmetyliden)-3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]anilin ble omsatt med 36 mg (0,21 mmol) m-klorperbenzoesyre i 4 ml dimetoksyetan. Løsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan og vandig NaHCO₃, den organiske fasen tørket over Na₂SO₄ og løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Residuet ble triturerert med dietyleter og samlet ved filtrering, hvilket ga 80 mg (78%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler, hoved-regioisomer) δ = 8,20 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,03-7,05 (m, 2H), 6,93-6,95 (m, 2H), 6,89 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 1,0, 2,1, 7,9 Hz, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,75 (s, 3H). MS-ESI (M+H) beregnet: 537,2285; funnet: 537,2286 (C₃₅H₂₈N₄O₂).

Trinn c: N-tert-butyl-4-[3-{3-[(difenylmetyliden)amino]fenyl}-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amin

200 mg (0,4 mmol) N-(difenylmetyliden)-3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-(1-oksipyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]anilin ble suspendert i 50 ml trifluormetylbenzen og 210 µl (2 mmol) tert-butylamin ble tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble avkjølt til 0 °C og 260 mg (0,8 mmol) p-toluensulfonsyreanhydrid ble tilsatt. Reaksjonen ble holdt under de samme betingelser i 2,5 timer. Deretter ble samme mengder reagensmidler og 2 ml diklormetan tilsatt for å få en klar løsning, og etter videre 2 timer var reaksjonen fullført. Løsemiddelet ble dampet inn og residuet tatt opp i diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet, hvilket ga 161 mg (73% utbytte) av tittelforbindelsen.

MS-ESI (M+H) beregnet: 592,3071; funnet: 592,3065 (C₃₉H₃₇N₅O)

Fremgangsmåte H, Trinn g: 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-tert-butylpyridin-2-amin

120 mg (0,2 mmol) N-tert-butyl-4-[3-{3-[(difenylmetyliden)amino]fenyl}-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amin ble løst opp i 20 ml 1,4-dioksan og 5 ml

HCl 4M i dioksan ble tilsatt. Etter 4 timer ble løsemiddelet fjernet *in vacuo* og residuet løst opp i diklormetan og vasket med vandig NaHCO₃. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn for å gi, etter triturerings med dietyleter, 40 mg (46% utbytte) av tittelforbindelsen.

5 Fremgangsmåte G, Trinn e: 1-(3-{4-[2-(tert-butylamino)pyridin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

40 mg (0,094 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-tert-butylpyridin-2-amin ble løst opp i 2 ml tørr dimetylformamid og 12 µL (0,094 mmol) p-trifluormetylphenylisocyanat ble tilsatt. Løsningen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer.

10 Reaksjonsblandingen ble deretter helt i vann og produktet ekstrahert flere ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne eluert med diklormetan-aceton 9/1, hvilket ga 40 mg (70% utbytte) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,42 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). MS-EI (M+H) beregnet. 615,2690 funnet 615,2687 (C₃₄H₃₃F₃N₆O₂).

20 Fremgangsmåte K, Trinn d: 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

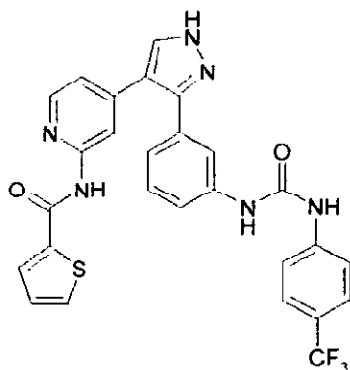
100 mg (0,16 mmol) 1-(3-{4-[2-(tert-butylamino)pyridin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp i 5 ml trifluoreddiksyre og blandingen oppvarmet til 70 °C under omrøring. Etter 16 timer ble løsningen helt i isvann, nøytralisert med vandig NaHCO₃ og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble så tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Produktet ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne eluert med diklormetan-metanol (gradient fra 1% til 5%) for å gi 50 mg (71% utbytte) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) δ = 13,28 og 13,15 (2 br. s., 1 H, blanding av tautomerer), 9,10 (br.s., 1H), 8,85 (br.s., 1H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (br. s., 1H), 6,38 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 5,83 (br. s., 2H). MS-ESI (M+H) beregnet: 439,1489; funnet: 439,1490 (C₂₂H₁₇F₃N₆O).

Eksempel 21

N-(4-[3-[3-([4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl]amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl)tiofen-2-karboksamid

[(I)V, R1,R3,R4,R5,R6 = H; R16 = tiofen-2-yl; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluormetylfenyl]

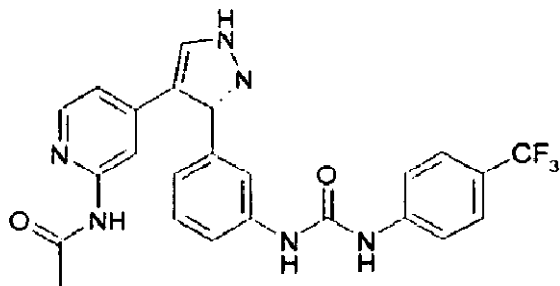
**Fremgangsmåte K, Trinn e**

Til en løsning av 40 mg (0,09 mmol) 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea (fremstilt som beskrevet i Eksempel 20) i 4 ml
 10 tørr pyridin ble 1 mg (0,009 mmol) 4-dimetylaminopyridin og 38 µl 2-tienylkarbonylklorid (0,36 mmol) tilsatt. Etter 16 timer under omrøring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt i vandig NaHCO₃ og ekstrahert med diklormetan, hvilket ga kvantitativt (HPLC-MS analyse) N-(4-{1-(tiofen-2-yl-karbonyl)-3-[3-({4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)tiofen-2-
 15 karboksamid som en regioisomer blanding, som ble underlagt det etterfølgende hydrolysetrinnet uten noen ytterligere rensing. Råproduktet ble så oppløst i 50 ml metanol og 5 ml trietylamin ble tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Etter 5 timer ble løsemiddelet fjernet *in vacuo* og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Produktet ble ekstrahert flere ganger med en blanding diklormetan-metanol 9/1 og
 20 deretter med etylacetat. Råproduktet ble kromatografert på en silikagelkolonne eluert med en blanding DCM/metanol (gradient fra 1% to 5%), for slik å gi 40 mg (80% utbytte) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) δ = 13,42 og 13,28 (2 br.s., 1H, blanding av tautomerer), 10,83 (s, 1H), 9,02-9,08 (2 br.s., 1H), 8,89-8,81 (2 br.s., 1H),
 25 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J=3,54 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H). MS-ESI (M+H) beregnet. for C₂₇H₁₉F₃N₆O₂S: 549,1315 funnet 549,1299.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte men ved å bruke bare metanol i stedet for en blanding av metanol-trietylamin i løpet av hydrolysetrinnene ble den følgende forbindelsen oppnådd:

N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]acetamid (Forbindelse 17)
 [(I)V, R1,R3,R4,R5,R6 = H; R16 = metyl; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluormetylphenyl]



¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,38 og 13,25 (2 br.s., 1 H, blanding av tautomerer), 10,38 (s, 1H), 9,13 og 9,07 (2 br.s., 1 H, blanding av tautomerer), 8,92 og 8,83 (2 br.s., 1 H, blanding av tautomerer), 8,16 (m, 1H), 8,07-8,12 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 2,05 (s, 3H). MS-ESI (M+H) beregnet for C₂₄H₁₉F₃N₆O₂: 481,1595, funnet 481,1598.

15 Fremstilling av dibenzyl-(2,4-difluorfenyl)amin

Til 2,4-difluoranilin (40,0 g, 0,31 mol) i N,N-dimetylformamid (400 mL) ble det tilsatt kaliumkarbonat (120 g, 0,92 mol, 3 ekv) og benzylbromid (112 mL, 0,71 mmol, 2,3 ekv). Reaksjonen ble rørt med mekanisk omrøring ved romtemperatur over natten. For å quenche overskuddet av benzylbromid ble NH₄OH (90 mL) tilsatt og reaksjonen ble rørt over natten. Blandingen ble filtrert og DMF ble dampet inn under redusert trykk. Etylacetat ble tilsatt og den organiske fasen ble vasket med vann og mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det oljeaktige råproduktet ble krystallisert i metanol, for etter tørking å gi 71 g med dibenzyl-(2,4-difluorfenyl)amin som et hvitt fast stoff (74%)

HPLC (254 nm): Rt: 8,25 ¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,26-7,32 (m, 8H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,97 (td, J = 6,0, 9,4 Hz, 1H), 6,82 (tt, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₀H₁₇F₂N [M+H]⁺ 310,1402, funnet 310,1407.

Fremstilling av 3-dibenzylamino-2,6-difluorbenzosyre benzylester

Til en løsning av dibenzyl-(2,4-difluorfenyl)amin (17,5 g, 0,056 mol) i THF (140 mL), under nitrogenatmosfære, avkjølt ved -78 °C, ble n-butyllitium (1,6 M i heksan, 38 mL, 0,06 mol) sakte tilsatt. Reaksjonen ble rørt i 1 time, og deretter raskt tilsatt via en

5 kanyle til en løsning av benzykloroformat (11,78 mL, 0,084 mol) i THF (140 mL) tidligere avkjølt ved -78 °C. Reaksjonen ble så latt varme til romtemperatur, helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)-

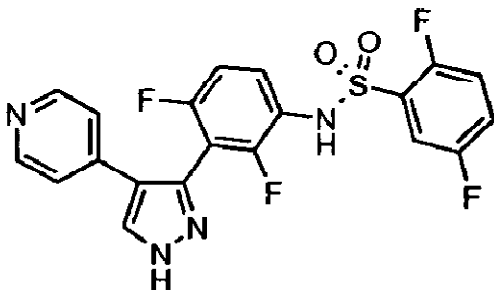
10 løsning, tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med 5% etylacetat i heksan under gradering til 10 % acetat (kvant.).

HPLC (254 nm): Rt: 8,49
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,20-7,46 (m, 15 H), 7,15 (td, J = 5,7, 9,4 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,27 (s, 4H) HRMS (ESI) beregnet: for C₂₈H₂₃F₂NO₂ [M+H]⁺ 444,177, funnet 444,1765.

15 **Eksempel 22**

N-[2,4-Difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid (Forbindelse 18)

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = 2,5-difluorfenyl]

20 **Fremgangsmåte A, Trinn e: 1-(3-dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-2-pyridin-4-yl-etanon**

Til 4-metyl-pyridin (806 µL, 8,33 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (35 mL) ble det tilsatt, ved 0 °C, natriumheksametyldisilazid 1 M i tetrahydrofuran (16,66 mL, 16,66 mmol) og reaksjonen ble rørt i 20 minutter. 3-Dibenzylamino-2,6-difluorbenzosyre benzylester

25 (3,691 g, 8,33 mmol) ble løst i tetrahydrofuran (5 mL) og tilsatt dråpevis til løsningen med 4-metyl-pyridin, reaksjonen ble rørt ved 0 °C i en time. Reaksjonen ble helt i mettet ammoniumklorid-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og konsentrert

under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med etylacetat 30% i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,775 g, 50%).

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,16-7,34 (m, 12 H), 7,09 (td, J = 5,9, 9,3 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 4,22-4,30 (M, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,1773, funnet 429,1767.

Trinn f: 1-(3-dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-3-dimetylamino-2-pyridin-4-yl-propenon

Til 1-(3-dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-2-pyridin-4-yl-etanon (1,775 g, 4,14 mmol) i toluen (40 mL) ble dimetoksymetyldimetylammin (2,2 mL, 16,5 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved 80 °C i en time og løsemiddelet ble konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

Trinn g: Dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin

Til hydrazin 1M i tetrahydrofuran (16,56 mL) ble det tilsatt dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]amin (1,999 g, 4,14 mmol). Reaksjonen ble rørt under nitrogenatmosfære ved 70 °C i en time. Reaksjonen ble fortynnet med etylacetat (100 mL) og vasket med vann (3 x 50 mL) og mettet NaCl(aq)løsning (50 mL). Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 konsentrert under redusert trykk til et sluttvolum på 5 mL. Etyleter ble tilsatt og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Det faste stoffet ble filtrert og tørket ved 50 °C i 1 time. Dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin ble oppnådd som et lysegult fast stoff i 76 % utbytte over de siste to trinnene.

HPLC (254 nm): R_f : 6,88 min. ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6)(majortautomer) δ = 13,53 (br. s., 1H), 8,47 (m, 1H), 8,37 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 10 H), 7,10 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 4,22 -4,29 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,1886, funnet 453,1890.

Fremgangsmåte G, Trinn b: 2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenylamin

Til dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin (1,795g, 3,97 mmol) i metanol (100 mL) ble det tilsatt 20 % palladiumhydroksid på karbon (646 mg). Reaksjonen ble rørt under hydrogenatmosfære i 12 timer (45 psi). Reaksjonen ble filtrert for å fjerne katalysatoren, og deretter konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med metanol 7 % i metylenklorid for å gi 2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (utbytte 56 % over tre trinn).

HPLC (254 nm): R_f : 3,93 min. ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,47 (br. s., 1H), 8,35-8,48 (m, 3H), 7,13-7,27 (m, 2H), 6,74-6,95 (m, 2H), 5,05 (br. s., 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,0947, funnet 273,0946.

Trinn c: N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid

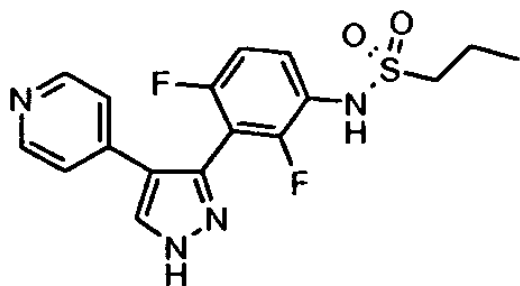
Til 2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (60 mg, 0,22 mmol) i vannfri pyridin (0,2 M) ble 2,5- difluorbenzensulfonylchlorid (30 μL , 0,22 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære over natten. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat og vasket med NaHCO_3 mettet løsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Produktet ble isolert ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med metanol 7% i metylenklorid (utbytte 70%, hvitt fast stoff).

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,57 (s, 1H), 10,68 (br. s., 1H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,54 (td, J = 3,7, 8,2 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,20 (td, J = 0,9, 8,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,069, funnet 449,0696

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

Propan-1-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid (Forbindelse 21)

[(I)C, X = CH; R1,R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 0; R7' = propyl]

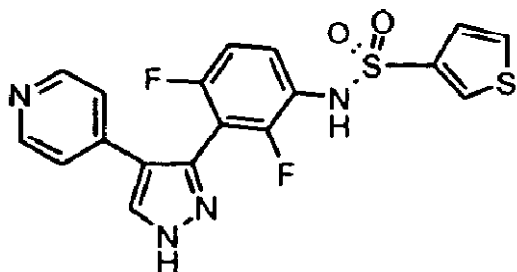


HPLC (254 nm): R_f : 4,59 min.

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ = 13,61 (br. s., 1H), 9,658 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40-8,42 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1035, funnet 379,1039

Tiofen-3-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
(Forbindelse 19)

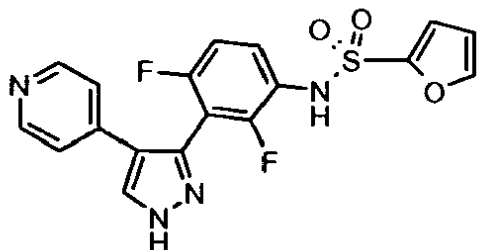
[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = tiofen-3-yl]



- 5 HPLC (254 nm): R_f: 4,82 min. ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ = 13,56 (s, 1H), 10,16 (br. s., 1H), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,08 (dd, J = 1,3, 3,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 5,9, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 1,2, 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₂F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 419,0443, funnet 419,0451.

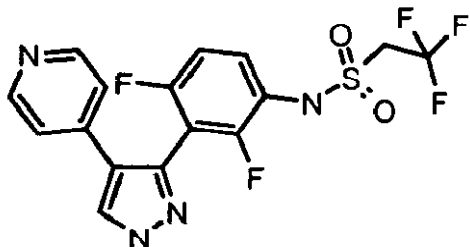
Furan-2-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid
(Forbindelse 20)

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = furan-2-yl]



- HPLC (254 nm): R_f: 4,70 min.
- 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,55 (s, 1H), 10,51 (br. s., 1H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 0,9, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 5,8, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₂F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 403,0671, funnet 403,067.

