



(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2493858 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl. A61K 31/497 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.10
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.02
(86)	Europeisk søknadsnr	10781918.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.10.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.09.05
(30)	Prioritet	2009.10.27, US, 255159 P
(84)	Utpekte stater	AL 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 RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, FI-Finland
(72)	Oppfinner	WOHLFAHRT, Gerd, Vattuniemenkatu 14 C 35, FIN-00210 Helsinki, FI-Finland TÖRMÄKANGAS, Olli, Rossinpolku 2 D 4, FIN-20380 Turku, FI-Finland SALO, Harri, Puolikontie 6 C, FIN-20300 Turku, FI-Finland HÖGLUND, Iisa, Kaniikintie 17, FIN-20300 Turku, FI-Finland KARJALAINEN, Arja, Iltatie 4 B 6, FI-02210 Espoo, FI-Finland KNUUTTILA, Pia, Väinämöisenkatu 5, FIN-20660 Littoinen, FI-Finland HOLM, Patrik, Nilsbynkaari 77, FIN-21630 Lielähti TL, FI-Finland RASKU, Sirpa, Kavaljeerintie 14 B 10, FI-01520 Vantaa, FI-Finland VESALAINEN, Anniina, Kohmontie 10 A 26, FIN-20540 Turku, FI-Finland
(74)	Fullmektig	Jesper Levin A/S, Enrum Slot, Vedbæk Strandvej 341, DK-2950 VEDBÆK, Danmark

(54)	Benevnelse	Androgenreseptor-modulerende forbindelser
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2007/056155 WO-A1-2008/062878 WO-A2-2007/029035 WO-A2-2008/124000 BENCKOVA M ET AL: "Disubstituted ureas of the 5-R-2-furylethylene type" CHEMICK ZVESTI - CHEMICAL PAPERS, VEDA, BRATISLAVA, SK, vol. 50, no. 3, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 148-150, XP008131001 ISSN: 0366-6352 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 March 2007 (2007-03-02), N-[2-(2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethyl]-4-phenyl-1-

piperazinecarboxamide: XP002623901 Database accession no. 924441-96-3
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
2 November 2008 (2008-11-02), 1-cycloheptyl-N-[2-[3-(2-methylphenyl)-1-pyrrolidinyl]ethyl]-1H-
1,2,3-Triazole-4-carboxamide: XP002623902 Database accession no. 1069627-41-3
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
28 August 2001 (2001-08-28), N-[2-[5-(2-nitrophenyl)-2-furanyl]ethenyl]-4-
morpholinecarboxamide: XP002623903 Database accession no. 353282-87-8
NARAYANAN RAMESH ET AL: "Selective androgen receptor modulators in preclinical and
clinical development." NUCLEAR RECEPTOR SIGNALING, vol. 6, no. E010, 2008, pages 1-26,
XP002623904 ISSN: 1550-7629

Beskrivelse

Teknisk område

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen gjelder terapeutisk aktive forbindelser og farmasøytisk akseptable salter og estere av disse som er nyttige i behandlingen av tilstander og sykdommer avhengige av nukleære reseptorer, særlig steroide reseptorer, og spesielt androgenreseptorer (AR), samt farmasøytiske sammensetninger som inneholder slike forbindelser. Spesielt beskriver oppfinnelsen ikke-steroide karboksamid- og acylhydrazon-strukturerte forbindelser som har nytte som vev-selektive androgenreseptormodulatorer (SARM). Disse forbindelsene fra oppfinnelsen, som innehar AR-antagonistaktivitet, er nyttige for å behandle pasienter som trenger androgenreseptorantagonist-terapi. Spesielt er AR-antagonister fra oppfinnelsen nyttige i behandlingen eller forebyggingen av kreft, særlig AR-avhengig kreft så som prostatakreft, og andre sykdommer der AR-antagonisme er ønsket.

Bakgrunn for oppfinnelsen

[0002] De siste årene har det vært økende interesse for å utvikle ikke-steroide modulatorer for steroidreseptorer til terapeutisk bruk. Det er blitt vist at ikke-steroide ligander kan oppnå bedre reseptorselectivitet og bedre fysikokjemiske, farmakokinetiske og farmakologiske egenskaper. For androgenreseptor (AR) brukes nå ikke-steroide antagonister (antiandrogener) klinisk til å motvirke de uønskede påvirkningene fra for mange androgener.

[0003] Androgener, som fungerer gjennom AR-en, er avgjørende for prostatakrefts igangsetting og progresjon. Behandling av framskreden prostatakreft involverer derfor androgenablasjonsterapier, så som kirurgisk kastrasjon eller hormonmanipulasjon ved hjelp av gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-agonister, antiandrogener eller begge. Selv om slike terapier initielt fører til sykdomsregresjon, progresserer alle pasienter etter hvert til et kastrasjonsresistent sent stadium som er refraktært for eksisterende terapier. Kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) er assosiert med økte nivåer av AR. Første generasjon antiandrogener så som bicalutamid oppviser agonistiske egenskaper i celler teknisk endret til å uttrykke høyere AR-nivåer. In vitro og in vivo har økt AR-uttrykk blitt vist å gi resistens mot prostatakreftcellerlinjer til antiandrogenterapi. For å overvinne resistensproblemer kan andre generasjon antiandrogener som opprettholder antagonisme i celler som uttrykker for mye AR, ha nytte i behandlingen av CRPC.

[0004] Ikke-steroide androgenreseptorantagonister er blitt beskrevet tidligere f.eks. i patentpublikasjonene EP 100172, EP 1790640, US 6 087 509, US 6 673 799, US 7271188, WO 03/057669, WO 2004/ 099188, WO 2006/133567, WO 2008/124000, WO 2009/028543 og WO 2009/055053.

[0005] Relaterte karboksamidstrukturerte forbindelser er blitt beskrevet i WO 2008/062878.

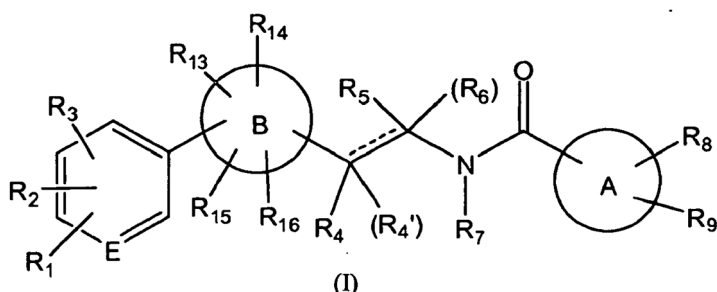
[0006] Narayan, Ramesh et al., Nuclear Receptor Signalling 2008(6), E010 beskriver selektive androgenmodulatorer i preklinisk og klinisk utvikling.

Sammendrag av oppfinnelsen

[0007] Det er blitt funnet ut at forbindelser av formelen III, IV eller V er potente androgenreseptor (AR)-modulatorer, spesielt AR-antagonister. Forbindelser av formelen III, IV eller V viser bemerkelsesverdig høy affinitet og sterk antagonistisk aktivitet i androgenreseptor. Også i celler som overuttrykker AR («AR-overuttrykkende celler») innehar oppfinnelsens forbindelser fra høy til full AR-antagonisme samtidig som de oppviser bare minimal agonisme. Oppfinnelsens forbindelser hemmet også effektivt proliferasjon av prostatakreftcellelinje. Dessuten har oppfinnelsens forbindelser lavt potensial for vekselvirkninger mellom legemidler, fordelaktig sikkerhetsprofil og tilstrekkelig vannløselighet.

[0008] Oppfinnelsens forbindelser er derfor særlig nyttige som medikamenter i behandlingen av prostatakreft og andre AR-avhengige tilstander og sykdommer der AR-antagonisme er ønsket.