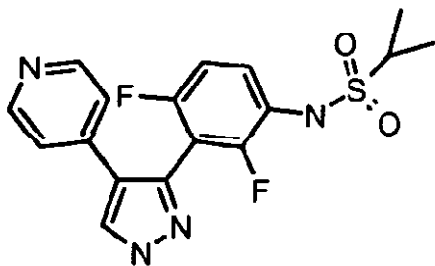
2,2,2-Trifluoretansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]amid (Forbindelse 27)
 [(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = 2,2,2-trifluoretyl]



5 HPLC (254 nm): Rt: 4,78

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,62 (s, 1H), 10,36 (br. s., 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,54-7,71 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,51 (q, J = 9,7 Hz, 2H) HRMS (ESI) beregnet: for C₁₆H₁₁F₅N₄O₂S [M+H]⁺ 419,0596, funnet 419,0593.

10 **Propan-2-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid**
 [(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = 2-propyl]

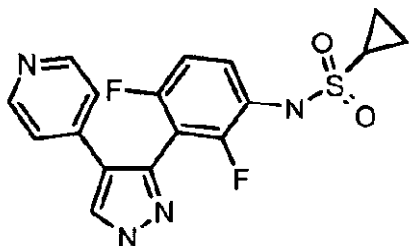


HPLC (254 nm): Rt: 4,52

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,61 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,39-8,45 (m, 2H), 7,53- 7,59 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,71 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₇H₁₆F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 379,1035, funnet 379,1034.

Syklopropansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid (Forbindelse 26)

20 [(I)C, X = CH;R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇' = syklopropyl]

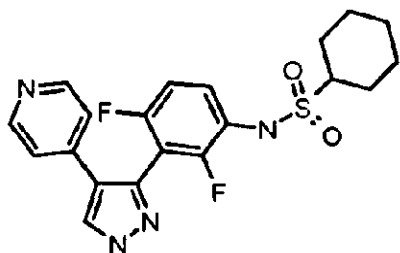


HPLC (254 nm): Rt: 4,43

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,50 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,39-8,50 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,14-7,16 (m, 2H), 2,32-2,34 (m, 1H), 0,82-0,86 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,0879, funnet 377,088.

Sykloheksansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid (Forbindelse29)

[(I)C, X = CH; R1,R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 0; R7' = sykloheksyl]



10 HPLC (254 nm): Rt: 5,19

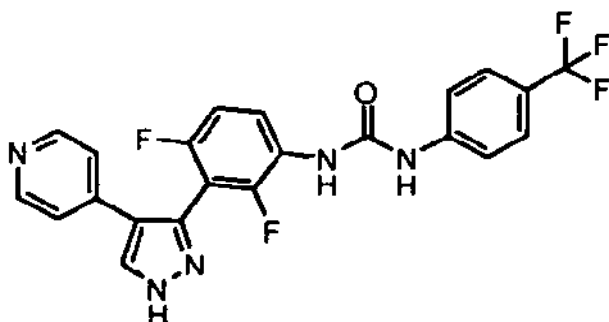
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,61 (br. s., 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,56 (s, 1 H), 7,18-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84 (br. s., 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,69 (br. s., 2H), 1,57 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 0,99-1,21 (m, 3H) HRMS (ESI) beregnet: for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,1348, funnet

15 419,1346.

Eksempel 23**1-[2,4-Difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)urea**

[(1)E, X = CH; R1,R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 0; Y = H; R7 = 4-

5 trifluormetylfenyl]

**Fremgangsmåte G, Trinn e**

Til 2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenylamin (70 mg, 0,25 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 22) i vannfri N,N-dimetylformamid (2,5 mL) ble det tilsatt
 10 trifluormetylfenylisocyanat (35 µL, 0,25 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble latt varme til romtemperatur og den ble rørt under nitrogenatmosfære i to dager for å gi en blanding av mono- og di-urea derivater. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk. Til råproduktet fra reaksjonen i metanol (3 mL) ble trietylamin (138 µL, 1 mmol) tilsatt og reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i to timer for å transformere di-urea til mono-
 15 ureaderivatet. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat og vasket etterfølgende med NaHCO₃ mettet løsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Produktet ble isolert ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med metanol 10% i metylenklorid.

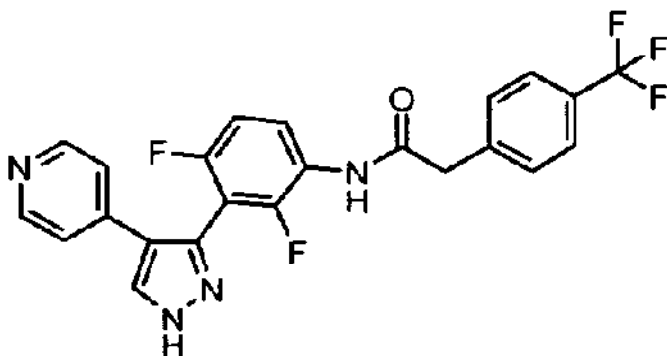
HPLC (254 nm): R_f: 6,02 min.
 20 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,5 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70-8,80 (m, 5H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₄F₅N₅O [M+H]⁺ 460,1192, funnet 460,1182.

Eksempel 24

N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylfenyl)acetamid

[(I)G, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; R₇ = 4-

5 trifluormetylfenylmetyl]

**Fremgangsmåte G, Trinn h**

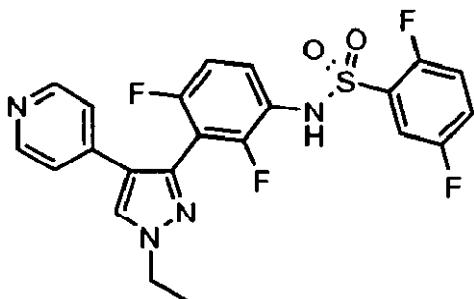
Til (4-trifluormetylfenyl)eddiksyre (49 mg, 0,24 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (3 mL) ble 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydroklorid (63 mg, 0,24 mmol) tilsatt, etter 10 minutter ble 1-hydroksybenzotriazol (38 mg, 0,28 mmol) og etter 30 minutter ble 2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenylamin (60 mg, 0,22 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 22) tilsatt. Reaksjonen ble rørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur over natten for å gi en blanding av mono- og bisamid (3:1 mengdeforhold ved 254 nm). Reaksjonen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat, vasket etterfølgende med NaHCO₃ mettet løsning og den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Monoamidderivatet ble isolert ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med etanol 7% i metylenklorid.

HPLC (254 nm): R_f: 5,76 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,59 (br. s., 1H), 10,07 (br. s., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40-8,45 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09-7,25 (m, 3H), 3,83 (s, 2H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₃H₁₅F₅N₄O [M+H]⁺ 459,1239, funnet 459,1243.

Eksempel 25**N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid (Forbindelse 51)**

[(I)C, X = CH; R1,R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 2; R7' = 2,5-difluorfenyl]



5

Fremgangsmåte A, Trinn h: Dibenzyl-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]amin

Dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 22)(4 g, 8,84 mmol) ble suspendert i DCM (44 mL) og 32% NaOH (44 mL) ble tilsatt fulgt av tetrabutylammoniumbromid (400 mg, 1,24 mmol, 0,14 ekv). Ren etyljodid (1,07 mL, 13,27 mmol, 1,5 ekv) ble så tilsatt og den to-fasede blandingen ble rørt kraftig ved romtemperatur i 1 time. Ved HPLC analyse ved 254 nm var det regioisomere mengdeforholdet 55:45 i favør av det mest polare N1-substituerte pyrazolet. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med vann (50 mL) og DCM (50 mL) og de to fasene ble separert. Vandig fase ble ekstrahert med DCM (2 x 50 mL) og kombinerte organiske faser ble vasket med vann (2 x 50 mL) og mettet NaCl(aq)løsning (50 mL), tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. De to regioisomerene ble separert ved flash-kromatografi på silikagel (n-heksan/etylacetat 1:1) og det ønskede N1-etylpyrazolet ble oppnådd som et hvitt fast stoff i 52% utbytte. HPLC (254 nm): R_f: 7,38 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,20-7,33 (m, 10 H), 7,03-7,10 (m, 3H), 6,89-6,97 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 6H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₃₀H₂₆F₂N₄ [M+H]⁺ 481,2199, funnet 481,2197.

Fremgangsmåte G, Trinn b: 3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenylamin

Dibenzyl-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]amin (2,35 g, 4,89 mmol) ble løst i metanol (140 mL). 20% Palladiumhydroksid på karbon (500 mg) ble tilsatt og reaksjonen ble rørt under hydrogenatmosfære (50 psi) i 7 timer. Ytterligere tilsetning av katalysator ble gjort (500 mg) og hydrogenering ble fortsatt i 6 timer til.

Reaksjonsblandingen ble filtrert over en plugg med celite og deretter konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel (DCM/metanol 95:5) for å gi 1,16 g av det ønskede produktet som et fargeløst skum (79% utbytte). HPLC (254 nm): Rt: 4,56 min. ¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,46 (s, 1H), 8,39-8,43 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,81-6,93 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₆H₁₄F₂N₄ [M+H]⁺ 301,1260, funnet 301,1251.

Trinn b: N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid

- 3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenylamin (1,146 g, 3,816 mmol) ble løst i vannfri pyridin (30 mL) under nitrogenatmosfære og avkjølt til 0 °C. 2,5-Difluorbenzensulfonylchlorid (0,513 mL, 3,816 mmol, 1 ekv) ble tilsatt og blandingen ble latt røre ved den samme temperaturen. Videre tilsetninger av sulfonylchlorid (for en total mengde på 650 mL) var nødvendig for å drive reaksjonen ferdig. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0 °C over natten og deretter ble den latt nå romtemperatur. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat og vasket med NaHCO₃ mettet vandig løsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble oppslemmet i metanol ved 50 °C i 10 minutter og det faste stoffet ble filtrert og vasket med etyleter. Etter tørking ved 40 °C i 5 timer ble 1,13 g av tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (62% utbytte).

HPLC (254 nm): Rt: 5,68 min.
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,68 (br. s., 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,15-7,23 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₆F₄N₄O₂S [M+H]⁺ 477,1003, funnet 477,0997.

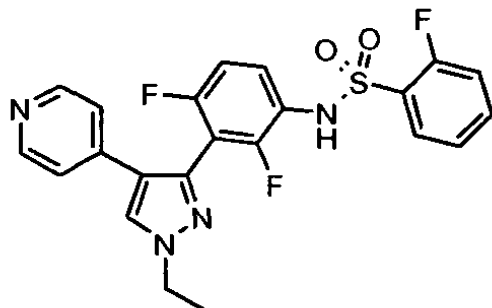
Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2-fluorbenzensulfonamid

(Forbindelse

57)

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 2; R₇' = 2-fluorfenyl]



5 HPLC (254 nm): Rt: 5,53 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37-8,40 (m, 2H), 7,59-7,73 (m, 2H), 7,42 (td, J = 6,0, 8,9 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₈F₃N₄O₂S [M+H]⁺ 459,1097, funnet 459,1091.

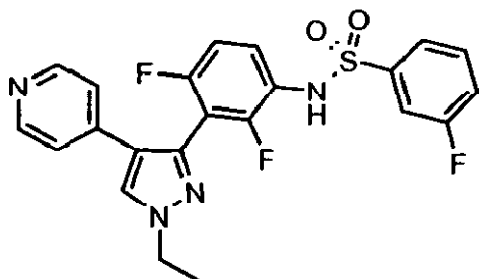
10 Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-3-fluorbenzensulfonamid

(Forbindelse

58)

[(I)C, X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 2; R₇' = 3-fluorfenyl]



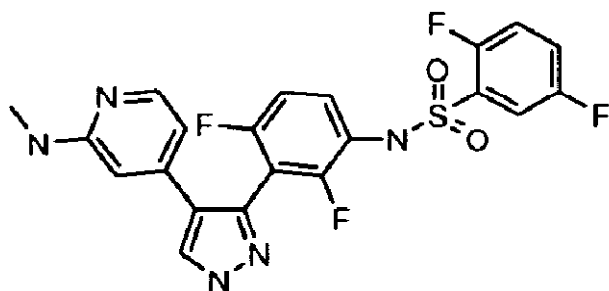
15 HPLC (254 nm): Rt: 5,67 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35-8,42 (m, 2H), 7,44-7,62 (m, 4H), 7,40 (td, J = 5,9, 8,9 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₈F₃N₄O₂S [M+H]⁺ 459,1097, funnet 459,1100.

Eksempel 26

N-{2,4-Difluor-3-[4-(2-metylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid) (Forbindelse 53)

[(I)C, X = CH; R1,R4,R5 = H; R2 = metylamino; R3,R6 = F; m = 2; R7' = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte A, Trinn e: 1-(3-Dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-2-(2-fluor-pyridin-4-yl)etanon

Til en løsning av 2-fluor-4-metyl-pyridin (5,76 mL, 0,056 mol) i vannfri tetrahydrofuran (200 mL) ved 0 °C ble natriumheksametyldisilazid (NaHMDS, 2 M i tetrahydrofuran, 36 mL, 0,112 mol) tilsatt og reaksjonen ble rørt i 1 time. En løsning av 3-dibenzylamino-2,6-difluorbenzosyre benzylester (25 g, 0,056 mol) i tetrahydrofuran (80 mL) ble så tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen, som ble rørt ved 0 °C i en time og latt varme ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble så helt i mettet vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl(aq)løsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med etylacetat 15 % i heksan (40,7 %).

HPLC (254 nm): Rt: 7,89
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02-7,17 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,25-4,29 (m, 4H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₃H₉F₃N₂O [M+H]⁺ 447,1679, funnet 447,1666.

Trinn f: (E)-1-(3-Dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-3-dimetylamino-2-(2-fluor-pyridin-4-yl)propenon

Til 1-(3-Dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-2-(2-fluor-pyridin-4-yl)etanon (5 g, 0,01 mol) i toluen (100 mL) ble det tilsatt dimetoksymetyl-dimetyl-amin (6 mL, 0,04 mol). Reaksjonen ble rørt ved 80 °C i en time og løsemiddelet ble konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

Trinn g1: Dibenzyl-{2,4-difluor-3-[4-(2-fluor-pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-fenyl}amin

Til (E)-1-(3-Dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-3-dimetylamino-2-(2-fluor-pyridin-4-yl)-propenon (5,6 g, 0,01 mol) ble det tilsatt hydrazin i tetrahydrofuran 1 M (40 mL, 0,04 mol). Reaksjonsblandingen ble rørt under nitrogenatmosfære ved 70 °C i 1 time. Reaksjonen ble konsentrert under redusert trykk og råproduktet ble anvendt i det neste trinnet uten videre rensing.

HPLC (254 nm): Rt: 7,3
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,64 (br. s., 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85-7,35 (m, 13 H), 4,15-4,32 (m, 4H) HRMS (ESI) beregnet: for C₂₈H₂₁F₃N₄ [M+H]⁺ 471,1791, funnet 447,1795.

Fremgangsmåte E, Trinn b1: {4-[3-(3-Dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}metylamin

Til en løsning av dibenzyl-{2,4-difluor-3-[4-(2-fluor-pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-amin (400 mg, 0,849 mmol) i DMSO (4,24 mL) ble en 40% metylamin-løsning i vann (3,5 mL) tilsatt. Blandingen ble bestrålt i mikrobølgeovnen ved 120 °C i en time og deretter helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket tre ganger med mettet vandig NaHCO₃ og en gang med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og råproduktet ble anvendt i det etterfølgende trinnet uten videre rensing.

HPLC (254 nm): Rt: 6,66
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,39 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,16-7,33 (m, 12 H), 6,17-6,30 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 2,58 (d, J = 4,4 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₉H₂₅F₂N₅ [M+H]⁺ 482,2151, funnet 482,2149.

Fremgangsmåte G, Trinn b: {4-[3-(3-Amino-2,6-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl}metylamin

Til en løsning av {4-[3-(3-dibenzylamino-2,6-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-metylamin (408 mg, 0,849 mmol) i toluen (4,30 mL) ble trifluor-metansulfonsyre (4,30 mL) tilsatt og blandingen ble bestrålt i mikrobølgeovnen ved 120 °C i 30 minutter. Reaksjonen ble så helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ og mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og renses ved silikagel-kolonnekromatografi eluerende med 5% metanol i metylenklorid (60% over 4 trinn).

HPLC (254 nm): Rt: 3,37

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 6,79-6,98 (m, 2H), 6,34-6,36 (m, 1H), 6,27 (br. s, 1H), 6,21 (br. s, 1H), 5,00 (br.s., 2H), 2,60-2,68 (m, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₅H₁₃F₂N₅ [M+H]⁺ 302,1212, funnet 302,1206.

Trinn c: N-{2,4-Difluor-3-[4-(2-metylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid

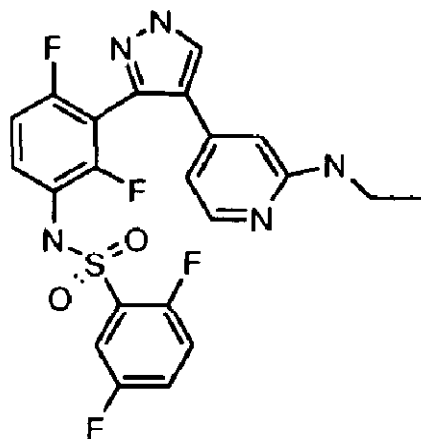
Til en løsning av {4-[3-(3-amino-2,6-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}metylamin (144 mg, 0,48 mmol) i vannfri pyridin (0,2 M) ble 2,5-difluorbenzensulfonylklorid (64 µL, 0,48 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære over natten. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble løst i etylacetat og vasket med mettet vandig NaHCO₃. Den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og filtrert. Produktet ble isolert ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med metanol 5% i metylenklorid (58 %).

HPLC (254 nm): Rt: 4,73

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,42 (s, 1H), 10,73 (br. S, 1H), 8,26 (d, J = 1,47, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,10-7,59 (m, 5H), 6,10-6,40 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S [M+H]⁺ 478,0956, funnet 478,0947.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte fremstilte man den følgende etylaminopyridinanalog:

N-{3-[4-(2-Etylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid (Forbindelse 54)
 [(I)C, X = CH; R₁,R₄,R₅ = H; R₂ = etylamino; R₃,R₆ = F; m = 2; R₇' = 2,5-difluorfenyl]



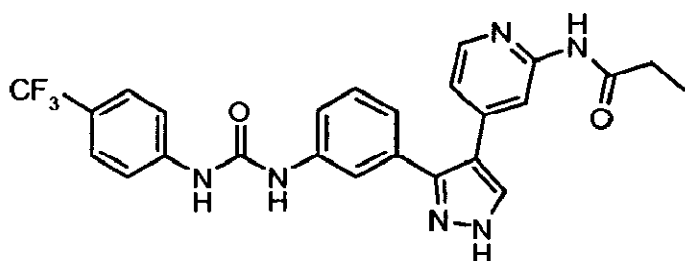
HPLC (254 nm): Rt: 5,04

$^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ = $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) = 13,42 (s, 1H), 10,74 (br. s., 1H), 8,25 (br. s, 1 H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,10-7,60 (m, 5H), 6,08-6,40 (m, 3H), 3,04-3,18 (m, 2H), 1,00-1,07 (t, J = 7,20 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₂H₁₇F₄N₅O₂S [M+H]⁺ 492,1112, funnet 492,11

Eksempel 27

N-(4-{3-[3-({[4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)propanamid (Forbindelse 39)

[(I)V, R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; A = NHCONH; R₇ = 4-trifluormetylfenyl; R₁₆ = etyl]



Fremgangsmåte C, Trinn a: (2E)-3-(dimetylamino)-1-(3-nitrofenyl)prop-2-en-1-on

5 g (30 mmol) 3-nitro-acetofenon ble løst opp i 20 ml tørr tetrahydrofuran og 5 ml (38 mmol) dimetylformamid dimetylacetal ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 65°C i 3 timer, deretter ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble triturerert med diisopropyleter og samlet ved filtrering, hvilket ga 6,5 g av tittelforbindelsen.

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,97 (s, 3H) 3,19 (s, 3H) 5,91 (d, J =12,08 Hz, 1H) 7,74 (t, J =8,00 Hz, 1H) 7,83 (d, J =11,96 Hz, 1H) 8,30-8,37 (m, 2H) 8,61 (t, J =1,89 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₁₁ H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺ 221,0921 funnet 221,0915

Trinn b: 3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol

2,5 g (11 mmol) (2E)-3-(dimetylamino)-1-(3-nitrofenyl)prop-2-en-1-on ble løst opp i 25 ml etanol og 2,3 ml hydrazinhydrat 98% (46 mmol) ble tilsatt . Den resulterende løsningen ble refluksert under omrøring i 5 timer. Løsemiddelet ble så dampet inn og råproduktet ble løst med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og løsemiddelet fjernet *in vacuo*. Residuet ble så triturerert med diisopropyleter og samlet ved filtrering, hvilket ga 2,1 g av tittelforbindelsen (98%).

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,93 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,71 (t, J=7,99 Hz, 1H) 7,86 (br. s., 1H) 8,14 (d, J=8,18 Hz, 1H) 8,26 (d, J=7,32 Hz, 1H) 8,61 (t, J=1,89 Hz, 1H) 13,12 (br. s., 1H). MS(ESI)(-) 188 m/z [M-H]⁻; 248 m/z [M+AcOH-H]⁻

Trinn c: 4-jod-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol

- 5 2,1 g (11 mmol) 3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol ble løst opp i 25 ml tørr dimetylformamid og 2,63 g (11,7 mmol) N-jodsuksinimid ble tilsatt. Etter 5 timer under omrøring ved 70 °C ble mesteparten av løsemiddelet fjernet *in vacuo* og en vandig løsning av natriumtiosulfat ble tilsatt og produktet ekstrahert flere ganger med diklormetan. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn for å gi, etter triturerings med diisopropyleter, 2,6 g (74%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 (t, J=7,99 Hz, 1H) 8,08 (br. s., 1H) 8,21-8,33 (m, 2H) 8,68 (s, 1H) 13,62 (br. s., 1H). MS(ESI) 314 m/z [M-H].

Trinn d: 4-jod-1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol

- 15 2 g (6,3 mmol) 4-jod-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol ble løst opp i 20 ml tørr dimetylformamid og 2,46 g (7,5 mmol) cesiumkarbonat og 0,85 ml (6,3 mmol) p-metoksybenzylklorid ble tilsatt etterfølgende. Reaksjonsblandingen ble varmet ved 70 °C under omrøring i 5 timer. Vann ble så tilsatt og produktet ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og løsemiddelet dampet inn under redusert trykk. 2,4 g (86%) av tittelforbindelsen krystallisert fra en blanding av dietyleter-diisopropyleter.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,73 (s, 3H) 5,32 (s, 2H) 6,90-6,95 (m, 2H) 7,27-7,34 (m, 2H) 7,76 (t, J=8,06 Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,23 (ddd, J=8,24, 2,38, 0,98 Hz, 1H) 8,27 (ddd, J=7,75, 1,65, 1,10 Hz, 1H) 8,64 (t, J=1,89 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₁₇H₁₄IN₃O₃[M+H]⁺ 436,0153 funnet 436,0166.

25 Trinn h: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

- 30 Til en løsning av 100 mg (0,23 mmol) 4-jod-1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol i 16 ml dioksan og 4 ml vann, ble 90 mg (0,46 mmol) 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin, 52 mg (0,046 mmol) palladiumtetrakis og 150 mg (0,46 mmol) cesiumkarbonat tilsatt i rekkefølge. Blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 120 °C i 30 minutter i en forseglet ampulle. Reaksjonen ble filtrert gjennom en plugg med celite og løsemiddelet dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble så delt mellom diklormetan og vann, den organiske fasen tørket over natriumsulfat og løsemiddelet fjernet *in vacuo*. Etter rensing ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃) ble 78 mg (88%) av tittelforbindelsen oppnådd.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,74 (s, 3H) 5,36 (s, 2H) 6,91-6,98 (m, 2H) 7,24-7,27 (m, 2H) 7,34-7,39 (m, 2H) 7,60-7,65 (m, 1H) 7,80 (ddd, J=7,87, 1,34, 1,16 Hz, 1H) 8,19-8,21 (m, 1H) 8,21-8,23 (m, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,48-8,51 (m, 2H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₂H₁₈N₄O₃[M+H]⁺ 387,1452 funnet 387,1452.

5 Fremgangsmåte E, Trinn a: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin 1-oksid

100 mg (0,26 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin ble løst opp i 3 ml diklormetan og 80 mg (0,52 mmol) m-klorperbenzoesyre ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 timer, fortynnet med det samme løsemiddel og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn for å gi, etter krystallisering fra etylacetat, 49 mg (47%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,74 (s, 3H) 5,35 (s, 2H) 6,88-6,98 (m, 2H) 7,22-7,29 (m, 2H) 7,33-7,39 (m, 2H) 7,64-7,71 (m, 1H) 7,83 (ddd, J=7,93, 1,34, 1,10 Hz, 1H) 8,10-8,17 (m, 2H) 8,19-8,24 (m, 2H) 8,31 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₂H₁₈N₄O₄[M+H]⁺ 403,1401 funnet 403,1415.

Trinn c: N-tert-butyl-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amin

580 mg (1,44 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin 1-oksid ble suspendert i en blanding av 16 ml trifluormetylbenzen og 4 ml tørr diklormetan og 756 µl tert-butylamin ble tilsatt. Ved 0 °C ble 936 mg (7,2 mmol) p-toluensulfonsyreanhydrid tilsatt. Etter 6 timer under omrøring ved de samme betingelsene ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk, residuet delt mellom diklormetan og vann, den organiske fasen tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble så rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ 19/1), hvilket ga 500 mg (75 %) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 9H) 3,74 (s, 3H) 5,34 (s, 2H) 6,09 (s, 1H) 6,27 (dd, J=5,31, 1,40 Hz, 1H) 6,39 (dd, J=1,28, 0,67 Hz, 1H) 6,94 (d, J=8,79 Hz, 2H) 7,35 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,66 (t, J=7,99 Hz, 1H) 7,84 (ddd, J=7,69, 1,46, 1,10 Hz, 1H) 7,88 (dd, J=5,25, 0,49 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,18 (ddd, J=8,27, 2,35, 0,98 Hz, 1H) 8,27 (t, J=1,83 Hz, 1H). HRMS (ESI): beregnet for C₂₆H₂₇N₅O₃[M+H]⁺ 458,2187 funnet 458,2190.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-tert-butylpyridin-2-amin

400 mg (0,87 mmol) N-tert-butyl-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amin ble løst opp i 15 ml dioksan og 4 ml vann og 227 mg (3,48 mmol) metallisk sink og 461 (8,7 mmol) ammoniumklorid ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved 100 °C i 4 timer, deretter filtrert gjennom en plugg med celite. Filtratet ble dampet inn og residuet delt mellom diklormetan og vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket og dampet inn og residuet renses ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ fra 9/1 to 7/3), hvilket ga 180 mg (48%) av tittelforbindelsen.

HRMS(ESI): beregnet for C₂₆H₂₉N₅O [M+H]⁺ 428,2445 funnet 428,2452.

Trinn e: 1-(3-{4-[2-(tert-butylamino)pyridin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

350 mg (0,82 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-tert-butyl-pyridin-2-amin ble løst opp i 30 ml tørr dimetylformamid og 110 µl (0,82 mmol) p-trifluormetylphenyl isocyanat ble tilsatt til den resulterende løsningen. Blandingen ble rørt over natten ved romtemperatur, deretter helt i en vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn *in vacuo*. Residuet ble kromatografert på en silikagelkolonne (diklormetan-aceton 9/1), hvilket ga 302 mg (60%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 9H) 3,75 (s, 3H) 5,31 (s, 2H) 6,02 (s, 1H) 6,26 (dd, J=5,30, 1,40 Hz, 1H) 6,42 (d, J=0,61 Hz, 1H) 6,88-6,97 (m, 2H) 7,00 (ddd, J=7,86, 1,28, 1,10 Hz, 1H) 7,27 (t, J=7,87 Hz, 1H) 7,31-7,36 (m, 2H) 7,47-7,51 (m, 1H) 7,55 (t, J=1,77 Hz, 1H) 7,58-7,69 (m, 4H) 7,84 (d, J=5,24 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,84 (s, 1H) 9,01 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₃₄H₃₃F₃N₆O₂[M+H]⁺ 615,2690 funnet 615,2687.

Fremgangsmåte K, Trinn d: 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

100 mg (0,16 mmol) 1-(3-{4-[2-(tert-butylamino)pyridin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp med 5 ml trifluorediksyre og løsningen rørt ved 70 °C i 6 timer. Blandingen ble så helt i isvann, nøytralisert med vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. Residuet ble renses ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (diklormetan-metanol, fra 1% to 10 %), hvilket ga 63 mg (90%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (blanding av tautomerer) δ ppm 5,83 (br. s., 2H) 6,38 (dd, J=5,30, 1,40 Hz, 1H) 6,41 (br. s., 1H) 7,05 (d, J=7,19 Hz, 1H) 7,29-8,02 (many br signals, 4H) 7,60-7,68 (m, 4H) 7,80 (d, J=5,37 Hz, 1H) 8,80-8,98 (m, 1H) 9,10 (br.s., 1H) 13,28 og 13,15 (2 br.s., 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₂H₁₇F₃N₆O [M+H]⁺ 439,1489 funnet 439,1490.

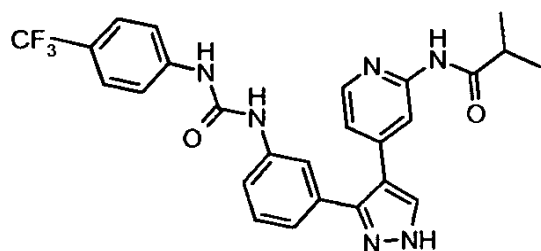
Trinn e: N-(4-{3-[3-({[4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)propanamid

35 mg (0,08 mmol) 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp i 2 ml tørr tetrahydrofuran og 27 µl (0,16 mmol) N,N-diisopropyletylamin og 14 µl propionylklorid (0,16 mmol) ble tilsatt etterfølgende. Blandingen ble rørt over natten ved romtemperatur, deretter helt i vandig natriumhydrogenkarbonat, ekstrahert med diklormetan, tørket over natriumsulfat ed dampet inn. Uten noen ytterligere rensing råproduktet ble gjenoppløst med 10 ml metanol og 5 ml trietylamin ble tilsatt. Etter 7 timer ved romtemperatur ble løsemiddelet fjernet *in vacuo*, residuet delt mellom diklormetan og vann, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Etter triturerings med dietyler ble 30 mg (77%) av tittelforbindelsen samlet ved filtrering.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (blanding av tautomerer) δ = 1,03 (t, J = 7,6, 3H), 2,31-2,41 (q, J = 7,6, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,23-7,56 (3 m, 3H), 7,59-7,67 (m, 4H), 8,09-8,18 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,3, 1H), 8,73-8,91 (m, 1H), 8,97-9,11 (m, 1H), 10,33 (s, 1H), 13,38 og 13,25 (2 br. s., 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₅H₂₁F₃N₆O₂[M+H]⁺ 495,1751 funnet 495,1746.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

2-metyl-N-(4-{3-[3-({[4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)propanamid (Forbindelse 40)
 [(I)V, R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; A = NHCONH; R₇ = 4-trifluormetylphenyl; R₁₆ = isopropyl]

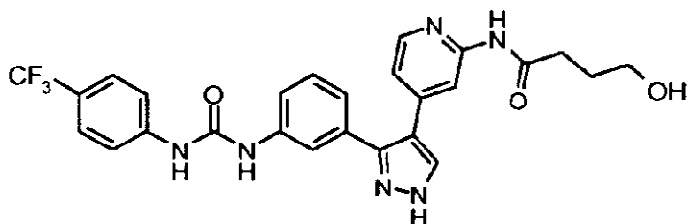


^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,03-1,08 (m, 6H) 2,67-2,79 (m, 1H) 6,83-6,89 (m, 1H) 6,99-7,08 (m, 1H) 7,20-7,57 (m, 3H) 7,58-7,67 (m, 4H) 7,81 (br.s., 1H) 8,10-8,21 (m, 3H) 8,80 (br. s, 1H) 9,04 (br. s, 1H) 10,33 (s, 1 H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 509,1908 funnet 509,1896.