[0009] Forbindelser beskrives ved formel (I)



der

R_1 er hydrogen, halogen, cyan, nitro eller valgfritt substituert 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring;

R_2 er hydrogen, halogen, cyan, nitro, amino, C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkyl, hydrokso- C_{1-7} -alkyl, tio- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkoksy;

R_3 er hydrogen, halogen eller C_{1-7} -alkyl,

eller R_2 og R_3 sammen med karbonatomene de er festet til, danner en valgfritt substituert 5- eller 6-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring;

der minst to av R_1 , R_2 og R_3 ikke er hydrogen;

R_4 , R_4' , R_5 , R_6 og R_7 er, uavhengig, hydrogen, C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkyl eller hydroksy- C_{1-7} -alkyl;

ringatom E er C eller N;

stiplet linje vil si en valgfri dobbeltbinding;

A er en 5–12-leddet heterosyklisk ring;

B er en 5-leddet heterosyklisk ring der 1–3 av leddene er heteroatomer valgt fra N, O og S;

R_8 er hydrogen, hydroksy, halogen, nitro, amino, cyan, okso, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, halo- C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, cyan- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, okso- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy- C_{1-7} -alkyl, metylsulfonamid- C_{1-7} -alkyl, oksiran- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylamino, hydroksy- C_{1-7} -alkylamino, C_{1-7} -alkoksy- C_{1-7} -alkylamino, C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl, hydroksyimin- C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkylhydroksy- C_{1-7} -alkyl, $-C(O)R_{10}$, $-OC(O)R_{17}$, $-NH-C(O)R_{18}$ eller en valgfritt substituert 5–12-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring, der hver gruppe er valgfritt knyttet til A-ring via C_{1-7} -alkylen-forbinder;

R_9 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, okso, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, okso- C_{1-7} -alkyl eller en valgfritt substituert 5- eller 6-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring, der hver gruppe er valgfritt knyttet til A-ring via C_{1-7} -alkylen-forbinder;

R_{10} er hydrogen, hydroksy, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, $NR_{11}R_{12}$, eller en valgfritt substituert 5–12-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring;

R_{11} er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl,

R_{12} er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

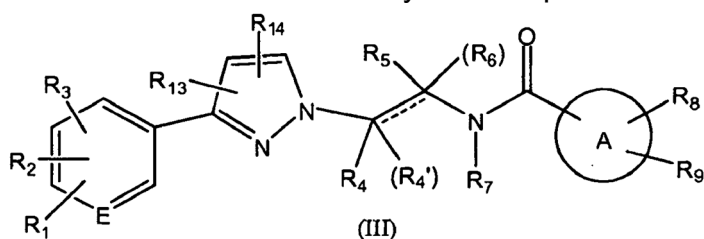
R_{13} og R_{14} er, uavhengig, hydrogen, C_{1-7} -alkyl, halogen, cyan eller hydroksy- C_{1-7} -alkyl;

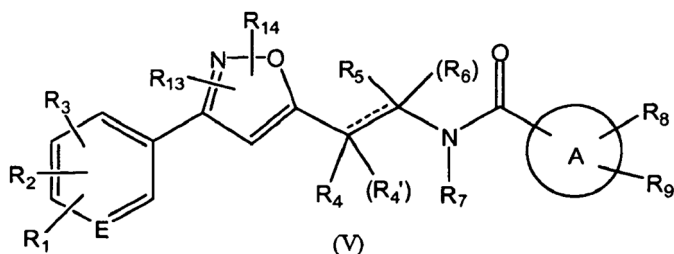
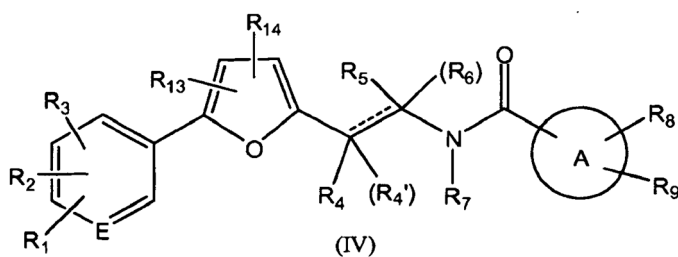
R_{15} og R_{16} er, uavhengig, hydrogen, okso, tiokso, C_{1-7} -alkyl eller cyan;

R_{17} er C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, amino- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl;

R_{18} er C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl; og farmasøytisk akseptable salter av dette.

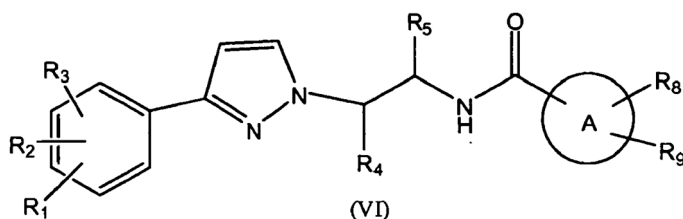
[0010] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse som er på formelen III, IV eller V eller er et farmasøytisk akseptabelt salt av dette





der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{13} , R_{14} , A og E er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).

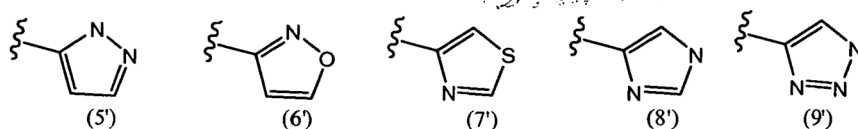
[0011] En klasse foretrukne forbindelser er forbindelser på formelen (VI), der R_1 er halogen, metyl, cyan, nitro eller trifluormetyl; R_2 er cyan, halogen eller nitro; R_3 er hydrogen, halogen eller metyl; R_4 er hydrogen eller metyl; R_5 er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl; A, R_8 og R_9 er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).

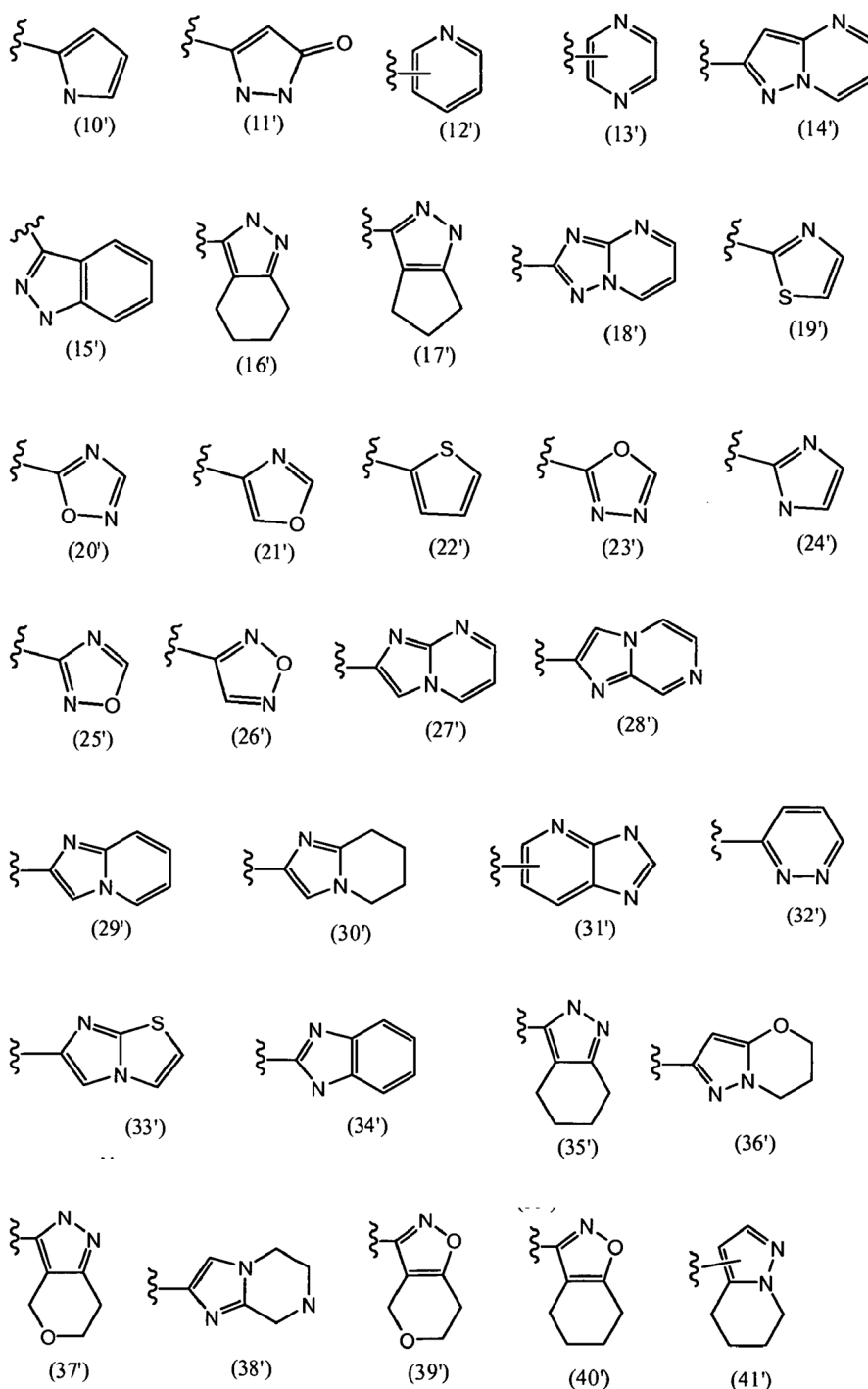


[0012] Én foretrukken subklasse av forbindelser på formelen (VI) er forbindelser der R_1 er halogen, R_2 er cyan; R_3 er hydrogen, halogen eller metyl; R_4 er hydrogen, R_5 er metyl, og A, R_8 og R_9 er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).

[0013] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse på formelen III, IV eller V som definert ovenfor eller farmasøytisk akseptabelt salt av dette for bruk i en framgangsmåte for å forebygge eller behandle en androgenreseptor (AR)-avhengig sykdom.