5 Eksempel 28

4-hydroksy-N-(4-{3-[3-{[4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)butanamid (Forbindelse 43)

[(I)V, R1,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluormetylfenyl; R16 = 3-hydroksypropyl]



10

Fremgangsmåte K, Trinn e

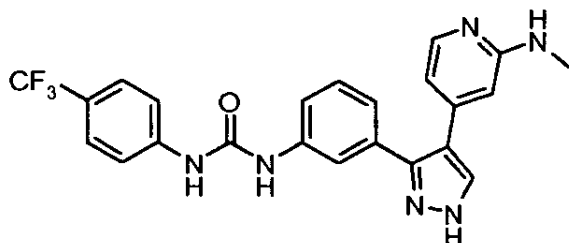
30 mg (0,068 mmol) 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp i 2 ml tørr tetrahydrofuran og 15 μl (0,34 mmol) -butyrolakton ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og en løsning av 680 μl (0,68 mmol) heksametyldisilazan natriumsalt 1 M i THF i 2 ml av det samme løsemiddel ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble opprettholdt ved 0 °C i 6 timer og ved romtemperatur over natten, deretter delt mellom diklormetan og vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble til slutt rensset ved preparativ HPLC i omvendt-fase betingelser (basisk eluent), hvilket ga 20 mg (59%) av tittelforbindelsen.

20 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6)(blanding av tautomerer) δ = 13,39-13,25 (2br.s., 1H), 10,34 (s, 1H); 9,05 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 2H), 8,13 og 7,82 (2bs, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,22-7,56 (3 m, 3H) 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,45 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,39 (t, J=7,45 Hz, 2H), 1,69 (tt, J=6,59, 6,59 Hz, 2H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,1857 funnet 525,1856.

Eksempel 29

1-(3-{4-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

[(I) E, X = CH; R1,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R2 = metylamino; Y = H; R7 = 4-trifluormetylfenyl]



Fremgangsmåte C, Trinn h: 2-fluor-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

1 g (2,3 mmol) 4-jod-1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol (fremstilt som beskrevet i Eksempel 27) ble løst opp i en blanding av 20 ml dioksan og 5 ml vann i en nitrogenatmosfære. 750 mg (2,3 mmol) cesiumkarbonat, 350 mg (0,3 mmol) palladiumtetrakis og 486 mg (3,45 mmol) 2-fluor-pyridyl borsyre ble tilsatt og reaksjonen rørt ved 100 °C i 4 timer. Blandingen ble så filtrert gjennom en plugg med celite og filtratet dampet inn under redusert trykk. Residuet ble oppløst med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. 680 mg (73%) av tittelforbindelsen krystalliserte fra dietyler.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,74 (s, 3H) 5,36 (s, 2H) 6,91-6,99 (m, 2H) 7,16-7,18 (m, 1H) 7,34-7,39 (m, 2 H) 7,45-7,48 (m, 1H) 7,68 (dd, J=8,79, 7,81 Hz, 1H) 7,78-7,83 (m, 1H) 8,15 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,20-8,28 (m, 2H) 8,43 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₂H₁₈FN₄O₃[M+H]⁺ 405,1358 funnet 405,1369.

Fremgangsmåte E, Trinn c1: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin

500 mg (1,24 mmol) 2-fluor-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin ble løst opp i en blanding av 6 ml metylamin 40% i vann og 12 ml dioksan og blandingen utsatt for mikrobølgebestråling ved 130 °C i 2 timer i en forseglet ampulle. Løsemiddelet ble så fjernet under redusert trykk og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble til slutt rensert ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ 9/1), hvilket ga 300 mg (58%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,70 (d, J=4,88 Hz, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,34 (s, 2H) 6,29-6,31 (m, 1H) 6,34 (dd, J=5,25, 1,46 Hz, 1H) 6,40 (q, J=4,60 Hz, 1H) 6,85-6,97 (m, 2H) 7,33-7,38 (m, 2H) 7,65 (t, J=8,06, 1H) 7,83 (dt, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,16-8,21 (m, 1H) 8,27 (t, J=1,89 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₁N₅O₃[M+H]⁺ 416,1717 funnet 416,1720.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte oppnådde man de følgende mellomprodukter:

N-etyl-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amin

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,07 (t, J=7,14 Hz, 3H) 3,13-3,23 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,34 (s, 2H) 6,29-6,35 (m, 2H) 6,44 (br.s., 1H) 6,90-6,98 (m, 2H) 7,32-7,38 (m, 2H) 7,64 (t, J=8,05, 1H) 7,84 (dt, J=7,90, 1,24 Hz, 1H) 7,89 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,17-8,21 (m, 1H) 8,26 (t, J=1,89 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₄H₂₃N₅O₃[M+H]⁺ 430,1874 funnet 430,1877.

N'-{4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}N,N-dirnetyletane-1,2-diamin

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,23 (bs, 6H) 2,45 (bs, 2H) 3,31 (bs, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,34 (s, 2H) 6,32-6,38 (m, 3H) 6,89-6,96 (m, 2H) 7,30-7,39 (m, 2H) 7,62-7,68 (m, 1H) 7,84 (dt, J=7,96, 1,21 Hz, 1H) 7,90 (m, J=5,86 Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,19 (ddd, J=8,21, 2,35, 1,04 Hz, 1H) 8,25 (t, J=1,89 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₆H₂₈N₆O₃[M+H]⁺ 473,2296 funnet 473,2304.

4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-metoksyetyl)pyridin-2-amin

HRMS(ESI): beregnet for C₂₅H₂₅N₅O₄[M+H]⁺ 460,1980 funnet 460,1964.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin

300 mg (0,72 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin ble løst opp i en blanding av 20 ml dioksan og 4 ml vann og 381 mg (7,2 mmol) ammoniumklorid og 190 mg (2,9 mmol) metallisk sink ble tilsatt. Reaksjonen ble opprettholdt ved 100 °C under omrøring i 6 timer. Blandingen ble så filtrert gjennom en plugg med celite og løsemiddelet fjernet *in vacuo*. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og vann, tørket over natriumsulfat og dampet inn igjen, hvilket ga, etter triturerer med dietyler, 260 mg (93%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,68 (d, J=4,76 Hz, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,04 (bs, 2H) 5,26 (s, 2H) 6,24-6,31 (m, 1 H) 6,30 (s, 1H) 6,33 (dd, J=5,37, 1,46 Hz, 1H) 6,44-6,53

(m, 2H) 6,70 (t, J=1,83 Hz, 1H) 6,90-6,94 (m, 2H) 6,94 - 6,98 (m, 1H) 7,27-7,32 (m, 2H) 7,83 (dd, J=5,31, 0,43 Hz, 1H) 8,05 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₃N₅O [M+H]⁺ 386,1986 funnet 386,1991.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende mellomprodukter oppnådd:

5 **4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin**

Utbytte 77%.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,03-1,10 (m, 3H) 3,09-3,21 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,04 (s, 2H) 5,26 (s, 2H) 6,27 (t, J=5,43 Hz, 1H) 6,32 (d, J=1,46 Hz, 1H) 6,30 (s, 1H) 6,47 (dt, J=8,88, 1,30 Hz, 1H) 6,49-6,52 (m, 1H) 6,70 (t, J=1,89 Hz, 1H) 6,90-7,00 (m, 3H) 7,24-7,35 (m, 2H) 7,82 (dd, J=5,13, 0,73 Hz, 1H) 8,02 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₄H₂₅N₅O [M+H]⁺ 400,2132 funnet 400,2141.

N'-{4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-yl}-N,N-dimetyletan-1,2-diamin

15 Utbytte 74%

HRMS(ESI): beregnet for C₂₆H₃₀N₆O [M+H]⁺ 443,2554 funnet 443,2555.

4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-metoksyetyl)pyridin-2-amin

Utbytte 54%

20 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,15-3,21 (m, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,37-3,42 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,04 (br. s., 2H) 5,26 (s, 2H) 6,32 (dd, J=5,37, 1,22 Hz, 1H) 6,34-6,41 (m, 2H) 6,47 (dt, J=7,60, 1,14 Hz, 1H) 6,50 (ddd, J=7,96, 2,23, 0,92 Hz, 1H) 6,70 (t, J=1,77 Hz, 1H) 6,90-6,99 (m, 3H) 7,28-7,32 (m, 2H) 7,81 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₅H₂₇N₅O₂ [M+H]⁺ 430,2238 funnet 430,2242.

25 **Fremgangsmåte G, Trinn e: 1-(3-{1-(4-metoksybenzyl)-4-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea**

250 mg (0,65 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin ble løst opp i 10 ml tørr dimetylformamid og 92 µl p-trifluormetylphenylisocyanat ble tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur over natten, helt i vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn. Residuet ble rensset ved

flash-kromatografi på en silikagelkolonne CH_2Cl_2 - CH_3COCH_3 ; fra 9/1 til 8/2), hvilket ga 234 mg (63%) av tittelforbindelsen.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,69 (d, J =4,88 Hz, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 6,31 (s, 1H) 6,29-6,35 (m, 2 H) 6,94 (d, J =8,79 Hz, 2H) 7,00 (dt, J =7,75, 1,25 Hz, 1H) 7,26 (m, J =8,79 Hz, 1H) 7,33 (d, J =8,79 Hz, 2H) 7,47-7,55 (m, 2H) 7,58-7,69 (m, 4H) 7,87 (d, J =5,25 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,83 (s, 1H) 9,01 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 573,2221 funnet 573,2216.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende urea-intermediater oppnådd:

10 **1-(3-{4-[2-(etyl amino)pyridin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea**

Utbytte 58%

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,06 (t, J =7,14 Hz, 3H) 3,09-3,21 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 6,28-6,35 (m, 3H) 6,91-6,96 (m, 2H) 6,97-7,03 (m, 1H) 7,26 (t, J =7,87 Hz, 1H) 7,30-7,37 (m, 2H) 7,48-7,54 (m, 2H) 7,58-7,68 (m, 4H) 7,82-7,87 (m, 1H) 8,08 (s, 1H) 8,83 (s, 1H) 9,02 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 587,2377 funnet 587,2374.

1-{3-[4-(2-{[2-(dimetyl amino)etyl] amino}pyridin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

Utbytte 50%

20 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,16-2,23 (m, 6H) 2,41-2,53 (m, 2H) 3,21-3,37 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 6,27 (bs, 1H) 6,35 (dd, J =5,31, 1,28 Hz, 1H) 6,37 (s, 1H) 6,91-6,96 (m, 2H) 6,96-7,01 (m, 1H) 7,26 (t, J =7,87 Hz, 1H) 7,33 (d, J =8,67 Hz, 2H) 7,48-7,52 (m, 1H) 7,52-7,54 (m, 2H) 7,58-7,67 (m, 4H) 7,86 (d, J =5,13 Hz, 1H) 8,88 (s, 1H) 9,06 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 630,2799 funnet 630,2822.

Fremgangsmåte M, Trinn a: 1-(3-{4-[2-(etyl amino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

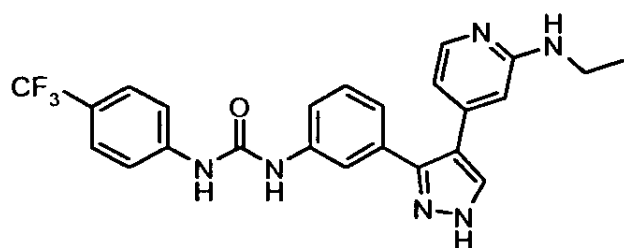
200 mg (0,35 mmol) 1-(3-{1-(4-metoksybenzyl)-4-[2-(etyl amino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp med 10 ml trifluoreddiksyre og løsningen ble rørt ved 70 °C i 6 timer. Løsemiddelet ble så dampet inn og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn igjen, hvilket ga, etter triturerings med dietyleter, 100 mg (63%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (blanding av tautomerer) δ = 13,13 og 13,26 (2s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 7,77 og 8,04 (2bs, 1H), 7,86 (d, J=5,37 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 4H), 7,43-7,58 (3 m, 3H) 7,28 (m, 1H), 6,21-6,42 (m, 3H), 2,68 (d, J=4,88 Hz, 3H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₀F₃N₆O [M+H]⁺ 453,1645 funnet 453,1638.

5 Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble de følgende forbindelsene oppnådd:

1-(3-{4-[2-(etyl amino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

[(I)E, X = CH; R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₂ = etyl amino; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]



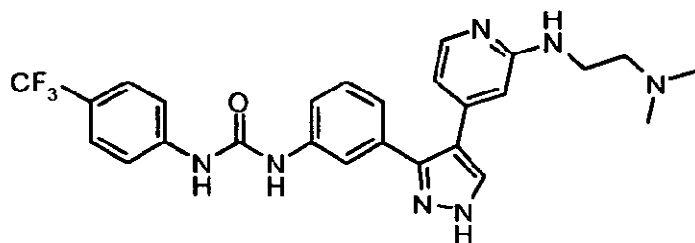
10

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,06 (t, J=7,08 Hz, 3H) 3,15 (dq, J=7,08,12,69 Hz, 2H) 6,30 (t, J=4,64 Hz, 1H) 6,33-6,38 (m, 2H), 7,03-7,08 (m, 1H) 7,25-7,42 (m, 1H) 7,44-7,59 (2m, 2H) 7,56-7,69 (m, 4H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,75 og 8,03 (2bs, 1H) 8,91 og 8,82 (2bs, 1H) 9,11 og 9,05 (2 bs, 1H) 13,13 og 13,26 (2bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₄H₂₁F₃N₆O [M+H]⁺ 467,1802 funnet 467,1808.

15

1-{3-[4-(2-{[2-(dimetyl amino)etyl] amino}pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

[(I)E, X = CH; R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = 0; R₂ = (2-dimetyl amino)etyl amino; Y = H; R₇ = 4-trifluormetylfenyl]



20

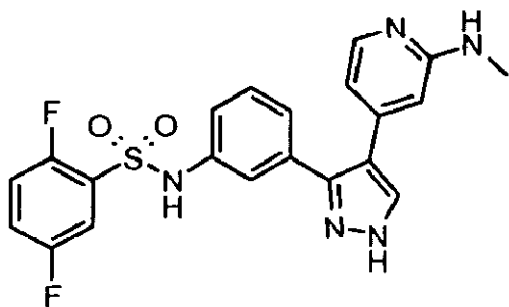
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) (blanding av tautomerer) δ = 2,12 (s, 6H), 2,34 (t, J = 6,71, 2H), 3,22 (q, J=6,23 Hz, 2H), 6,16 (t, J = 5,37, 1H), 6,37 (dd, J = 5,25, 1,22, 1H), 6,39-6,45 (br.s., 1H), 7,04 (d, J=7,63 Hz, ¹H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,86 (d, J=5,19 Hz, 1H), 13,25 og 13,12 (2 br.s., 1H).

25 HRMS(ESI): beregnet for C₂₆H₂₆F₃N₇O [M+H]⁺ 510,2224 funnet 510,2226.

Eksempel 30

2,5-difluor-N-(3-{4-[2-(metylamo)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)benzensulfonamid

[(I)C, X = CH; R1,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R2 = metylamo; R7' = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte G, Trinn c: 2,5-difluor-N-(3-{1-(4-metoksybenzyl)-4-[2-(metylamo)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)benzensulfonamid

250 mg (0,65 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-metylpyridin-2-amin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 29) ble løst opp i 10 ml tørr pyridin og 87 µl 2,5-difluorbenzensulfonylchlorid ble tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur over natten, deretter helt i vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn *in vacuo*. Residuet ble så triturerert med dietyleter, hvilket ga 300 mg av tittelforbindelsen (82%).

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,66 (d, J=4,88 Hz, 3H) 3,74 (s, 3H) 5,27 (s, 2H) 6,19 (dd, J=5,25, 1,34 Hz, 1H) 6,21 (s, 1H) 6,30 (m, J=3,30 Hz, 1H) 6,90-6,97 (m, 2H) 7,03-7,10 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 2H) 7,28-7,34 (m, 2H) 7,44-7,60 (m, 3H) 7,81 (d, J = 5,25, 1H) 8,07 (s, 1H) 10,78 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₉H₂₅F₂N₅O₃S[M+H]⁺ 562,1719 funnet 562,1727.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble det følgende sulfonamidintermediatet også oppnådd:

2,5-difluor-N-{3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-{2-[(2-metoksyetyl)amino]pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl}benzensulfonamid

25 Utbytte 86%

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,23 (s, 3H) 3,27-3,42 (m, 4H), 3,74 (s, 3H) 5,27 (s, 2H) 6,16 (dd, J=5,31, 1,40 Hz, 1H) 6,31 (s, 1H) 6,34-6,40 (m, 1H) 6,91-6,95 (m, 2H) 7,02-7,10 (m, 2H) 7,19-7,24 (m, 1H) 7,23 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,29-7,33 (m, 2H) 7,45-

7,58 (m, 3H) 7,79 (d, J=5,49 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 10,77 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₃₁H₂₉F₂N₅O₄S[M+H]⁺ 606,1981 funnet 606,1988.

Fremgangsmåte M, Trinn a: 2,5-difluor-N-(3-{4-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)benzensulfonamid

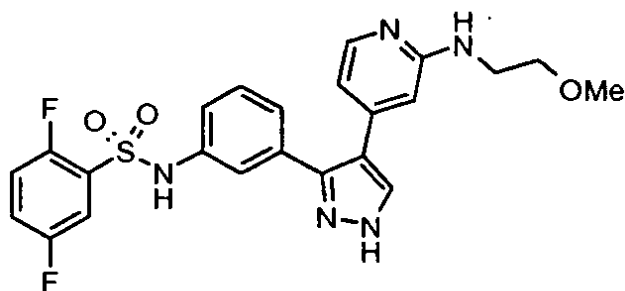
- 5 300 mg (0,53 mmol) 2,5-difluor-N-(3-{1-(4-metoksybenzyl)-4-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)benzensulfonamid ble løst opp i 10 ml trifluoreddiksyre og blandingen oppvarmet til 70 °C under omrøring i 4 timer. Løsemiddelet ble så fjernet *in vacuo*, residuet delt mellom diklormetan og en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble til slutt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂- CH₃COCH₃; fra 9/1 til 8/2), hvilket ga 47 mg (20%) av tittelforbindelsen.

- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (blanding av tautomerer) δ = 13,14 og 13,25 (2bs, 1H), 10,78 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (m, 1H) 7,44-7,60 (m, 3H) 7,05-7,39 (several m, 4H),
15 6,26-6,30 (m, 3H), 2,66 (d, J=4,88 Hz, 3H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₁H₁₇F₂N₅O₂S[M+H]⁺ 442,1144 funnet 442,1156.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte oppnådde man også det følgende sulfonamid:

2,5-difluor-N-[3-(4-{2-[(2-metoksyetyl)amino]pyridin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid

- 20 [(I)C, X = CH; R₁,R₃,R₄,R₅,R₆ = H; m = O; R₂ = (2-metoksy)etylamino; R₇' = 2,5-difluorfenyl]



Utbytte

33%

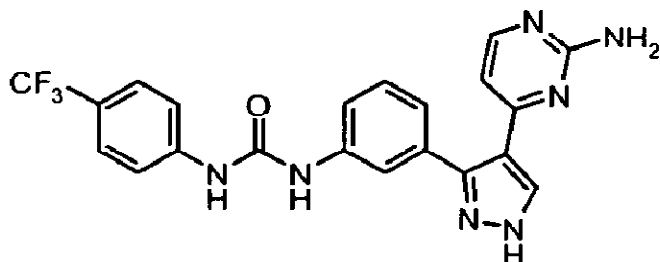
- ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) (utvalgte signaler) δ = 13,14 og 13,25 (2s, 1H), 10,78 (bs, 1H), 7,0-8,0 (several m, 8H), 3,33 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).
25 HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₁F₂N₅O₃S[M+H]⁺ 486,1406 funnet 486,1396.

Eksempel 31

1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)-fenyl]urea (Forbindelse 31)

[(1)E, X= N; R1,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; R2 = NH2; Y = H; R7 = 4-

5 trifluormetylfenyl]

**Fremgangsmåte C, Trinn i: 3-(3-nitrofenyl)-4-[(trimetylsilyl)etynyl]-1H-pyrazol**

415 mg (1,32 mmol) 4-jod-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol (fremstilt som beskrevet i Eksempel 27) ble løst opp i 15 ml tørr tetrahydrofuran og 494 µL (3,42 mmol) trietylamin, 80 mg (0,106 mmol) palladium(II)-bis(trifenylfosfin)diklorid, 26 mg (0,166 mmol) kobberjodid og 406 µL (2,9 mmol) trimetylsilylacetylen ble tilsatt etterfølgende i en nitrogenatmosfære. Reaksjonen ble refluksert under omrøring i 4 timer. Løsemiddelet ble så fjernet *in vacuo* og residuet oppløst med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn, hvilket ga, etter triturerings med diisopropyleter, 300 mg (80%) av tittelforbindelsen, som ble anvendt for det neste trinnet uten noen ytterligere rensing.

Trinn j: 4-Etynyl-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol

300 mg (1,05 mmol) 3-(3-nitrofenyl)-4-[(trimetylsilyl)etynyl]-1H-pyrazol ble suspendert i 60 ml metanol og 120 mg (2,1 mmol) kaliumfluorid ble tilsatt og blandingen rørt ved romtemperatur over natten. Etter denne tiden ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble til slutt rensert ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ 9/1), hvilket ga 150 mg (67%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,37 (s, 1H) 7,78 (t, J=7,93 Hz, 1H) 8,24 (d, J=8,30 Hz, 1H) 8,26-8,29 (m, 1H) 8,47 (d, J=8,06 Hz, 1H) 8,91 (s, 1H) 13,50 (bs, 1H). MS(ESI)(-) 212 m/z [M-H].

Trinn I: 1-[3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanon

Til en løsning av 350 mg (1,6 mmol) 4-etynyl-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol i en blanding av 50 ml dioksan og 0,5 ml (28 mmol) vann, ble 0,5 ml (6,5 mmol) trifluoreddiksyre tilsatt. Reaksjonen ble varmet ved 100 °C under omrøring i 2 timer. Det organiske
 5 løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet delt mellom etylacetat og vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet, hvilket ga, etter triturerer med dietyler, 251 mg (68%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,47 (s, 3H) 7,70 (t, J=7,93 Hz, 1H) 8,22 (t, J=7,14 Hz, 2H) 8,64 (bs, 1H) 8,72 (s, 1H) 13,67 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet
 10 for C₁₁H₉N₃O₃ [M+H]⁺ 232,0717 funnet 232,0719.

Beskyttelse av pyrazolet: 1-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanon

320 mg (1,39 mmol) 1-[3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanon ble løst opp med 15 ml tørr dimetylformamid og 540 mg (1,66 mmol) cesiumkarbonat og 189 µl (1,39 mmol) p-metoksybenzyl klorid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble opprettholdt ved 70 °C under
 15 omrøring i 8 timer. Løsemiddelet ble så fjernet under redusert trykk og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble til slutt renses ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (sykloheksan-etylacetat; fra 4/1 til 3/2), hvilket ga 470 mg (97%) av
 20 tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,44 (s, 3H) 3,74 (br.s., 3H) 5,34-5,37 (m, 2H) 6,91-6,97 (m, 2H) 7,31-7,37 (m, 2H) 7,69 (t, J=8,06 Hz, 1H) 8,14-8,19 (m, 1H) 8,23 (ddd, J=8,21, 2,41, 1,10 Hz, 1H) 8,58-8,60 (m, 1H) 8,80 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₁₉H₁₇N₃O₄ [M+H]⁺ 352,1292 funnet 352,1308.

25 Fremgangsmåte C, Trinn m: (2E)-3-(dimetylamino)-1-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-en-1-on

460 mg (1,3 mmol) 1-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanon ble løst opp i 25 ml tørr tetrahydrofuran og 15 ml dimetylformamid di-tert-butylacetal (62 mmol) ble tilsatt til den resulterende løsningen. Reaksjonen ble varmet ved 70 °C under
 30 omrøring i 6 timer. Løsemiddelet ble så dampet inn *in vacuo* og residuet fortynnet med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble til slutt tørket over natriumsulfat og dampet inn, hvilket ga 500 mg (96%) av tittelforbindelsen som en olje.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,65-3,12 (m, 6H) 3,73 (s, 3H) 5,32 (s, 2H) 5,47 (d, J=12,33 Hz, 1H) 6,89-6,97 (m, 2H) 7,27-7,36 (m, 2H) 7,58 (d, J=12,45 Hz, 1H) 7,64 (t,

$J=8,06$ Hz, 1H) 8,15-8,23 (m, 2H) 8,50 (s, 1H) 8,67-8,71 (m, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $C_{22}H_{22}N_4O_4[M+H]^+$ 407,1714 funnet 407,1724.

Trinn n: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin

5 450 mg (1,1 mmol) (2E)-3-(dimetylamino)-1-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]prop-2-en-1-one ble løst opp i 10 ml tørr dimetylformamid og 1,2 g (6,66 mmol) guanidinkarbonat og 910 mg (6,66 mmol) kaliumkarbonat ble tilsatt. Etter 16 timer ved 120 °C ble løsemiddelet fjernet *in vacuo* og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble til slutt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 - CH_3COCH_3 9/1), hvilket ga 300 mg (68%) av tittelforbindelsen.

1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,74 (s, 3H) 5,36 (s, 2H) 6,42 (s, 2H) 6,52 (d, $J=5,13$ Hz, 1H) 6,94 (d, $J=8,79$ Hz, 2H) 7,34 (d, $J=8,79$ Hz, 2H) 7,68 (t, $J=8,06$ Hz, 1H) 8,07 (ddd, $J=7,81, 1,59, 1,10$ Hz, 1H) 8,13 (d, $J=5,13$ Hz, 1H) 8,21 (ddd, $J=8,24, 2,38, 0,98$ Hz, 1H) 8,37 (s, 1H) 8,49 (t, $J=1,89$ Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $C_{21}H_{18}N_6O_3$ 403,1513 funnet 403,1509.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin

1,6 g (3,98 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin ble løst opp i en blanding av 100 ml dioksan og 30 ml vann og 2,12 g (40 mmol) ammoniumklorid og 1,05 g (16 mmol) metallisk sink ble tilsatt deretter. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 100 °C i 6 timer. Suspensjonen ble så filtrert gjennom en plugg med celite og filtratet dampet inn. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og vandig natriumhydrogenkarbonat, tørket over natriumsulfat og dampet inn igjen, hvilket ga 1 g (67%) av tittelforbindelsen.

HRMS(ESI): beregnet for $C_{21}H_{20}N_6O$ $[M+H]^+$ 373,1772 funnet 373,1771.

Trinn e: 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

1 g (2,7 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin ble løst i 290 ml tørr dimetylformamid og 386 μ l p-trifluormetylphenylisocyanat ble tilsatt. Reaksjonen ble så rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt i vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn. Råproduktet ble rensset ved flash-

kromatografi på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 - CH_3COCH_3 ; fra 9/1 til 8/2), hvilket ga 800 mg (53%) av tittelforbindelsen.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,74 (s, 3H) 5,32 (s, 2H) 6,31 (d, $J=5,25$ Hz, 1H) 6,42-6,47 (m, 2H) 6,93-6,96 (m, 2H) 7,10 (dt, $J=7,69$, 0,92 Hz, 1H) 7,32-7,36 (m, 2H) 7,60-7,68 (m, 4H) 8,04 (d, $J=5,25$ Hz, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,93 (s, 1H) 9,10 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560,2017 funnet 560,2004.

Fremgangsmåte M, Trinn a: 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea

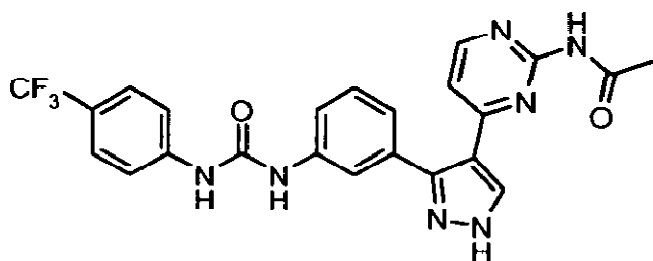
800 mg (1,4 mmol) 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp i 20 ml trifluoreddiksyre og blandingen rørt ved 70 °C i 4 timer. Løsemiddelet ble så fjernet under redusert trykk og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn. Produktet ble til slutt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 - CH_3OH ; fra 99/1 til 95/5), hvilket ga 450 mg (73%) av tittelforbindelsen.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,39 (d, $J=5,13$ Hz, 1H) 6,45 (bs, 2H), 7,15 (d, $J=7,57$ Hz, 1H) 7,27-7,70 (several m, 7H), 7,96 og 8,18 (2s, 1H, tautomere), 8,05 (d, $J=5,25$ Hz, 1H) 8,90 (2s, 1H, tautomere) 9,10 (2s, 1H, tautomere), 13,23 og 13,33 (2s, 1 H tautomere). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,1441 funnet 440,1436.

Eksempel 32

N-(4-{3-[3-({[4-(trifluormetyl)fenyl]karbamoyl}amino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)acetamid (Forbindelse 32)

[(1)Z, R1,R3,R4,R5,R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluormetylphenyl; R16 = metyl]



Fremgangsmåte L, Trinn d

144 mg (0,33 mmol) 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]urea ble løst opp i 10 ml tørr tetrahydrofuran og 226 μl (1,32 mmol)

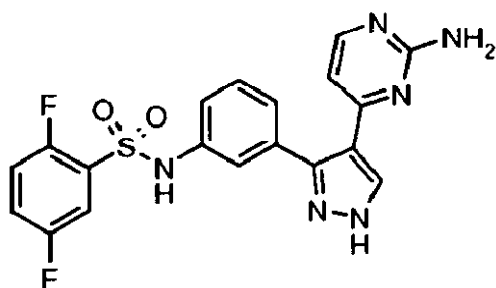
N,N-diisopropyl-N-etylamin og 94 µl acetylklorid ble tilsatt i rekkefølge. Etter 8 timer ved romtemperatur ble løsemiddelet fjernet *in vacuo* og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med en vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat. Residuet ble oppløst med 10 ml metanol og rørt ved romtemperatur over natten. Løsemiddelet ble så dampet inn og råproduktet renses ved preparativ HPLC (CH₂Cl₂-etanol 9/1), hvilket ga 79 mg (50%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,13 (s, 3H) 6,95 (m, 1H) 7,17 (m, 1H) 7,60-7,67 (m, 7H) 8,21 (2s, 1H, tautomere) 8,44 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,91 (2s, 1H, tautomere) 9,10 (2s, 1H, tautomere) 10,26 (s, 1H) 13,39-13,40 (2s, 1 H, tautomere). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₁₈F₃N₇O₂ [M+H]⁺ 482,1547 funnet 482,1540.

Eksempel 33

N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzen-sulfonamid (Forbindelse 34)

[(I)A, X = N; R₃,R₄,R₅,R₆ = H; R₂ = NH₂; A = -NHSO₂-; R₇ = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte G, Trinn c: N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid

175 mg (0,47 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-amin ble løst opp med 10 ml tørr pyridin og 63 µl 2,5-difluorbenzensulfonylklorid ble tilsatt under omrøring. Løsningen ble opprettholdt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble så helt i vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. Residuet ble renses ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂- CH₃COCH₃; fra 9/1 til 8/2), hvilket ga 80 mg (31%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,74 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 6,12 (d, J= 5,13 Hz, 1 H) 6,45 (s, 2H) 6,90-6,97 (m, 2H) 7,12-7,19 (m, 2H) 7,24-7,35 (m, 4H) 7,47-7,60 (m, 3H) 7,97 (d, J=5,13 Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 10,79 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₇H₂₂F₂N₆O₃S [M+H]⁺ 549,1515 funnet 549,1520.

Fremgangsmåte M, Trinn a: N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzen-sulfonamid

80 mg (0,14 mmol) N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5- difluorbenzensulfonamid ble løst opp i 5 ml trifluoreddiksyre og den resulterende løsningen ble varmet ved 70 °C under omrøring i 2 timer. Løsemiddelet ble fjernet *in vacuo* og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn, hvilket ga, etter triturering med dietyleter, 10 mg (17%) av tittelforbindelsen.

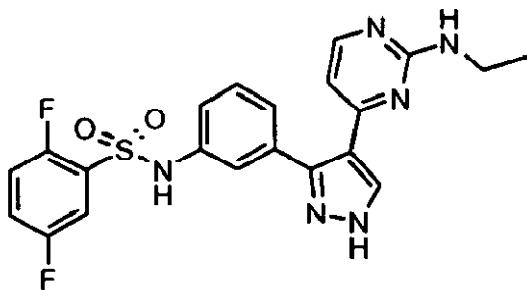
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,19 (bs, 1H) 6,43 (bs, 2H) 7,10-8,18 (flere m, 9H), 10,79 og 10,92 (2s, 1H, tautomere), 13,24 og 13,30 (2s, 1 H, tautomere). HRMS(ESI): beregnet for C₁₉H₁₄F₂N₆O₂S [M+H]⁺ 429,0940 funnet 429,0945.