[0014] I en annen klasse av foretrukne forbindelser er forbindelser på formelen (III), (IV), (V) eller (VI), der A er en hvilken som helst av følgende grupper eller tautomerer av dette:





der hver av ringene ovenfor er substituert av R_8 og R_9 som definert ovenfor. Foretrukket er forbindelser på formelen (III), (IV), (V) eller (VI), der A er en hvilken som helst av gruppene (5'), (6'), (7'), (8'), (12'), (20'), (21'), (27') og (28') eller tautomerer av dette. Én subklasse av de foretrukne forbindelsene ovenfor er en klasse av forbindelser der R_8 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, halogen, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, $-C(O)R_{10}$ eller $-OC(O)R_{17}$, der R_{10} er C_{1-7} -alkyl, R_{17} er C_{1-7} -alkyl, og R_9 er hydrogen, halogen eller C_{1-7} -alkyl, og der pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, $-C(O)R_{10}$ eller $-OC(O)R_{17}$ -grupper kan knyttes til A-ring via C_{1-7} -alkylen-forbinder. Foretrukne forbindelser av subclassen ovenfor er forbindelser der R_1 er halogen, R_2 er cyan; R_3 er hydrogen, halogen eller metyl; R_4 er hydrogen, R_5 er metyl.

[0015] Enda en annen klasse av foretrukne forbindelser er forbindelser på formelen (III), (IV), (V), der

ringatom E er C,

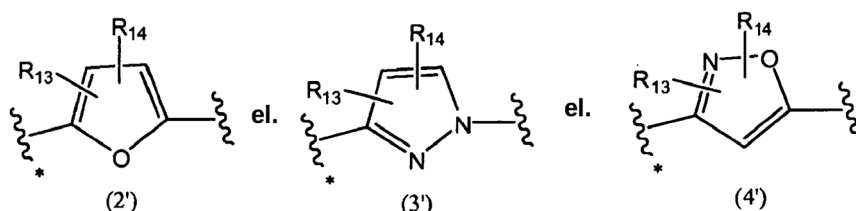
R₁ er halogen, C₁₋₇ alkyl, cyan, nitro eller halo-C₁₋₇-alkyl,

R₂ er cyan, halogen eller nitro,

R₃ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl,

A er en hvilken som helst av gruppene (5'), (6'), (7'), (8'), (12'), (20'), (21'), (27') og (28') eller tautomerer av dette,

B er en gruppe på formelen (2'), (3') eller (4') substituert av R₁₃ og R₁₄, som er hydrogen,



der stjernen merker av festepunktet til ringen;

R₄ (og R₄' om aktuelt) er hydrogen eller metyl,

R₅ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl,

R₆ (om aktuelt) er hydrogen,

R₈ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksyimin-C₁₋₇-alkyl, en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring eller -C(O)R₁₀, der R₁₀ er C₁₋₇-alkyl, og

R₉ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl.

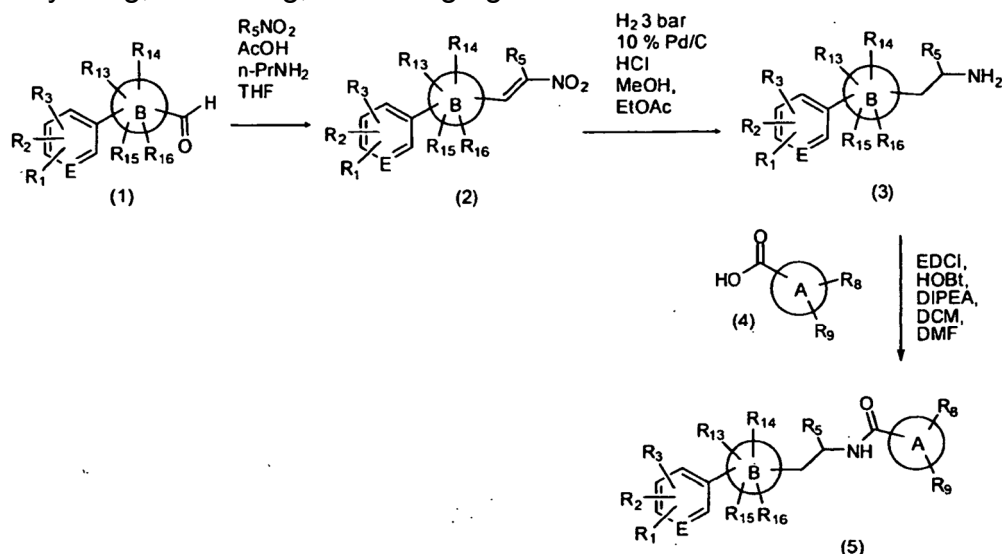
[0016] En framgangsmåte er beskrevet for behandling eller forebygging av androgenreseptor (AR)-avhengige tilstander, som omfatter å administrere til et individ som trenger det, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse på formelen (III), IV eller (V). For eksempel er den AR-avhengige tilstanden som skal behandles, kreft, særlig AR-avhengig kreft slik som prostatakreft, benign prostatisk hyperplasi, androgenisk alopesi og akne. Ifølge én utførelsesform av oppfinnelsen er den AR-avhengige tilstanden som skal behandles, kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC).

[0017] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse på formelen III, IV eller V eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

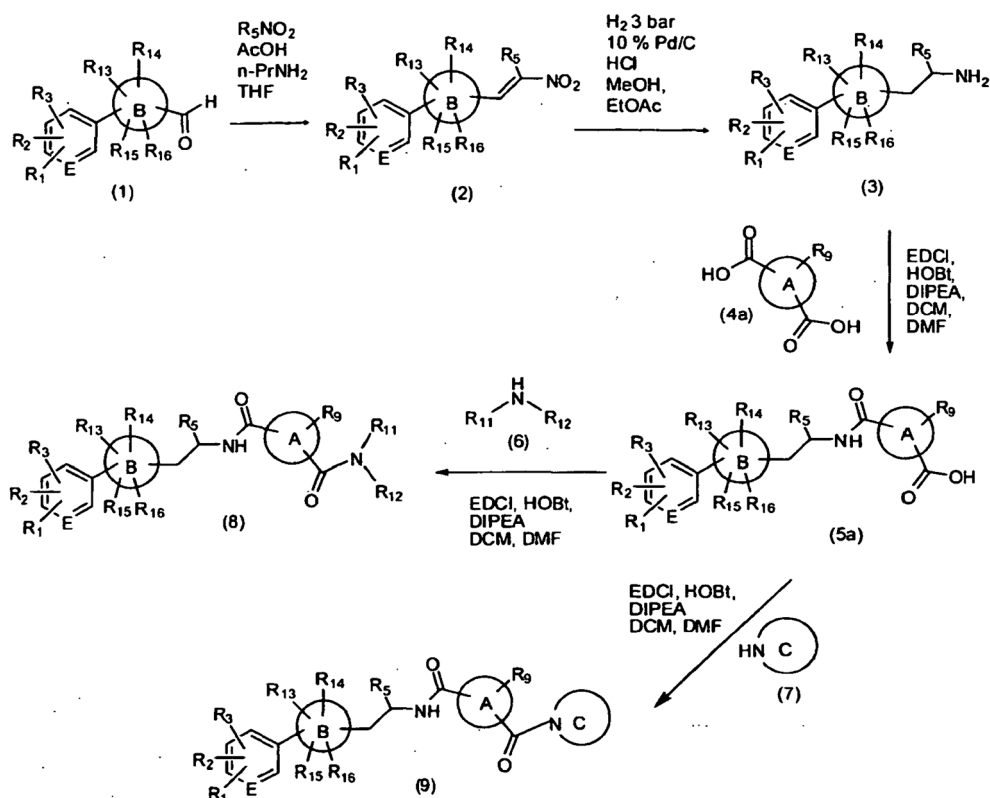
[0018] Oppfinnelsens forbindelser kan prepareres via en rekke syntetiske veier analogt med framgangsmåtene kjent i litteraturen ved hjelp av egnede startmaterialer. For eksempel kan forbindelser fra oppfinnelsen innenfor formelen (I), der R₄, R₄', R₆ og R₇ er hydrogen, og R₁, R₂, R₃, R₅, R₈, R₉, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, A, B og E er som definert ovenfor

for forbindelser på formelen (I), prepareres f.eks. analogt eller i henhold til reaksjonsskjema 1. Noen forbindelser inkludert i formelen (I) kan oppnås ved å konvertere de funksjonelle gruppene hos de andre forbindelsene på formelen (I) oppnådd i henhold til skjema 1, ved velkjente reaksjonstrinn så som oksidasjon, reduksjon, hydrolyse, acylering, alkylering, amidering, animering og andre.