Eksempel 34

N-(3-{4-[2-(etylamino)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-2,5-

difluorbenzensulfonamid (Forbindelse 55)

(I)A, X = N; R₃,R₄,R₅,R₆ = H; R₂ = etylamino; A = -NHSO₂-; R₇ = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte C, Trinn o: 1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

1 g (2,3 mmol) 4-jod-1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol (fremstilt som beskrevet i Eksempel 27) ble løst i 20 ml tørr toluen og 3,18 ml 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (23 mmol), 20 mg (0,08 mmol) palladium(II)klorid diacetoneitril-kompleks, 80 mg (0,005 mmol) S-Phos (2-disykloheksylfosfino-2',6'- dimetoksy-1,1'-bifenyl) og 774 µl (5,7 mmol) trietylamin ble tilsatt deretter. Reaksjonsblandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling i en forseglet ampulle ved 90 °C i 30 minutter. Blandingen ble så filtrert gjennom en plugg med celite og filtratet dampet inn *in vacuo*. Residuet ble tatt opp med diklormetan og vasket med vann og den organiske fasen

tørket over natriumsulfat og dampet inn igjen. Råproduktet ble til slutt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 - CH_3COCH_3 1%), hvilket ga 800 mg (80%) av tittelforbindelsen, krystallisert fra dietyleter.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,28 (s, 12 H) 3,73 (s, 3H) 5,33 (s, 2H) 6,75-7,05 (m, 2H) 7,26-7,36 (m, 2H) 7,67 (t, J =7,99 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,17 (ddd, J =8,24, 2,38, 0,98 Hz, 1H) 8,25-8,37 (m, 1H) 8,91 (t, J =1,95 Hz, 1 H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,2075 funnet 435,2066.

Trinn p: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(metylsulfanyl)pyrimidin

2,6 g (6 mmol) 1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1, 3, 2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol ble løst opp i en blanding av 520 ml dioksan og 130 ml vann under en nitrogenatmosfære. 709 μl (6 mmol) 2-metyltio-4-klor-pyrimidin, 3,9 g (12 mmol) cesiumkarbonat og 650 mg (0,6 mmol) palladiumtetrakis ble deretter tilsatt til den resulterende løsningen under omrøring. Reaksjonsblandingen ble varmet ved 100 °C i 6 timer, deretter filtrert gjennom en plugg med celite og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og vann, den organiske fasen tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble til slutt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (sykloheksan-etylacetat; fra 9/1 til 4/1), hvilket ga 2,3 g (88%) av tittelforbindelsen.

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,16 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 5,35 (s, 2H) 6,87-6,96 (m, 2H) 7,18 (d, J =5,25 Hz, 1H) 7,28-7,39 (m, 2H) 7,66 (t, J =8,06 Hz, 1H) 7,94 (dt, J =7,99, 1,13 Hz, 1H) 8,21 (ddd, J =8,24, 2,38, 1,10 Hz, 1H) 8,31 (t, J =1,83 Hz, 1H) 8,47 (d, J =5,25 Hz, 1H) 8,64 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,1282 funnet 434,1278.

Fremgangsmåte F, Trinn a: 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(metylsulfonyl)pyrimidin

2,3 g (5 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(metylsulfanyl)pyrimidin ble løst opp med 50 ml tørr diklormetan og 2,24 g (10 mmol) m-klorperbenzoesyre 77% ble tilsatt til den resulterende løsningen. Reaksjonen ble opprettholdt ved romtemperatur i 4 timer under omrøring, deretter fortynnet med det samme løsemiddelet og vasket med en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under redusert trykk. Residuet ble trituret med diisopropyleter og samlet ved filtrering, hvilket ga 2,2 g (95%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,05 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 5,38 (s, 2H) 6,86-7,03 (m, 2H) 7,24-7,44 (m, 2H) 7,66 (t, J=8,00 Hz, 1H) 7,78 (d, J=5,37 Hz, 1H) 7,89-8,06 (m, 1H) 8,23 (ddd, J=8,24, 2,38, 1,10 Hz, 1H) 8,31 (t, J=1,95 Hz, 1H) 8,82 (s, 1H) 8,87 (d, J=5,37 Hz, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₂H₁₉N₅O₅S [M+H]⁺ 466,1180 funnet 466,1168.

Fremgangsmåte F, Trinn b: N-etyl-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin

450 mg (0,97 mmol) 4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(netylsulfonyl)pyrimidin ble løst opp i en blanding av 10 ml dioksan og 5 ml etylamin 70% i vann. Den resulterende løsningen ble utsatt for mikrobølgebestråling i en forseglet ampulle ved 140 °C i 45 minutter. Løsemiddelet ble så fjernet og residuet ble fordelt mellom diklormetan og vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn til tørrhet. 391 mg (94%) av tittelforbindelsen ble oppnådd by triturerings med dietyleter.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,77-1,05 (m, 3H) 2,83-3,18 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,35 (s, 2H) 6,60 (br. s., 1H) 6,86 (d, J=8,67 Hz, 1H) 6,91-6,98 (m, 2H) 7,30-7,38 (m, 2H) 7,67 (t, J=8,06 Hz, 1H) 8,03 (d, J=7,69 Hz, 1H) 8,16 (d, J=5,00 Hz, 1H) 8,21 (ddd, J=8,21, 2,41, 0,98 Hz, 1H) 8,39 (bs, 1H) 8,46 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₂N₆O₃ [M+H]⁺ 431,1826 funnet 431,1811.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte ble det følgende intermediet oppnådd:

4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin

(Mikrobølgebestråling ble utført ved 130 °C i 1 h. Utbytte: 81 %) ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,19-1,95 (several m, 4H) 2,05-2,82 (several m, 7H) 3,21-3,69 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 5,35 (s, 2H) 6,65 (br. s., 1H) 6,86 (d, J=8,67 Hz, 1H) 6,91-6,97 (m, 2H) 7,31-7,39 (m, 2H) 7,68 (t, J=8,06 Hz, 1H) 7,99 (bs, 1H) 8,19 (d, J=5,13 Hz, 1H) 8,22 (ddd, J=8,18, 2,26, 1,04 Hz, 1H) 8,33 (bs, 1H) 8,45 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₇H₂₉N₇O₃ [M+H]⁺ 500,2405 funnet 500,2387.

Fremgangsmåte G, Trinn a: 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-etylpyrimidin-2-amin

391 mg (0,91 mmol) N-etyl-4-[1-(4-metoksybenzyl)-3-(3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin ble løst opp i en blanding av 20 ml dioksan og 4 ml vann. 239 mg (3,64 mmol) metallisk sink og 485 mg (9,1 mmol) ammoniumklorid ble så tilsatt til den resulterende løsningen. Reaksjonen ble utført ved 100 °C under omrøring i 5 timer.

Suspensjonen ble så filtrert gjennom en plugg med celite og filtratet dampet inn *in vacuo*. Residuet ble fordelt mellom diklormetan og vandig natriumhydrogenkarbonat og den organiske fasen tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi et råprodukt rensset ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂CL₂-CH₃COCH₃; fra 9/1 til 7/3), hvilket ga 340 mg (93%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,08 (t, J=7,14 Hz, 3H) 3,20-3,29 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 5,08 (bs, 2H) 5,29 (s, 2H) 6,31 (d, J=5,13 Hz, 1H) 6,51-6,58 (m, 2H) 6,70 (t, J=1,65 Hz, 1H) 6,87 (t, J=5,74 Hz, 1H) 6,91-6,96 (m, 2H) 7,01 (t, J=7,81 Hz, 1H) 7,27-7,34 (m, 2H) 8,03 (d, J=5,13 Hz, 1H) 8,21 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₃H₂₄N₆O [M+H]⁺ 401,2085 funnet 401,2093.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte oppnådde man det følgende intermediat:

4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(1-metylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin

Utbytte: 82%

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,39-1,53 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,07 (bs, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,34 (bs, 1H), 6,68-6,80 (m, 4H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,00 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 8,04 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,09-8,19 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₇H₃₁N₇O [M+H]⁺ 470,2663 funnet 470,2668.

Trinn c: N-(3-{4-[2-(etylamino)pyrimidin-4-yl]-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)-2,5- difluorbenzensulfonamid

340 mg (0,85 mmol) 4-[3-(3-aminofenyl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-etylpyrimidin-2-amin ble løst opp i 10 ml tørr pyridin og 114 µl (0,85 mmol) 2,5-difluorbenzensulfonylchlorid ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble så helt i vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble til slutt tørket over natriumsulfat og dampet inn, hvilket ga 450 mg (91%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,98 (bs, 3H) 3,10 (bs, 2H) 3,75 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 6,24 (bs, 1H) 6,86 (t, J=5,37 Hz, 1H) 6,94 (d, J=8,54 Hz, 2H) 7,10-7,20 (m, 2H) 7,23-7,28 (m, 2H) 7,32 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,45-7,61 (m, 3H) 8,02 (d, J=5,25 Hz, 1H) 8,27 (bs, 1H) 10,78 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₉H₂₆F₂N₆O₃S [M+H]⁺ 577,1828 funnet 577,1821.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte oppnådde man det følgende intermediat:

2,5-difluor-N-{3-[1-(4-metoksybenzyl)-4-{3-[(1-metylpiiperidin-4-yl)amino]fenyl}-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}benzensulfonamid

Utbytte:

89%

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,36-1,50 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,40 (bs, 1H), 6,79 (bs, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,47-7,60 (m, 3H), 8,04 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₃₃H₃₃F₂N₇O₃S [M+H]⁺ 646,2407 funnet 646,2419.

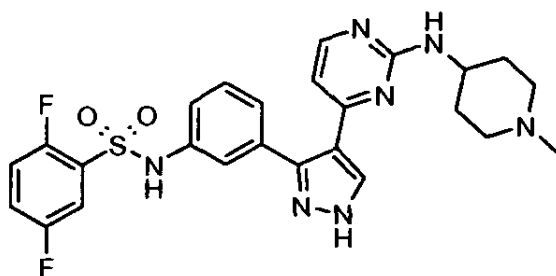
Fremgangsmåte M, Trinn a: N-(3-{4-[2-(etylaminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid

450 mg (0,78 mmol) N-(3-{4-[2-(etylaminopyrimidin-4-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid ble løst opp i 10 ml trifluoreddiksyre og den resulterende løsningen oppvarmet til 70 °C under omrøring i 4 timer. Etter denne tiden ble løsemiddelet dampet inn og residuet tatt opp med diklormetan og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den organiske fasen ble så tørket over natriumsulfat og dampet inn igjen. Råproduktet ble til slutt rensert ved flash-kromatografi på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂-CH₃COCH₃; fra 9/1 til 8/2), hvilket ga 80 mg (22%) av tittelforbindelsen.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,02 (t, J=7,02 Hz, 3H), 3,15 (q, J=5,80 Hz, 2H), 6,35 (d, J=5,19 Hz, 1H), 6,49 (bs, ¹H), 7,08-7,39 (m, 5H), 7,39-7,54 (2m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 10,53 (bs, 1H), 13,04 (bs, 1H). HRMS(ESI): beregnet for C₂₁H₁₈F₂N₆O₂S [M+H]⁺ 457,1253 funnet 457,1250.

Ved å gå frem på en tilsvarende måte oppnådde man den følgende forbindelse:

2,5-difluor-N-[3-(4-{2-[(1-metylpiiperidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid
 [(I)A, X = N; R₃,R₄,R₅,R₆ = H; R₂ = (1-metylpiiperidin-4-yl)amino; A = -NHSO₂-; R₇ = 2,5-difluorfenyl]



Utbytte: 26%

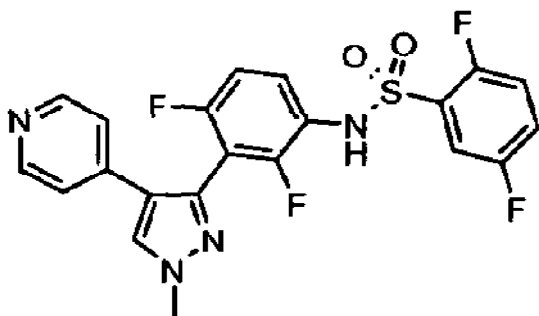
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,25 (s, 3H) 2,50 (m, 4H) 2,73 (m, 4H) 3,38 (m, 1H) 6,40 (bs, 1H), 6,79 (d, $J=7,32$ Hz, 1H) 7,05-7,29 (m, 4H) 7,38-7,64 (m, 3H) 8,04 (m, 2H) 10,47 (bs, 1H) 13,22 (bs, 1H).

5 HRMS(ESI): beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,1831 funnet 526,1834.

Eksempel 35

N-[3-(1-Metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbensensulfonamid (Forbindelse 52)

[(I)C, X = CH; R1 = Me, R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 0; R7' = 2,5-difluorfenyl]



10

Fremstilling av 2-brom-1,3-difluor-4-nitrobenzen [(35), G= NO₂; L' = Br; R3,R6 = F; R4,R5 = H]

Til en rørt, isavkjølt, løsning av 1,3-difluor-2-brombenzen (1,74 g, 9,0 mmol) i 96% svovelsyre (2 mL), ble en blanding av 96% svovelsyre (0,6 mL) og rykende salpetersyre (0,6 mL) sakte tilsatt, under opprettholdelse av temperaturen under 55 °C. Etter tilsetning ble reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter helt på is. Det utfelte stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gulaktig fast stoff (1,7 g, 80%).

HPLC (254 nm): Rt: 6,26 min.
 20 ^1H -NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,1 (m, 1H) 7,1 (m, 1H).

Fremstilling av 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol [(21), PG₃ = tetrahydro-2H-pyran-2-yl; M = 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl]

Til en avkjølt (-78 °C), rørt løsning av 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (fremstilt som beskrevet i litteraturen: J.Med.Chem. 2004, 47, 2995-3008 og JOC 2008, 73, 4309-4312) (11,8 g, 78 mmol) i vannfri THF (200 mL), ble 2,5 M n-BuLi i n-heksan (40 mL, 100 mmol) sakte tilsatt, under opprettholdelse av $T < -70$ °C. Etter tilsetning ble blandingen rørt ved -78 °C i 1 time, deretter ble triisopropylborat (23 mL, 100 mmol)

25

tilsatt dråpevis, under opprettholdelse av $T < -70$ °C. Etter tilsetning ble blandingen latt nå romtemperatur i løpet av omtrent 2 timer, deretter ble en løsning av 2,3-dimetyl-2,3-butandiol (12,5 g, 105 mmol) i vannfri THF (30 mL) tilsatt, fulgt etter 10 min av iseddiksyre (6 mL, 100 mmol). Det fargeløse gele-aktige bunnfallet ble filtrert på en tykk celite-plugg og vasket grundig med dietyleter. Filtratet ble konsentrert for å gi en fargeløs olje som krystalliserte ved tilsetning av n-heptan. Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløst krystallinsk pulver (14,7 g, 53%).

HPLC (254 nm): Rt: 5,81 min.
 $^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,55 (s, 1H) 6,7 (s, 1H) 5,75 (m, 1H) 4,05 (m, 1H) 3,7 (m, 1H) 2,5 (m, 1H) 1,85-2,2 (m, 2H) 1,4-1,75 (m, 3H) 1,2 (s, 12 H). ESI (+) MS: m/z 279 (MH $^+$).

Fremgangsmåte C, Trinn q: 5-(2,6-Difluor-3-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol

Til en løsning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,2 g, 1,04 mmol) i dimetoksyetan (30 mL), ble 2-brom-1,3-difluor-4-nitrobenzen (2,38 g, 10 mmol) i dimetoksyetan (20 mL) tilsatt og blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 10 min. Til løsningen ble 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (4 g, 15 mmol) i dimetoksyetan (30 mL) tilsatt og blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 2 min, deretter ble 2 M natriumkarbonat-løsning (40 mL) tilsatt og blandingen ble refluxert i 4 timer. Blandingene ble avkjølt og den organiske fasen ble konsentrert til olje. Ved tilsetning av dietyleter ble et bunnfall oppnådd, filtrert fra og kastet. Filtratet ble konsentrert og renses ved flash-kromatografi (eluent: diklormetan/etylacetat 20:1). Tittelforbindelsen ble oppnådd som olje (1,27 g, 40%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,38 min.
 $^1\text{H-NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,4 (m, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,5 (m, 1H) 6,6 (s, 1H) 5,2 (m, 1H) 3,7 (m, 1H) 3,3 (m, 1H) 2,2 (m, 1H) 1,9 (m, 2H) 1,6 (m, 1H) 1,4 (m, 2H). ESI (+) MS: m/z 310 (MH $^+$).

Trinn r: 4-brom-5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol

En løsning av 5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (1,23 g, 4 mmol) og N-bromsuksinimid (1,25 g, 7 mmol) i diklormetan (10 mL) ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsningen ble vasket med vann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Urenset 4-brom-5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol ble oppnådd.

HPLC (254 nm): Rt: 7,08 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,5 (m, 1H) 7,9 (s, 1H) 7,6 (m, 1H) 5,25 (m, 1H) 3,7 (m, 1H) 3,4 (m, 1H) 2,2 (m, 1H) 1,9 (m, 2H) 1,6 (m, 1H) 1,4 (m, 2H). ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).

5 **Trinn s: 4-Brom-5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol**

Råproduktet ble løst i 1,25 M saltsyre i metanol (10 mL) og rørt ved romtemperatur i 3 timer. En mettend vandig løsnend av natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert til olje. Etter tilsetting av en 1:1 blanding av diisopropyleter og petroleumeter krystalliserte den ønskede forbindelsen som et off-white fast stoff (0,67 g, 55% to trinn).

HPLC (254 nm): Rt: 3,97 min.

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆, hydroklorid) δ = 7,51-7,59 (m, 1H) 8,19 (bs, 1H) 8,35-8,48 (m, 1H) 13,78 (bs, 1 H). ESI (+) MS: m/z 303 (MH⁻).

15 **Trinn d: 4-Brom-3-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1-metyl-1H-pyrazol**

Til en blanding av 4-brom-5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol (0,88 g, 2,9 mmol) og metyljodid (2 mL, 32 mmol) i diklormetan (20 mL), ble tetrabutylammoniumbromid (0,32 g, 1 mmol) i 7 N natriumhydroksid (20 mL) tilsatt og blandingen ble raskt rørt ved romtemperatur i 3 timer. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med vann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Råprodukt-residuet ble rensed ved flash-kromatografi (eluent: diklormetan/petroleumseter 2:1). Tittelforbindelsen, blanding av de to regioisomere, ble oppnådd som et voksaktig fast stoff (0,53 g, 57%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,42 min.

ESI (+) MS: m/z 319 (MH⁺).

25 **Fremstilling av N-[3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbensensulfonamid**

En blanding av 4-brom-3-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1 -metyl-1H-pyrazol og dens regioisomer 4-brom-5-(2,6-difluor- 3-nitrofenyl)-1-metyl-1H-pyrazol (0,35 g, 1,1 mmol), pulverisert sink (0,39 g, 6 mmol) og ammoniumklorid (0,6 g, 11 mmol) i dioksan (6 mL) og vann (2 mL) ble refluksert under god omrøring i 3 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble tatt opp med diklormetan, vasket med mettend vandig løsnend av natriumhydrogenkarbonat og vann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Råproduktblandingen av 3-(4-brom-1-metyl-1H-

pyrazol-3-yl)-2,4-difluoranilin og dens regioisomer 3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,4-difluoranilin ble oppnådd som et brunaktig fast stoff (0,33 g, 95%).

HPLC (254 nm): Rt: 3,49 min og 3,81 min.
ESI (+) MS: m/z 290 (MH+).

- 5 Til en isavkjølt løsning av en blanding av 3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluoranilin og dens regioisomer 3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,4-difluoranilin i vannfri pyridin (3 mL), ble 2,5-difluorsulfonylchlorid (0,23 g, 1,1 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Mer sulfonylchlorid (0,14 g, 0,7 mmol) ble tilsatt og, etter 2 timers omrøring ble diklormetan tilsatt og løsningen ble
- 10 vasket to ganger med 2 N saltsyre, med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Residuet ble krystallisert fra dietyleter og tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult fast stoff (0,35 g, 68%).

- HPLC (254 nm): Rt: 4,59 min.
- 15 ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,88 (s, 3H) 7,16 (t, J=8,61 Hz, 1H) 7,40 (td, J=8,94, 5,92 Hz, 1H) 7,44-7,61 (m, 2H) 8,07 (s, 1H) 10,68 (bs, 1H). ESI (+) MS: m/z 466 (MH+).

Trinn h: N-[3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbensensulfonamid

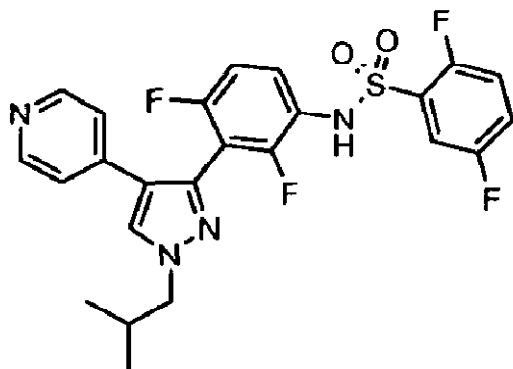
- 20 Til en løsning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,12 g, 0,1 mmol) i dimetoksyetan (3 mL), ble N-[3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbensensulfonamid (0,14 g, 0,3 mmol) i dimetoksyetan (3 mL) tilsatt og blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 5 min. En løsning av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin (0,13 g, 0,63 mmol) i dimetoksyetan (3 mL) ble tilsatt og
- 25 blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 10 min, deretter ble 2 M natriumkarbonatløsning (2,5 mL) tilsatt og blandingen ble varmet ved 110 °C i et mikrobølgerom i 3 timer. Blandingen ble avkjølt og den organiske fasen ble konsentrert. Råproduktoljen ble rensed ved flash-kromatografi (eluent: diklormetan/etylacetat 1:1). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff (0,05 g, 36%).

- 30 HPLC (254 nm): Rt: 5,33 min.
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,68 (bs, NH) 8,22-8,51 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 1H) 7,37-7,49 (m, 3H), 7,20 (td, J=8,85, 1,46 Hz, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₄F₄N₄O₂S [M+H]⁺ 463,0847, funnet 463,0851.

Eksempel 36

N-[3-(1-/4-Butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid (Forbindelse 56)

[(1)C, X = CH; R1 = isobutyl; R2,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 0; R7' = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte C, Trin s og d: N-{3-[4-brom-1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid

4-Brom-5-(2,6-difluor-3-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (fremstilt som beskrevet i Eksempel 35) (0,53 g, 1,38 mmol), powdered sink (0,52 g, 8 mmol) og ammoniumklorid (0,8 g, 15 mmol) i dioksan (10 mL) og vann (5 mL) ble refluksert under kraftig omrøring i 1,5 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble tatt opp med diklormetan, vasket med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og vann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Til urensset 3-[4-brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-2,4-difluoranilin, oppløst i toluen (10 mL) og vannfri pyridin (2 mL), ble 2,5-difluorbenzensulfonylklorid (0,64 g, 3 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Diklormetan og vann ble tilsatt og den organiske fasen ble vasket to ganger med 0,5 N saltsyre, med mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Urenset N-{3-[4-brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-2,4-difluorfenyl}N-[(2,5-difluorfenyl)sulfonyl]-2,5-difluorbenzen sulfonamid ble isolert som et gult oljeaktig skum i kvantitativt utbytte.

HPLC (254 nm): Rt: 6,07 min.
ESI (+) MS: m/z 712 (MH+).

Råproduktet ble løst i 1,25 M saltsyre i metanol (8 mL) og rørt ved romtemperatur i 18 timer. Etter fjerning av løsemiddel ble urensset N-[3-(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-

difluorfenyl]-N-[(2,5-difluorfenyl)sulfonyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid oppnådd (kvant.).

HPLC (254 nm): Rt: 5,24 min.
ESI (+) MS: m/z 628 (MH+).

- 5 Til residuet oppløst i diklormetan (10 mL), ble isobutylbromid (1 mL, 9 mmol) og tetrabutylammoniumbromid (0,16 g, 0,5 mmol) i 7 N natriumhydroksid (10 mL) tilsatt og blandingen ble kraftig rørt ved romtemperatur. Etter 2 timer var bare N-[3-(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbenzen-sulfonamid til stede. Ved tilsetning av mer isobutylbromid (3 mL, 27 mmol) og tetrabutylammoniumbromid (0,45 g, 1,4 mmol) og etter 18 timers ytterligere omrøring var reaksjonen ferdig. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med vann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert. Råproduktresiduet ble rensset ved flash-kromatografi (eluent: diklormetan). Først ble regioisomeren N-{3-[4-brom-1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid (0,065 g, 0,13 mmol) isolert, deretter ble tittelproduktet oppnådd som et hvitt fast stoff (0,12 g, 0,2 mmol, 15% fire trinn).

HPLC (254 nm): Rt: 5,29 min.

- ¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,67 (s, NH) 8,12 (s, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H) 7,51-7,57 (m, 1H) 7,47 (td, J=5,19, 2,69 Hz, 1H) 7,38-7,45 (m, 1H), 7,21 (td, J=8,94, 1,40 Hz, 1H), 3,95 (d, J=7,20 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 0,83 (d, J=6,59 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₆BrF₄N₃O₂S [M+H]⁺ 506,0156, funnet 506,0161.

Trinn h: N-[3-(1-/butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluorbenzensulfonamid

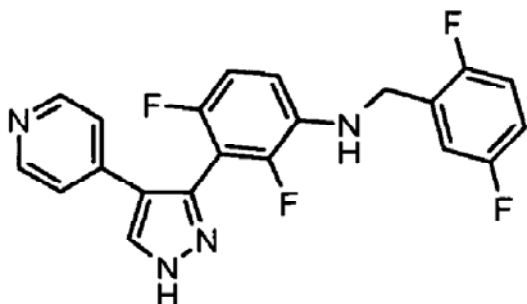
- Til en løsning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,035 g, 0,03 mmol) i dimetoksyetan (1 mL), ble N-{3-[4-brom-1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid (0,09 g, 0,18 mmol) i dimetoksyetan (1 mL) tilsatt og blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 5 min. En løsning av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin (0,08 g, 0,4 mmol) i dimetoksyetan (1 mL) ble tilsatt og blandingen ble gjennomblåst med nitrogen i 10 min, deretter ble 2M natriumkarbonat-løsning (1 mL) tilsatt og blandingen ble varmet ved 110 °C i et mikrobølgehulrom i 1 time. Mer tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,012 g, 0,01 mmol) og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin (0,016 g, 0,08 mmol) ble tilsatt og prosessen ble fortsatt i 0,5 timer. Blandingen ble avkjølt og den organiske fasen ble konsentrert. Råproduktoljen ble rensset ved flash-kromatografi (eluent: diklormetan/metanol 30:1). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt fast stoff (0,025 g, 28%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,62 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,66 (bs, NH) 8,43 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 1H) 7,39-7,50 (m, 3H) 7,14-7,27 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H) 4,00 (d, J=7,20 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 0,88 (d, J=6,71 Hz, 6H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₄H₂₀F₄N₄O₂S [M+H]⁺ 505,1316, funnet 505,1305.

Eksempel 37

(2,5-Difluorbenzyl)-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin
[(I), X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 0; A = -NHCH₂-; R₇ = 2,5-difluorfenyl]



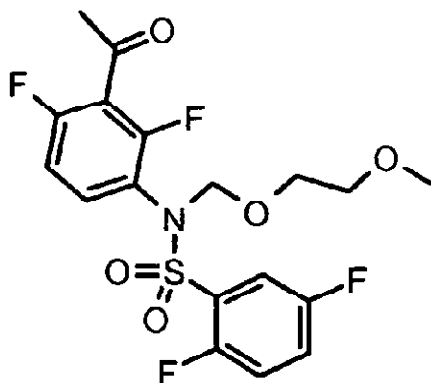
Dibenzyl-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 22)(150 mg, 0,551 mmol) ble løst i en 1:1:1 blanding av metanol, eddiksyre og vann (18 ml). Nylig destillert 2,5-difluorbenzaldehyd (0,180 mL, 1,653 mmol, 3 ekv) ble så tilsatt, fulgt av natriumcyanoborhydrid (2,424 mmol, 4,4 ekv) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 5 timer. Den ble så helt i vann, gjort basisk til pH 10 ved tilsetning av en mettet vandig løsning av Na₂CO₃ og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet NaCl(aq)løsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel (DCM/MeOH 96:4) for å gi 124 mg (85%) av (2,5-difluorbenzyl)-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amin et hvitt fast stoff.

HPLC (254 nm): Rt: 5,75 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,51 (s, 1H), 8,46-8,49 og 8,13-8,15 (2 m, 1 H, 2 tautomere), 8,38-8,44 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 6,91-7,07 (m, 1H), 6,65-6,81 (m, 1H), 6,11 og 6,28 (2t, 1 H, 2 tautomere), 4,37-4,43 (m, 1H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁H₁₅F₄N₄ [M+H]⁺ 399,1228, funnet 399,1236.

Fremstilling av N-(3-Acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)benzensulfonamid

[(1), R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; G = N-(metoksyetoksymetyl)-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)]



5

N-(3-acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluorbenzensulfonamid

1-(2,6-Difluor-3-nitro-fenyl)etanon {J.Het.Chem. 1987, 24, 1509} (3,8 g, 18,9 mmol) ble løst i etylacetat (40 mL). Pd/C 5 % (1,2 g) ble tilsatt og blandingen ble ristet under hydrogenatmosfære (2 atm) i et Parr-apparat i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble så filtrert på en plugg med celite og filtratet ble dampet inn til tørrhet. Råproduktet 1-(3-amino-2,6-difluorfenyl)etanon ble umiddelbart oppløst i tørr pyridin (80 mL) under nitrogenatmosfære, ren 2,5-difluorbenzensulfonylchlorid ble så tilsatt dråpevis (2,55 mL, 18,9 mmol, 1 ekv) og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Løsemiddelet ble så konsentrert under redusert trykk og residuet ble tatt opp med DCM (100 mL) og vasket med halv-mettet vandig ammoniumklorid og mettet NaCl(aq)løsning. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble behandlet med en 1:1 dietyleter/n-heksan blanding og rørt til et fast stoff ble oppnådd. Det faste stoffet ble filtrert og tørket under vakuum ved 45°C i 2 timer for å gi 5,4 g av N-(3-acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluor- benzensulfonamid som et lyst oransje pulver (82% over to trinn).

HPLC (254 nm): Rt: 5,79 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,75 (br. s., 1H), 7,39-7,72 (m, 4H), 7,20 (td, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 1,6 Hz, 3H).

N-(3-Acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid

25

N-(3-acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluorbenzensulfonamid (2,88 g, 8,293 mmol) ble løst i tørr DCM (75 mL) under nitrogenatmosfære. DIPEA (1,55 mL, 9,12 mmol, 1,1 ekv) ble

så tilsatt, fulgt av 2- metoksyetoksymetylklorid (0,98 mL, 9,12 mmol, 1,1 ekv) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Den ble så fortynnet med DCM og vasket med vann og mettet NaCl(aq)løsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på silikagel (n-heksan/etylacetat 7:3) for å gi 2,25 g (62%) med N-(3- acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluor-N-(2- metoksyetoksymetyl)benzen-sulfonamid som en gul olje.

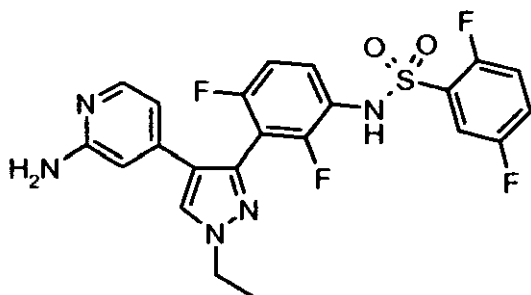
HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,65-7,73 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,29 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₈H₁₈F₄NO₅ [M+H]⁺ : 453,1120, funnet: 453,1104.

Eksempel 38

N-{3-[4-(2-Aminopyridin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbensensulfonamid (Forbindelse 68)

[(I)U, R₁,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 2; A = -NHSO₂-; R₇ = 2,5-difluorfenyl]



Fremgangsmåte C, Trinn a og b: N-[2,4-Difluor-3-(1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksy-metyl)bensensulfonamid

[(23), R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; G = N-(metoksyetoksymetyl)-(2,5-difluorbensensulfonamino)]

N-(3-acetyl-2,4-difluorfenyl)-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)benzen-sulfonamid (1,7 g, 3,91 mmol) ble løst i tørr toluen (40 mL) under nitrogenatmosfære. N,N-dimetylformamiddimetylacetal (2,1 mL, 15,64 mmol, 4 ekv) ble tilsatt og blandingen ble varmet til 100 °C og rørt ved denne temperaturen i 4 timer. Løsemiddelet ble så dampet inn til tørrhet. Råproduktintermediat-enaminonet ble holdt under høy-vakuum i 2 timer og deretter oppløst i absolutt etanol (26 mL). Monohydrat-hydrazin ble tilsatt (0,57 mL, 11,7 mmol, 3 ekv) og reaksjonsblandingen ble varmet til 60 °C og rørt ved denne temperaturen i 2 timer. Den ble så konsentrert under redusert trykk, tatt opp med DCM og vasket med vann og mettet NaCl(aq)løsning. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på silikagel (DCM/MeOH 95:5) for å gi 1,27 g med N-[2,4-difluor-3-(1H-pyrazol-3-yl)-

fenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksy-metyl)benzensulfonamid som et gult amorft fast stoff.