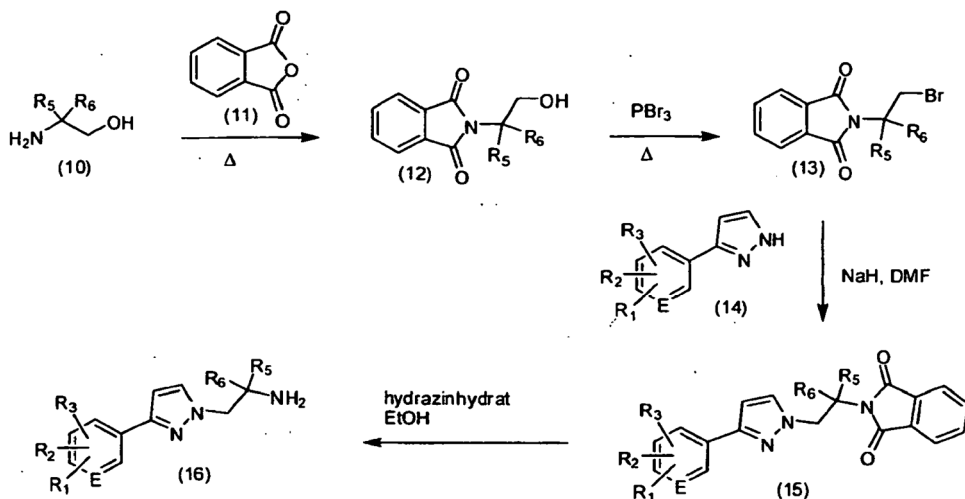
Skjema 1

[0019] Forbindelser på formelen (I), der R_8 er $-\text{C}(\text{O})R_{10}$ og R_{10} er $\text{NR}_{11}R_{12}$ eller en valgfritt substituert 5–12-leddet heterosyklisk ring festet til karbonylkarbon via ringatomet N, kan prepareres på egnet måte i henhold til skjema 2 (den heterosykliske ringen illustrert som 'C'). R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_9 , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , A, B og E er igjen som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).



Skjema 2

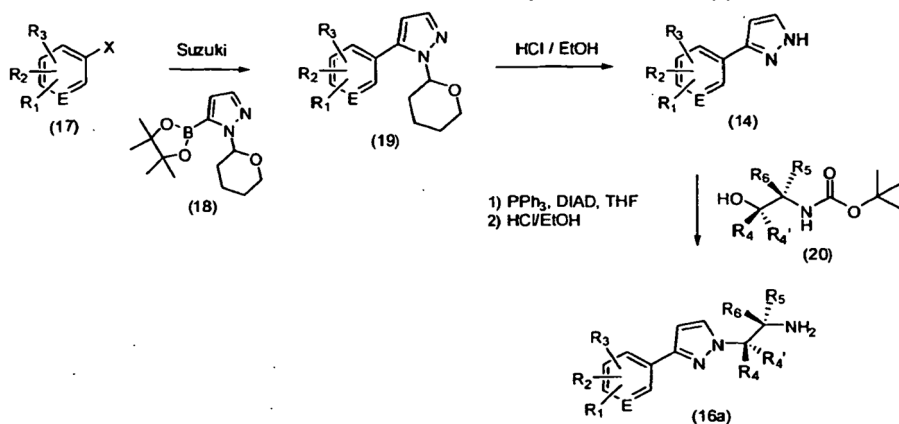
[0020] Forbindelser på formelen (I), der B er en pyrazolring (3'), kan prepareres på egnet måte fra den mellomliggende forbindelsen på formelen (16) ved hjelp av framgangsmåtene i skjema 1 eller 2. Den mellomliggende forbindelsen på formelen (16) kan prepareres på egnet måte i henhold til skjema 3, der R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 og E er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).



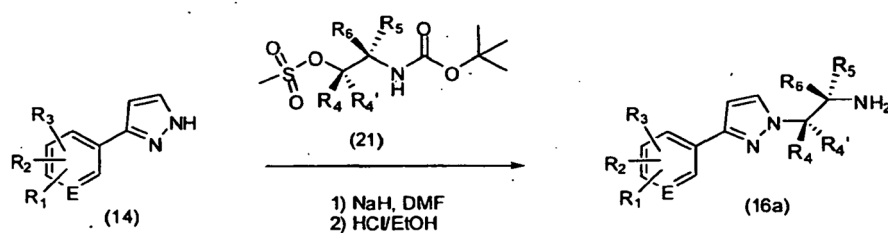
Skjema 3

[0021] Optisk aktive enantiomerer eller diastereomerer av forbindelser på formelen (I) kan prepareres f.eks. ved hjelp av egnede optisk aktive startmaterialer. For eksempel kan

optisk aktive enantiomerer av forbindelser på formelen (I) prepareres fra optisk aktive mellomliggende forbindelser på formelen (16a) ved hjelp av framgangsmåtene i skjema 1 eller 2. Den optisk aktive mellomliggende forbindelsen på formelen (16) kan prepareres på egnet måte i henhold til skjema 4 eller skjema 5, der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 , R_5 , R_6 og E er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).

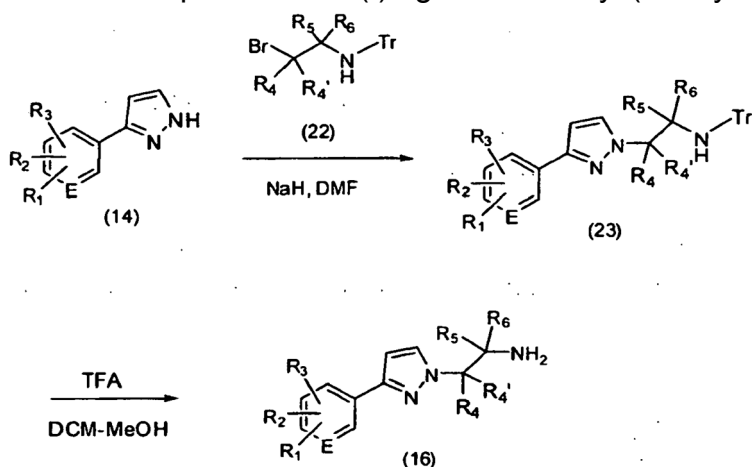


Skjema 4



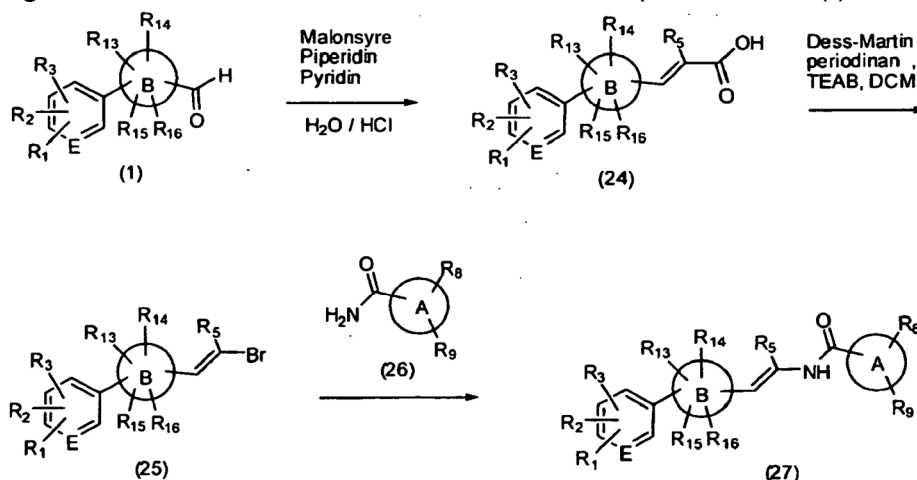
Skjema 5

[0022] Alternativt kan den mellomliggende forbindelsen på formelen (16) prepareres i henhold til skjema 6, der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 , R_5 , R_6 og E er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I) og Tr er en trityl (trifenylylmetyl)-gruppe.



Skjema 6

[0023] Forbindelser på formelen (I) som har den valgfrie dobbelbindingen, kan prepareres på egnet måte i henhold til skjema 7, der R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , A, B og E er som definert ovenfor for forbindelser på formelen (I).



Skjema 7

[0024] Startmaterialene i skjemaene ovenfor er kommersielt tilgjengelige eller kan prepareres i henhold til kjente framgangsmåter.

[0025] Farmasøytisk akseptable salter, f.eks. syreaddisjonssalter med både organiske og uorganiske syrer, er velkjent innen farmasøytika. Ikke-begrensede eksempler på disse saltene omfatter klorider, bromider, sulfater, nitrater, fosfater, sulfonater, formater, tartrater, maleater, citrater, benzoater, salicylater og askorbater. Farmasøytisk akseptable estere kan, om aktuelt, prepareres ved kjente framgangsmåter ved hjelp av farmasøytisk akseptable syrer som er konvensjonelle innen farmasøytika og som beholder den frie formens farmakologiske egenskaper. Ikke-begrensede eksempler på disse esterene omfatter estere av alifatiske eller aromatiske alkoholer, f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, *sec*-butyl-, *tert*-butyl-estere. Fosfatestere og karbonatestere er også innenfor oppfinnelsens omfang.

[0026] Definisjonene av formel III, IV og V ovenfor omfatter alle mulige isotoper og stereoisomerer i forbindelsene, inkludert geometriske isomerer, f.eks. *Z*- og *E*-isomerer (*cis*- og *trans*-isomerer), og optiske isomerer, f.eks. diastereomerer og enantiomerer. Dessuten omfatter oppfinnelsen i sitt omfang både de individuelle isomerene og enhver blanding av dem, f.eks. racemiske blandinger. Prodrugestere, f.eks. fosfatestere og karbonatestere, er beskrevet.

[0027] I én utførelsesform er begrepet «isomer» ment å omfatte optiske isomerer av oppfinnelsens forbindelser. Fagpersonen vil forstå at den foreliggende oppfinnelsens forbindelser inneholder minst ett kiralt senter. Dermed kan oppfinnelsens forbindelser

eksistere i optisk aktive eller racemiske former. Det skal forstås at den foreliggende oppfinnelsen omfatter alle racemiske eller optisk aktive former, eller blandinger av dette. I én utførelsesform er oppfinnelsens forbindelser de rene (R)-isomerene. I en annen utførelsesform er oppfinnelsens forbindelser de rene (S)-isomerene. I en annen utførelsesform er oppfinnelsens forbindelser en blanding av (R)- og (S)-isomerene. I en annen utførelsesform er oppfinnelsens forbindelser en racemisk blanding som omfatter en lik mengde av (R)- og (S)-isomerene. Oppfinnelsens forbindelser kan inneholde to kirale sentre. I så fall er, ifølge én utførelsesform av oppfinnelsen, oppfinnelsens forbindelser rene diastereomerer. Ifølge en annen utførelsesform av oppfinnelsen er oppfinnelsens forbindelser en blanding av flere diastereomerer. De individuelle isomerene kan være oppnådd ved hjelp av de korresponderende isomeriske formene av startmaterialet eller de kan være separert etter prepareringen av sluttforbindelsen i henhold til konvensjonelle separasjonsframgangsmåter. For å separere optiske isomerer, f.eks. enantiomerer eller diastereomerer, fra blandingen av dem, kan det brukes konvensjonelle oppløsningsframgangsmåter, f.eks. fraksjonskrystallisering.

[0028] Begrepene som benyttes her, har følgende betydning:

Begrepet «halo» eller «halogen» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til klor, brom, fluor eller jod.

Begrepet «C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til en mettet rettkjedet, forgrenet eller syklisert kjederadikal som har 1 til 7 karbonatomer. Representative eksempler på C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-heksyl, syklopentyl, sykloheksyl og liknende.

Begrepet «C₁₋₇-alkylen-forbinder» vil si en mettet rettkjedet eller forgrenet C₁₋₇-alkylkjede som forbinder to grupper. Eksempler på C₁₋₇-alkylen-forbinder er metylen (-CH₂-) og etylen (-CH₂-CH₂-)kjeder.

Begrepet «hydroksy» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til en -OH-gruppe.

Begrepet «cyan» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til en -CN-gruppe.

Begrepet «hydroksy-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til minst én hydroksygruppe, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på hydroksy-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, hydroksymetyl, 2,2-dihydroksyetyl, 1-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl, 1-hydroksypropyl, 1-metyl-1-hydroksyetyl, 1-metyl-1-hydroksypropyl og liknende.

Begrepet «halo-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til minst ett halogen, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på halo-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, 2-kloretyl, 3-brompropyl og liknende.

Begrepet «C₁₋₇-alkoksy» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til -O-C₁₋₇-alkyl, der C₁₋₇-alkyl er som definert her. Representative eksempler på C₁₋₇-alkoksy omfatter, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isobutoksy, *sec*-butoksy, *tert*-butoksy og liknende.

Begrepet «tio-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til -S-C₁₋₇-alkyl, der C₁₋₇-alkyl er som definert her. Representative eksempler på tio-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, tiometyl (-SCH₃), tioetyl og liknende.

Begrepet «okso» vil si en dobbeltbundet gruppe (=O) festet som substituent.

Begrepet «tiokso» vil si en dobbeltbundet gruppe (=S) festet som substituent.

Begrepet «amino» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til en -NH₂-gruppe.

Begrepet «C₁₋₇-acyl» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til C₁₋₇-alkylkarbonylgruppe, og eksempler på dette omfatter acetyl, propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, *sec*-butanoyl, *tert*-butanoyl og pentanoyl.

Begrepet «amino-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til minst én aminogruppe, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på amino-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, aminometyl, 2-aminoetyl, 1-aminoetyl, 2,2-diaminoetyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, 4-aminobutyl, 1-metyl-1-aminoetyl og liknende.

Begrepet «C₁₋₇-alkylamino» slik det benyttes her for seg selv eller som en del av en annen gruppe, viser til én eller to C₁₋₇-alkylgruppe(r), som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en aminogruppe, som definert her. Representative eksempler på C₁₋₇-alkylamino omfatter, men er ikke begrenset til, metylamino, etylamino, propylamino, butylamino, dimetylamino, dietylamino, *N*-etyl-*N*-metylamino og liknende.

Begrepet «C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til C₁₋₇-alkylaminogruppe, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, *N,N*-dimetylaminometyl, *N,N*-dietylaminometyl, *N*-metylaminoetyl, *N*-metylaminopropyl, *N*-etyl-*N*-metylaminometyl og liknende.

Begrepet «hydroksy-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til hydroksy-C₁₋₇-alkylaminogruppe, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl omfatter, men er ikke begrenset til, *N*-hydroksymetylaminoetyl, *N*-etyl-*N*-hydroksymetylaminometyl og liknende.

Begrepet «C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl» slik det benyttes her, viser til minst én C₁₋₇-alkoksygruppe, som definert her, knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C₁₋₇-alkylgruppe, som definert her. Representative eksempler på C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl

omfatter, men er ikke begrenset til, metoksymetyl, etoksymetyl, 2-metoksyetyl, 2-etoksyetyl, 3,3-dimetoksypropyl, 2,4-dimetoksybutyl og liknende.

Begrepet «imin- C_{1-7} -alkyl» slik det benyttes her, viser til minst én imingruppe (=NH) knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C_{1-7} -alkylgruppe, som definert her.

Begrepet «hydroksyimin- C_{1-7} -alkyl» slik det benyttes her, viser til =N-OH-gruppe knyttet til utgangsmolekylmoieteten gjennom en C_{1-7} -alkylgruppe, som definert her.

Begrepet «5- eller 6-leddet heterosyklisk ring» slik det benyttes her, viser til en mettet, delvis mettet eller aromatisk ring med 5 eller 6 ringatomer, hvorav 1–3 atomer er heteroatomer valgt fra en gruppe som består av N, O og S. Representative eksempler på 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring omfatter, men er ikke begrenset til, pyrazolyl-, furanyl-, piperazinyll-, piperidinyll-, pyridinyllringer og liknende.

Begrepet «5- eller 6-leddet karbosyklisk ring» slik det benyttes her, viser til en mettet, delvis mettet eller aromatisk ring med 5 eller 6 ringatomer som består av bare karbonatomer. Representative eksempler på 5- eller 6-leddet karbosyklisk ring omfatter, men er ikke begrenset til, fenyl- og sykloheksylringer og liknende.

Begrepet «5–12-leddet heterosyklisk ring» slik det benyttes her, viser til en monosyklisk eller bisyklisk mettet, delvis mettet eller aromatisk ring med 5 til 12 ringatomer, hvorav 1–4 atomer er heteroatomer valgt fra en gruppe som består av N, O og S. Representative eksempler på 5–12-leddet heterosyklisk ring omfatter, men er ikke begrenset til, pyrazolyl-, furanyl-, piperazinyll-, piperidinyll-, pyridinyll-, morfolinyll-, pyrazinyll-, indazolyl-, imidazolyl-, pyrazol[1,5-a]pyrimidinyll-, isoksazolyl- og tiazolylringer og liknende.

Begrepet «5–12-leddet karbosyklisk ring» slik det benyttes her, viser til en mettet, delvis mettet eller aromatisk ring med 5 til 12 ringatomer som består av bare karbonatomer. Representative eksempler på 5–12-leddet karbosyklisk ring omfatter, men er ikke begrenset til, fenyl-, naftyl- og sykloheksylringer og liknende.

Begrepet «valgfritt substituert» slik det benyttes her i forbindelse med ulike ester, viser til halogensubstituent, så som fluor, klor, brom, jod, eller C_{1-7} -alkyl, hydroksy, amino, halo- C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, C_1 - C_7 -acyl, C_{1-7} -alkylamino, amino- C_{1-7} -alkyl, metylsulfonyl, nitro, cyan, tiol, eller 5- eller 6-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring-substituent. Foretrukne substituent er halogen, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, C_1 - C_7 -acyl, pyridinyll, morfolinyll og benzyl-substituent.

De «valgfritt substituerte» gruppene kan inneholde 1 til 3, fortrinnsvis 1 eller 2, mest foretrukket 1 av substituentene ovenfor.

[0029] Eksempler på foretrukne forbindelser på formelen (I) omfatter

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(morfolin-4-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;
(*S/R*)-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid;

N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-3-(1-hidroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid;

(R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

3-tert-butyl-N-(2-(5-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hidroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-karboksamid;

(S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hidroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hidroksyetyl)thiazol-4-karboksamid;

(R)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(cyanmetyl)thiazol-4-karboksamid;

(S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksamid;

(S)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksamid;

[0030] Forbindelser fra oppfinnelsen kan administreres til en pasient i terapeutisk effektive mengder som vanligvis strekker seg fra ca. 0,1 til ca. 5000 mg, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 2000 mg, per dag avhengig av alder, vekt, etnisk gruppe, pasientens tilstand, tilstand som skal behandles, administreringsvei og androgen (AR)-modulatoren som brukes. Oppfinnelsens forbindelser kan formuleres i doseringsformer ved hjelp av prinsippene fra kjent teknikk. Det kan gis til en pasient for seg selv eller i kombinasjon med egnede farmasøytiske hjelpestoffer i form av tabletter, granulater, kapsler, stikkpiller, emulsjoner, suspensjoner eller løsninger. Valg av egnede ingredienser for sammensetningen er en rutine for den alminnelige fagpersonen. Det er opplagt at egnede bærere, løsemidler, geldannende ingredienser, dispersjonsdannende ingredienser, antioksidanter, fargestoffer, søtningsstoffer, fuktningsmidler og andre ingredienser som normalt brukes på dette teknologiområdet, også kan brukes. Sammensetningene som inneholder den aktive forbindelsen, kan gis enteralt eller parenteralt, der oral vei er den foretrukne veien. Innholdet av den aktive forbindelsen i sammensetningen er fra ca. 0,5 til 100 %, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 85 %, per vekt av den totale sammensetningen.

[0031] Den foreliggende oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av de følgende eksemplene. Eksemplene er bare ment for illustrasjon, og begrenser ikke oppfinnelsens omfang definert i kravene.

EKSPERIMENTER

Eksperiment 1.

[0032] AR-bindingsaffinitet (K_i) hos testforbindelsen ble målt.

[0033] AR-antagonisme hos testforbindelsen ble målt som IC_{50} -verdi (nM) til human AR i hAR/HEK293-celler.

[0034] AR-agonisme hos testforbindelsen i AR-overuttrykkende hAR/HEK293-celler ble målt som % av testosteronindusert AR-aktivitet ved 10 μ M konsentrasjon.

[0035] Testforbindelsens IC_{50} -verdi for hemming av miboleronindusert VCaP-celleproliferasjon ble målt.

[0036] Bicalutamid ble brukt som referanseforbindelse i målingene.

Framgangsmåter

Androgenreseptor-bindingsanalyse

[0037] Androgenreseptor (AR)-bindingsaffiniteter hos testforbindelser ble studert i cytosoliske lysater hentet fra ventrale prostataer hos kastrerte rotter ved konkurransebindingsanalyse (Schilling K. and Liao S., The Prostate, 1984; 5(6):581-588). Cytosole preparater og 1 nM [3H]miboleron ble inkubert med økende konsentrasjoner av testforbindelser. For å bestemme ikke-spesifikk binding ble det utført parallelle inkubasjoner ved hjelp av overflod av umerket testosteron. Etter inkubasjon ble bundne og frie steroider separert ved behandling med dekstranbelagt kull-suspensjon. Bundet radioaktivitet ble bestemt ved å telle supernatant fraksjon i scintillasjonsfluid. Radioaktivitet ble målt ved hjelp av en Microbeta-teller. Alle datapunkter ble gjort som kvadruplikater. Dissosiasjonskonstant av [3H]miboleron for rotters androgenreseptor ble bestemt ved metningsbindingsanalyse hentet fra ventrale prostataer hos kastrerte rotter vesentlig som beskrevet (Isomaa V. et al., Endocrinology, 1982; 111(3):833-843).

Analyse av data

[0038] For analyse av metningsbindingsaffinitet ble det brukt enkeltstedsbinding-likning (hyperbol)

$$\text{spesifikk binding} = \frac{B_{\max} * X}{K_d + X}$$

der

$B_{\max}$ = maksimal spesifikk binding

K_d = dissosiasjonslikevektskonstant

X = radioligandkonsentrasjon

Dissosiasjonslikevektskonstanten (K_i) ble beregnet ved hjelp av Cheng og Prusoffs likning:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[radioligand]}{K_d}}$$

der

$[radioligand]$ = konsentrasjonen av fri radioligand

K_d = radioligandens dissosiasjonskonstant for reseptoren

IC_{50} = IC_{50} -verdi målt i en konkurranseradioligandbindingsanalyse

AR-antagonisme

[0039] Antagonisme hos testforbindelser for AR ble målt ved hjelp av reporterogenanalyse i humane embryoniske nyreceller (HEK293) stabilt transfisert med en uttrykksvektor som

koder hele lengden av human AR og androgenresponsiv luciferase-reportergenkonstrukt (hAR/HEK293-celler). For å bestemme antagonisme for hAR ble cellene behandlet samtidig med økende konsentrasjoner av testforbindelsen og submaksimal konsentrasjon av testosteron (vanligvis 0,45 nM). Den endelige DMSO-konsentrasjonen var 1 %. Alle testforbindelsene ble studert i triplikater. Cellene ble inkubert i 24 før måling av luciferaseaktivitet ved hjelp av Luciferase Assay System (Promega Corporation).

[0040] Antagonisme hos testforbindelser i AR-overuttrykkende celler ble målt ved hjelp av reporter-genanalyse HEK293-celler stabilt transfisert med en uttrykksvektor som koder hele lengden av human AR og androgenresponsiv luciferase-reportergenkonstrukt. En klon som uttrykte høye nivåer av androgenreseptor (5 ganger mer enn AR-nivåer i AR-HEK293-celler) ble valgt for å studere agonisme i AR-overuttrykkende celler. For å bestemme agonisme ble cellene behandlet med økende konsentrasjoner av testforbindelsen. Den endelige DMSO-konsentrasjonen var 1 %. Testforbindelsene ble studert i triplikater, og luciferaseaktivitet ble bestemt som beskrevet ovenfor.

Celleproliferasjonanalyser

[0041] Testforbindelsers evne til å hemme prostatakreftcellevekst ble studert ved å måle hemming av celleproliferasjon ved hjelp av androgensensitiv VCaP-prostatakreftcellelinje. Celler ble sådd i en tetthet på 50 000 celler/brønn i en 96-brønnplate i egnet kulturmedium (fenolrød-fri RPMI-1640 supplert med 10 % kullrenset FBS og 4 mM Glutamax + 100 IU penicillin, 100 IU streptomycin). Cellene fikk feste seg i 2–3 dager og ble deretter behandlet med testforbindelsene i nærvær av miboleron (en konsentrasjon i stand til å indusere submaksimal økning i celleproliferasjon, vanligvis 0,1 nM) i 4–5 dager. Celleproliferasjon ble målt ved hjelp av WST-1 Cell Proliferation Assay (Roche).

Tabell 1. AR-bindingsaffinitet, AR-antagonisme, AR-agonisme i AR-overuttrykkende celler og hemming av VCaP-celleproliferasjon

Forbindelse i eksempel nr.	AR-bindingsaffinitet	AR-antagonisme	Agonisme i AR-overuttrykkende celler	Hemming av VCaP-celleproliferasjon
	Ki (nM)	IC ₅₀ (nM)	(%)	IC ₅₀ (nM)
8	62	606	0	1600
32	6	34	39	560
34	16	172	39	600
52	27	149	40	450

Forbindelse i eksempel nr.	AR- bindingsaffinitet	AR- antagonisme	Agonisme i AR- overuttrykkende celler	Hemming av VCaP- celleproliferasjon
	Ki (nM)	IC ₅₀ (nM)	(%)	IC ₅₀ (nM)
56	14	96	27	400
53	18	88	24	500
91	13	54	18	330
94	8	57	18	790
103	17	71	19	230
124	38	133	5	430
132	29	93	21	210
186	3	11	>20	310
206	12	29	>20	490
219	40	146	0	1400
222	12	33	20	250
248	31	190	7	490
249	16	42	34	320
324	25	128	16	1000
338	14	42	25	340
Bikalutamid	40	228	70	2000-3000

EKSEMPLER:

[0042] Sluttproduktene fra følgende eksempler ble preparert som en blanding av

diastereomerer med mindre annet er angitt.

Eksempel 1.

5-(Piperazin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylsyre {2-[5-(3,4-diklor-fenyl)furan-2-yl]etyl}amid

a) 2-(3,4-Diklorfenyl)-5-((E)-2-nitrovinyl)furan

[0043] En rørt løsning av etansyre (1,4 ml, 1,46 g, 24,3 mmol) i metanol (3,5 ml) under nitrogenatmosfære ved 0 °C ble behandlet dråpevis med n-propylamin (2,0 ml, 1,42 g, 24,0 mmol). Den resulterende n-propylammoniumacetatløsningen ble rørt ved 0 °C i 5 min, deretter tilsatt dråpevis til en rørt løsning av 5-(3,4-diklorfenyl)furfural (10,04 g, 41,6 mmol) i nitrometan (6,8 ml, 7,61 g, 124,7 mmol) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble rørt ved 0 °C i 30 min. Så ble kjølebadet fjernet, og røringen fortsatte ved RT. Fra tid til annen ble 10 ml THF tilsatt fem ganger. Etter røring over natten ble THF fordampet og vann tilsatt. Et fast stoff ble filtrert, vasket med vann og heptan for å få 11,46 g 2-(3,4-diklorfenyl)-5-((E)-2-nitrovinyl)furan. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,38 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,31 (1H, d)

b) 2-[5-(3,4-Diklorfenyl)furan-2-yl]etylaminhydroklorid

[0044] 2-(3,4-Diklorfenyl)-5-((E)-2-nitrovinyl)furan (5,73 g, 20,2 mmol) ble løst inn i blandingen av tørr metanol (90 ml) og tørr etylacetat (70 ml). Deretter ble det tilsatt 14,3 ml 10 v-% HCl-metanol og 2,4 g 10 % palladium på karbon. 2-(3,4-Diklorfenyl)-5-((E)-2-nitrovinyl)furan ble hydrogenert ved 3 atm ved RT i ca. 4 t. Katalysten ble fjernet ved filtrering gjennom Celite®. Fjerning av løsemiddel under redusert trykk ga et råprodukt som ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel ved hjelp av CH₂Cl₂/MeOH (98:2- 80:20) som gradienteluent. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,04 (2H, m), 3,14 (2H, m), 6,43 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,67 (2H, s), 7,93 (1H, s), 8,19 (3H, bred s).

c) 5-{2-[5-(3,4-Diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylsyre

[0045] 3,5-Pyrazoldikarboksylsyre-monohydrat (8,02 g, 46,1 mmol) ble løst i blandingen av tørr DMF (35 ml), tørr DCM (35 ml) og DIPEA (7,9 ml). 1-(3-Dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (EDCI, 3,37 g, 17,6 mmol), HOBt (2,28 g, 16,9 mmol) og DIPEA (3 ml, 2,23 g, 17,3 mmol) ble tilsatt ved RT. Løsningen ble blandet i 10 min. Deretter ble 2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]etylaminhydroklorid (3,46 g, 11,8 mmol) løst i blandingen av tørr DCM (35 ml), og DIPEA (2,0 ml, 1,48 g, 11,5 mmol) ble dryppet til løsningen ved RT.

Etter røring over natten ble vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket og fordampet. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med DCM som eluent. Produktet ble trituret i varm metanol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,95 (2H, t), 3,56 (2H, m), 6,33 (1H, d), 7,01 (1H, d), ca. 7,03 (1H, bred s), 7,61 (1H, forvrengt dd), 7,63 (1H, forvrengt d), 7,83 (1H, d), ca. 8,45 (1H, bred s), ca. 14,05 (1H, bred s).

d) 5-(Piperazin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0046] 5-{2-[5-(3,4-Diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre (0,30 g, 0,76 mmol) ble løst i blandingen av tørr DMF (3 ml) og tørr DCM (3 ml). EDCI (0,22 g, 1,2 mmol), HOBt (0,16 g, 1,2 mmol) og DIPEA (0,2 ml, 0,15 g, 1,2 mmol) ble tilsatt ved RT. Etter røring i 15 min ble piperazin (0,10 g, 1,2 mmol) i tørr DCM (2 ml) dryppet til løsningen ved RT. Deretter ble løsningen rørt over natten. Vann ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med saltlake og vann, tørket og fordampet. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH_2Cl_2 -MeOH som gradienteluent (95:5 - 50:50). En annen rensing ble også gjort ved hurtigkromatografi med CH_2Cl_2 -MeOH (9:1) som eluent. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,94 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,77 (2H, q), ca. 3,8 (4H, m), 6,20 (1H, d), 6,58 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,21 (1H, bred s), 7,40 (1H, forvrengt d), 7,43 (1H, forvrengt dd), 7,75 (1H, d).

Eksempel 2.

5-[4-(2-Hydroksyetyl)piperidin-1-karbonyl]-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0047] Tittelforbindelsen ble preparert som i forrige eksempel med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 4-piperidinetanol. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH_2Cl_2 -MeOH som gradienteluent (100:0–95:5): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,27 (3H, m), 1,57 (2H, m), 1,85 (3H, m), 2,81 (1H, m), 3,01 (2H, t), ca. 3,21 (1H, m), 3,76 (4H, m), ca. 4,41 (1H, m), ca. 4,67 (1H, m), 6,20 (1H, d), 6,59 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,29 (1H, bred s), 7,40 (1H, forvrengt d), 7,43 (1H, forvrengt dd), 7,75 (1H, d), 11,4 (1H, bred s).

Eksempel 3.

5-(4-Hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0048] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 4-hydroksypiperidin. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH (95:5) som eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,62 (1H, d), 1,65 (2H, m), 1,95 (2H, m), 3,00 (2H, t), ca. 3,57 (2H, m), 3,77 (2H, q), ca. 4,1 (3H, m), 6,20 (1H, d), 6,58 (1H, d), 7,03 (1H, s), ca. 7,6 (1H, bred s), 7,40 (1H, forvrengt d), 7,43 (1H, forvrengt dd), 7,74 (1H, d), 11,6 (1H, bred s).

Eksempel 4.

5-[4-(2-Hydroksyetyl)piperazin-1-karbonyl]-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0049] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 1-(2-hydroksyetyl)piperazin. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH som gradienteluent (100:0–90:10). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,40-2,44 (6H, m), 2,95 (2H, t), ca. 3,5-3,7 (6H, m), ca. 3,82 (2H, m), 4,41 (1H, t), 6,33 (1H, d), 7,01 (1H, d), ca. 7,05 (1H, bred s), 7,59 (1H, forvrengt dd), 7,63 (1H, forvrengt d), 7,84 (1H, d), ca. 8,59 (1H, bred s), 13,9 (1H, bred s).

Eksempel 5.

5-(4-Acetyl)piperazin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0050] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 1-acetyl-piperazin. Råproduktet ble trituret i CH₂Cl₂ ved romtemperatur for å få produktet. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,15 (3H, s), 3,01 (2H, t), 3,58 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,78 (2H, q), 3,84 (4H, m), 6,21 (1H, d), 6,59 (1H, d), 7,04 (1H, s), ca. 7,28 (1H, bred s), 7,41 (2H, m), 7,74 (1H, s), 11,35 (1H, bred s).

Eksempel 6.

5-(4-Morfolin-4-yl)piperidin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0051] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 4-morfolinpiperidin. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH som gradienteluent (100:0 - 96:4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): ca. 1,32 (2H, m), ca. 1,82 (2H, m), 2,45-2,47 (5H, m), ca. 2,78 (1H, m), 2,95 (2H, t), ca. 3,11 (1H, m), 3,55-3,57 (6H, m), ca. 4,45 (1H, m), 6,34 (1H, d), 7,02 (1H, d), ca. 7,03 (1H, bred s), 7,59 (1H, forvrengt dd), 7,63 (1H, forvrengt d), 7,84 (1H, d), 8,6 (1H, bred s), 13,9 (1H, bred s).

Eksempel 7.

5-[4-(1-Hydroksyetyl)piperidin-1-karbonyl]-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

a) 1-(Pyridin-4-yl)etanol

[0052] Til en rørt løsning av 4-acetylpyridin (2,50 g, 20,6 mmol) i metanol (25 ml) ble natriumborhydrid (1,56 g, 41,2 mmol) tilsatt i porsjoner. Etter røring over natten ved RT ble vann tilsatt og blandingen ble fordampet til tørrhet i vakuum. Produktet ble brakt inn i etylacetat. Løsemiddelet ble fordampet og ga 2,53 g av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,32 (3H, d), 4,69-4,75 (1H, m), 5,38 (1H, d), 7,34 (2H, d), 8,49 (2H, d).

b) 1-(Piperidin-4-yl)etanol

[0053] 1-(Pyridin-4-yl)etanol (2,53 g, 20,5 mmol) ble løst i etansyre (20 ml) og hydrogenert i nærvær av platina(IV)oksid (0,19 g) ved 1 atm ved RT. Katalysten ble fjernet ved filtrering gjennom Celite®, og filtratet ble konsentrert i vakuum og ga rå 1-(pyridin-4-yl)etanol som et acetatsalt som ble tritureret i etylacetat. Vannløsningen av acetatsaltet ble gjort basisk (pH > 10) med natriumhydroksid og 1-(pyridin-4-yl)etanol som base ble ekstrahert inn i etylacetat. Ekstraktene ble konsentrert i vakuum. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,00 (3H, d), 0,94-1,1 (2H, m), 1,14-1,23 (1H, m), 1,44 (1H, m), 1,66 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,91 (2H, m), 3,30 (1H, kvintett), 4,23 (1H, bred s).

c) 5-[4-(1-Hydroksyetyl)piperidin-1-karbonyl]-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl}amid

[0054] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylysyre og 1-(piperidin-4-yl)etanol. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH som gradienteluent

(100:0 – 90:10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (3H, d), 1,30-1,41 (3H, m), 1,62 (1H, m), 1,77 (1H, m), 2,00 (1H, m), ca. 2,78 (1H, m), 3,01 (2H, t), ca. 3,18 (1H, m), ca. 3,64 (1H, m), 3,77 (2H, q), ca. 4,48 (1H, m), ca. 4,75 (1H, m), 6,20 (1 H, d), 6,58 (1H, d), 7,02 (1H, s), ca. 7,28 (1H, bred s), 7,40 (1H, forvrengt d), 7,43 (1H, forvrengt dd), 7,75 (1H, d), 11,44 (1H, bred s).

Eksempel 8.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(morfolin-4-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0055] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 1 med start fra morfolin og 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylsyre. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika, eluent: 0-10 % MeOH/DCM; 2. kolonne C-18 RP, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 505 mg (17 %) av tittelforbindelsen. ^1H -NMR (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,95 (t, 1H), 3,56 (q, 1H), 3,62 (br s, 6H), 3,90 (br s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 13,94 (s, 1 H).

Eksempel 9.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0056] Tittelforbindelsen ble syntetisert som i eksempel 1 med start fra 1-metyl-piperazin og 5-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylkarbamoyl}-1H-pyrazol-3-karboksylsyre. Råprodukt ble rensset ved kromatografi (CombiFlash, silikakolonne; eluent 0-10 % MeOH/DCM) og krystallisert fra DCM/heptan og ga 1,06 g (35 %) av tittelforbindelsen. ^1H -NMR (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,19 (s, 3H), 2,33 (br s, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,56 (q, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 13,92 (s, 1 H).

Eksempel 10.

5-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etylkarbamoyl)pyrazin-2-karboksylsyre

[0057] Pyrazin-2,5-dikarboksylsyre (0,58 g; 3,42 mmol), vannfri HOBt (0,69 g; 5,13 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,98 g; 5,13 mmol) ble tilsatt til

5 ml DCM. 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)-etanaminhydroklorid (1,0 g; 3,42 mmol) og DIPEA (0,89 ml; 5,13 mmol) ble løst i 5 ml DCM og tilsatt dråpevis til den forrige blandingen. Reaksjonsblanding ble rørt over natten, og deretter ble pyrazin-2;5-dikarboksylysyre (0,58 g; 1,59 mmol) og DIPEA (0,60 ml; 3,42 mmol) tilsatt, og blandingen ble igjen rørt i 5 t. Vannfri HOBt (0,69 g; 5,13 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,98 g; 5,13 mmol) og DIPEA (0,89 ml; 5,13 mmol) ble igjen tilsatt for å drive reaksjonen ferdig. Etter røring over natten ble blandingen fortynnet med 20 ml DCM og vasket med 3x10 ml vann. Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og brukt som sådan uten ytterligere rensing.

Eksempel 11.

N-2-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-N-5-(2-hydroksyetyl)-pyrazin-2,5-dikarboksamid

[0058] 5-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etylkarbamoyl)pyrazin-2-karboksylysyre (0,12 g; 0,30 mmol), vannfri HOBt (0,15 g; 1,1 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,085 g; 0,44 mmol) og DIPEA (0,077 ml; 0,44 mmol) ble løst i 2,5 ml DCM. Til dette ble det tilsatt en løsning av 2-amino-etanol (0,018 ml; 0,3 ml) i 2,5 ml DCM, og blandingen ble rørt over natten. Blanding ble fortynnet med 10 ml DCM og vasket med 3x5 ml vann. Vannfasene ble deretter ekstrahert med EtOAc, den organiske fasen tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet til tørrhet. Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. De kombinerte fraksjonene ga 6 mg av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,01 (t, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,91-8,94 (t, 1H), 9,19 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 9,26-9,29 (t, 1H).

Eksempel 12.

1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0059] 1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre (100 mg, 0,71 mmol) ble løst i tørr DMF (2 ml). EDCI (205 mg, 1,1 mmol), HOBt (145 mg, 1,1 mmol) og DIPEA (0,19 ml, 141 mg, 1,1 mmol) ble tilsatt ved RT. Løsningen ble rørt i 30 min. Deretter ble 2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylaminhydroklorid (313 mg, 1,1 mmol) løst i blandingen av tørr DMF (4 ml) og DIPEA (0,19 ml, 141 mg, 1,1 mmol) tilsatt til løsningen ved RT. Etter røring over natten ble vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket og fordampet. Råproduktet ble rensert ved hurtigkromatografi med $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ som gradienteluent (100:0-95:5). En annen rening ble også gjort ved hurtigkromatografi med $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ som gradienteluent (100:0-99,7:0,3). Produktet ble

tritureret i heptan-CH₂Cl₂ ved RT. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,26 (3H, s), 2,92 (2H, t), 3,52 (2H, m), 3,76 (3H, s), 6,31 (1H, d), 6,38 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,60 (1H, forvrengt dd), 7,64 (1H, forvrengt d), 7,83 (1H, d), 8,09 (1H, t).

Eksempel 13.

5-Furan-2-yl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0060] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 12 med start fra 5-(2-furyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-karboksytsyre og 2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]-etylaminhydroklorid. Råproduktet ble rensed to ganger ved hurtigkromatografi med først CH₂Cl₂-MeOH som gradienteluent (100:0-99:1). Deretter ble enda en rensing ved hurtigkromatografi gjort med heptan/EtOAc (8:2) som eluent. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,96 (2H, t), 3,58 (2H, m), 6,16 (1H, d), 6,34 (1H, d), 6,51 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,45-7,48 (2H, m), 7,54-7,56 (4H, m), 7,61 (1H, forvrengt dd), 7,73 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,49 (1H, t, ³J = 5,9 Hz).

Eksempel 14.

1-Metyl-1H-indazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0061] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 12 med start fra N-metylindazol-3-karboksytsyre og 2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylaminhydroklorid. Råproduktet ble rensed ved hurtigkromatografi med heptan/EtOAc som gradienteluent (9:1-8:2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,00 (2H, t), 3,64 (2H, m), 4,12 (3H, s), 6,36 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,600 (1H, s), 7,602 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,48 (1H, t).

Eksempel 15.

1H-Imidazol-4-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid

[0062] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 12 med start fra 4-imidazol-karboksytsyre og 2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylaminhydroklorid. Råproduktet ble rensed ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂/MeOH som gradienteluent (100:0 - 99,6:0,4). Produktet ble tritureret i etylacetat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,93 (2H, t), 3,55 (2H,

m), 6,33 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,63 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, bred s), 12,43 (1H, bred s).

Eksempel 16.

2-Metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amidhydroklorid

[0063] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 12 med start fra 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre og 2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etylaminhydroklorid.

Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂/MeOH som gradienteluent (100:0 - 97:3). Produktet ble løst i DCM, etylacetat mettet med hydrogenklorid ble tilsatt, og det presipiterte produktet som hydrogenkloridsalt ble filtrert. Rekrystallisering fra MeOH/EtOAc. HCl-saltet: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): 2,62 (3H, s), 3,02 (1H, t), 3,69 (1H, t), 6,26 (1H, d), 6,76 (1H, d), 7,49 (1H, forvrengt d), 6,53 (1H, forvrengt dd), 7,71 (1H, d), 7,82 (1H, s).

Eksempel 17.

1H-Indazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]-etyl}-amid

a) (E)-2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etenamin

[0064] Til en rørt løsning av 5-(3,4-diklorfenyl)furfural (1,18 g, 4,89 mmol) i etansyre (30 ml) ble det tilsatt nitrometan (0,535 ml, 9,78 mmol) og ammoniumacetat (1,13 g, 14,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 °C i 4,5 t. Avkjølt reaksjonsblanding ble helt på isvann (30 ml) og presipitat dannet på den måten ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum og ga 1,15 g (83 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ 7,37 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

b) 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etanamin

[0065] Til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,939 g, 24,8 mmol) i THF (20 ml) under nitrogenatmosfære ved 0 °C ble det sakte tilsatt en løsning av (E)-2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etenamin i THF (20 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t. Noe metanol ble sakte tilsatt blandingen, etterfulgt av tilsetning av vann. Blandingen ble fordampet, og det faste residuet ble ekstrahert med EtOAc (3x). Kombinerte EtOAc-

fraksjoner ble vasket med 2M NaOH og saltlake. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, fordampet og rensset ved kromatografi (CombiFlash; silikakolonne, eluent: 10-20 % MeOH /DCM) og ga 227 mg (11 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,74 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).

c) 1H-Indazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]-etyl}-amid

[0066] Indazol-3-karboksytsyre (30 mg; 0,182 mmol), DCC (56 mg, 0,273 mmol) og DMAP (2 mg) ble løst i DCM:DMF (1:1, 4 ml). 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etanami (46 mg, 0,182 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt over natten ved RT. DCM (30 ml) ble tilsatt, og organisk lag vasket med vann (3x 15 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, fordampet og rensset ved kromatografi (silikakolonne, eluent: 1 % MeOH/DCM) og ga 25 mg (34 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,00 (t, 2H), 3,63 (q, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 13,56 (s, 1H).

Eksempel 18.

5-Tert-Butyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]-etyl}-amid

[0