HPLC (254 nm): Rt: 5,89 min.

¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,22 (br. s., 1H), 7,87 (br. s., 1H), 7,51-7,74 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 1H), 6,43 (br. s., 1H), 5,13 (s, 2H), 3,64-3,80 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₁₉H₁₈F₄N₃O₄F [M+H]⁺ : 460,0949, funnet: 460,0949.

Fremgangsmåte C, Trinn c: N-[3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)benzen-sulfonamid [(25), R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; Hal = Br; G = N-(metoksyetoksymetyl)-(2,5-difluorbenzen- sulfonylamino)]

N-[2,4-difluor-3-(1 H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksy-metyl)-benzensulfonamid (1,27 g, 2,76 mmol) ble løst i tørr DCM (10 mL). N-bromsuksinimid ble så tilsatt (737 mg, 4,14 mmol, 1,5.ekv) og reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med DCM og vasket med 10% vandig NaHSO₃ og mettet NaCl(aq)løsning. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Det ønskede N-[3-(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)- benzensulfonamidet ble isolert fra råproduktblandingen ved kromatografi på silikagel (DCM/MeOH 95:5) for å gi 584 mg (39%) off-white fast stoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,61 (br. s., 1H), 8,14 (br. s., 1H), 7,46-7,73 (m, 4H), 7,25-7,39 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Trinn d: N-[3-(4-Brom-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid [(26), R₁,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 2; Hal = Br; G = N-(metoksyetoksymetyl)-(2,5difluorbenzensulfonylamino)]

N-[3-(4-brom-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid (584 mg, 1,085 mmol) ble løst i DCM (5 mL). 32% natriumhydroksid ble tilsatt (5 mL) fulgt av etyljodid (0,13 mL, 1,628 mmol, 1,5 ekv) og TBAB (58 mg, 0,18 mmol, 0,17 ekv) og den to-fasede blandingen ble kraftig rørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med DCM, vasket med vann og mettet NaCl(aq)løsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. De to etylpyrazol-regioisomerene har blitt separert ved kromatografi på silikagel (n-heksan/etylacetat 7:3): 308 mg (50% utbytte) av den ønskede regioisomeren N-[3-(4-brom-1-etyl-1H-

pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid ble oppnådd sammen med 160 mg (26% utbytte) av den minste regioisomeren N-[3-(4-brom-2-etyl-2H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid.

5 HPLC (254 nm): Rt: 6,92 min.
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,15 (s, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,30 (td, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₁ H₂₁ BrF₄N₃O₄S [M+H]⁺ : 566,0367, funnet: 566,0354.

10 **Trinn h: N-[3-(1-Etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid [(II), X = CH; R₁,R₂,R₄,R₅ = H; R₃,R₆ = F; m = 2; G = N-(metoksyetoksymetyl)-2,5- difluorbenzen-sulfonylamino]**

I en ampulle passende for mikrobølgebestråling ble N-[3-(4-Brom-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N- (2-metoksyetoksymetyl)benzensulfonamid (288 mg, 0,509 mmol) løst i dimetoksyetan (4,5 mL) og Ar ble boblet gjennom løsningen i 5 minutter. Vann (0,5 mL) ble tilsatt, fulgt av 4-pyridylborsyre pinacolester (209 mg, 1,018 mmol, 2 ekv), cesiumkarbonat (497 mg, 1,527 mmol, 3 ekv) og Pd(dppf)Cl₂.DCM (42 mg, 0,051 mmol, 0,1 ekv). Ampullen ble forseglet og bestrålt i mikrobølgeovnen ved 100 °C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble så filtrert over en plugg med celite og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble tatt opp med etylacetat og vasket med mettet vandig NaHCO₃ og mettet NaCl(aq)løsning. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på silikagel (DCM/MeOH 97:3) for å gi 247 mg (86% utbytte) med N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]- 2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)benzensulfonamid som et off-white fast stoff.

HPLC (254 nm): Rt: 6,14 min.
¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,47 (s, 1H), 8,39-8,42 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,45 (U = 7,3 Hz, 3H). HRMS (ESI) beregnet: for C₂₆H₂₅F₄N₄O₄S [M+H]⁺ : 565,1527, funnet: 565,1506.

Fremgangsmåte E, Trinn a, c, d: N-{3-[4-(2-Aminopyridin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid

[(I)U, R1,R4,R5 = H; R3,R6 = F; m = 2; A = -NHSO₂-; R7 = 2,5-difluorfenyl]

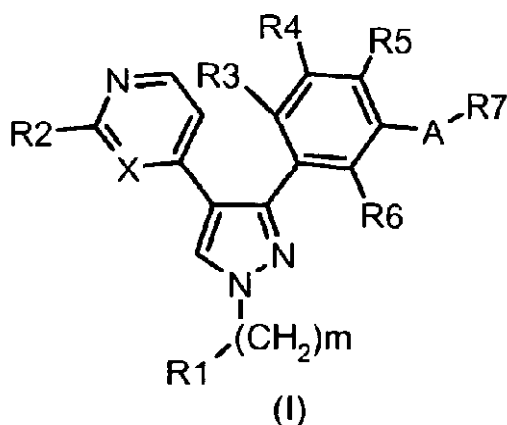
- N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-difluor-N-(2-metoksyetoksymetyl)-benzensulfonamid (123 mg, 0,217 mmol) ble løst i tørr DCM, mCPBA (75 mg, 2 ekv) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Ytterligere tilsetning av mCPBA ble gjort (50 mg) og blandingen ble rørt i 2 timer til. Den ble så fortynnet med DCM, vasket med mettet vandig NaHCO₃ og mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktintermediat-N-oksidet (130 mg) ble løst i tørr triflurometylbenzen (1,5 mL), løsningen ble avkjølt til 0 °C og t-butylamin (0,118 mL 1,12 mmol, 5 ekv) ble tilsatt. Tosylanhydrid (150 mg, 0,448 mmol, 2 ekv) ble så tilsatt i porsjoner. Etter 1 time omrøring ved 0 °C, ble ytterligere tilsetninger av t-butylamin (0,03 mL, 1,25 ekv) og tosylanhydrid (40 mg, 0,5 ekv) gjort og reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i 30 ytterligere minutter.
- Trifluoreddiksyre (1,5 mL) ble så tilsatt og blandingen ble varmet til 70 °C og rørt ved denne temperaturen i 1,5 time. Løsemiddelet ble dampet inn og residuet tatt opp med DCM og vann. Den vandige fasen ble nøytralisert med 32% aq. NaOH og ekstrahert 3 ganger med DCM. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet NaCl(aq)-løsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn til tørrhet. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel (DCM/MeOH 95:5) for å gi 46 mg med N-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-difluorbenzensulfonamid som et hvitt fast stoff.

HPLC (254 nm): Rt: 5,19 min.

- ¹H-NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,87-11,05 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,06-7,21 (m, 1H), 6,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 1,3, 5,3 Hz, 1H), 5,85 (br. s., 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse ifølge formel (I):



hvor:

5 m er et heltall fra 0 til 6;

R1 er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen, cyano, OH, OR8, NR9R10, NR21COR22, COOH, COOR11, CONR12R13, eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori:

10 R8 og R11 er hver uavhengig en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

15 R9, R10, R12 og R13, lik eller forskjellig, er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet kan enten R9 og R10 så vel som R12 og R13 danne en valgfritt substituert heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH;

20 R21 og R22, lik eller forskjellig, er hver uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med atomene til hvilke de er bundet kan R21 og R22 danne en valgfritt substituert heterosyklyl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH;

X er -CH eller N;

R2 er hydrogen, halogen, NR14R15, SR23 eller SO₂R23, hvori:

R14 og R15 er uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet kan R14 og R15 danne en valgfritt substituert 3- til 8-leddet heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH; eller R14 er hydrogen og R15 er COR16, hvori:

R16 er OR17, NR18R19 eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori:

R17 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

R18 og R19 er hver uavhengig en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet kan R18 og R19 danne en valgfritt substituert 3- til 8-leddet heterosyklyl eller heteroaryl, valgfritt inneholdende et ytterligere heteroatom eller heteroatomisk gruppe valgt fra S, O, N eller NH;

R23 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl,

R3, R4, R5 og R6 er hver uavhengig hydrogen, halogen, trifluorometyl, triklormetyl, cyano, OR20 eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, og (C₃-C₈) sykloalkyl, hvori:

R20 er en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl og (C₃-C₈) sykloalkyl;

A er -CON(Y), --CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -SO₂N(Y)O-, -SO₂N(Y)N(Y)-, -SO₂N(Y)CO-, -SO₂N(Y)CON(Y)-, -SO₂N(Y)SO₂-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO₂-, -N(Y)SO₂N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')CSN(Y)-,

-C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO₂-, -C(R'R'')SO₂N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)O-,
 -C(R'R'')SO₂N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)CO-, -C(R'R'')SO₂N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)SO₂-,
 5 -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO-, -C(R'R'')N(Y)SO₂N(Y)- eller -N(Y)C(R'R'')-, hvori:

Y er hydrogen eller en valgfritt substituert rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₃) alkyl;
 og

10 R' og R'' er uavhengig hydrogen eller en valgfritt ytterligere substituert rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, eller tatt sammen med karbonatomet til hvilket de er bundet kan R' og R'' danne en valgfritt substituert (C₃-C₈) sykloalkyl;

R₇ er hydrogen eller en valgfritt substituert gruppe valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl, eller (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

15 og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 hvori:

m er et heltall fra 0 til 2.

3. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 eller 2 hvori:

20 A er -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-,
 -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)COO-, -C(R''R''')CON(Y)-, -C(R''R''')N(Y)CO-, -C(R''R''')N(Y)CON(Y)-, hvori:

Y, R'' og R''' er som definert i krav 1.

4. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 til 3 hvori:

25 R₁ er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen, cyano, OH, OR₈, NR₉R₁₀, CONR₁₂R₁₃, eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₈) alkenyl eller (C₂-C₈) alkynyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori:

R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ og R₁₃ er som definert i krav 1.

30 5. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 til 4, hvori:

R₁ er hydrogen, triklormetyl, trifluormetyl, halogen og cyano.

6. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 til 3 hvori:

R2 er hydrogen eller NR₁₄R₁₅, hvori:

R₁₄ og R₁₅ er uavhengig hydrogen eller en gruppe valgfritt substituert valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl.

7. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 til 3 hvori:

R₃, R₄, R₅ og R₆ er hver uavhengig hydrogen, halogen, trifluormetyl, triklormetyl eller cyano.

8. Forbindelse ifølge formel (I) som definert i krav 1 til 3 hvori:

R₇ er en valgfritt substituert gruppe valgt fra rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₈) alkyl, (C₃-C₈) sykloalkyl, (C₃-C₈) sykloalkenyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl.

9. Forbindelse ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i krav 1 til 8 som er valgt fra gruppen bestående av:

-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 2,5-difluor-N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]bensensulfonamid,
 N-(4-klorfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid,
 N-(4-tert-Butylfenyl)-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzamid,
 1-(4-klor-3-trifluormetylphenyl)-3-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}urea,
 furan-2-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
 tiofen-3-sulfonsyre [3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
 1-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-p-tolylurea,
 1-(4-klorfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
 1-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 1-[3-(1-cyanometyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea,
 1-{3-[4-(2-aminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)-urea,
 1-{3-[1-(2-fluoretyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 1-{3-[1-(2-hydroksyetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 1-[3-(1-piperidin-4-yl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,

N-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2-(4-trifluormetylphenyl)acetamid,
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]-
 acetamid,
 N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 5 difluorbenzensulfonamid,
 tiofen-3-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-fenyl]amid,
 furan-2-sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-amid,
 propan-1 -sulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl) fenyl]amid,
 1-(4-tert-butylfenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
 10 1-[4-(cyano-dimetylmetyl)fenyl]-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
 1-[2-fluor-5-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 1-(2-fluor-4-trifluormetylphenyl)-3-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]urea,
 syklopropansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
 2,2,2-trifluoetansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-
 15 amid,
 N-[2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]C,C,C-
 trifluormetansulfonamid,
 sykloheksansulfonsyre [2,4-difluor-3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]amid,
 1-[3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylphenyl)urea,
 20 1-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-(4-trifluormetylphenyl)-
 urea,
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-
 acetamid,
 2,5-difluor-N-[3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]benzensulfonamid,
 25 N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonfylamino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-
 yl)acetamid,
 N-[2,4-difluor-3-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 30 difluorbenzensulfonamid,
 N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonfylamino)-2,6-difluorfenyl]-1H- pyrazol-4-yl}-
 pyrimidin-2-yl)acetamid,
 35 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)- pyridin-2-yl]-
 propionamid,
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylphenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)- pyridin-2-yl]-
 isobutyramid,

syklopentankarboksylsyre [4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]amid,
 2-[3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-N-(4-trifluormetylfenyl)acetamid,
 4-hydroksy-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}-1H-pyrazol-4-yl)-
 5 pyridin-2-yl]butyramid,
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)fenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-yl)-
 acetamid,
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluorbenzensulfonylamino)-2,6-difluorfenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-
 pyridin-2-yl)acetamid,
 10 3-(4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)N-(4-trifluormetylfenyl)benzamid,
 4-pyridin-4-yl-3-{3-[3-(4-trifluormetylfenyl)ureido]fenyl}pyrazol-1-karboksylsyre
 etylester
 1-[3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylfenyl)urea,
 1-[3-(1-butyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluorometylfenyl)urea,
 15 1-[3-(1-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-(4-trifluormetylfenyl)-
 urea,
 N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-[2,4-difluor-3-(1-metyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 20 difluorbenzensulfonamid,
 N-{2,4-difluor-3-[4-(2-metylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-{3-[4-(2-etylaminopyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 25 N-{3-[4-(2-etylaminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-[2,4-difluor-3-(1-isobutyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)fenyl]-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-2-
 30 fluorbenzensulfonamid,
 N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-3-
 fluorbenzensulfonamid,
 N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluorfenyl]-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 35 N-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluorfenyl]-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,
 N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
 difluorbenzensulfonamid,

N-{2,4-difluor-3-[1-(2-piperidin-1-yletyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-
2,5-difluorbenzensulfonamid,

N-{2,4-difluor-3-[1-(2-morfolin-4-yletyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]fenyl}-
2,5-difluorbenzensulfonamid,

5 N-(2,4-difluor-3-{1-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-4-pyridin-4-yl-1H- pyrazol-3-
yl}fenyl)-2,5-difluorbenzensulfonamid,

N-{3-[1-(2-dimetyl aminoetyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-
2,5-difluorbenzensulfonamid,

10 (2,5-difluorbenzyl)-[3-(1-etyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorfenyl]-
amin,

4-{3-[3-(2,5-difluorbenzyl)oksy)-2,6-difluorfenyl]-1 -etyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin
og

N-{3-[4-(2-Aminopyridin-4-yl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl]-2,4-difluorfenyl}-2,5-
difluorbenzensulfonamid.

15 10. In vitro-fremgangsmåte for å inhibere RAF-familie-aktiviteten, hvilken omfatter å
kontakte den nevnte reseptor med en effektiv mengde av en forbindelse som definert i
krav 1.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en
forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i
20 krav 1, og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient, bærerstoff og/eller
fortynningsmiddel.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 videre omfattende ett eller flere
kjemoterapeutiske midler.

13. Produkt eller kit omfattende en forbindelse ifølge formel (I), eller et farmasøytisk
25 akseptabelt salt derav, som definert i krav 1, eller farmasøytiske sammensetninger derav
som definert i krav 11 og ett eller flere kjemoterapeutiske midler, som et kombinert
preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i antikreftterapi.

14. Forbindelse ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som
definert i krav 1, for anvendelse som et medikament.

30 15. Forbindelse ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som
definert i krav 1, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft.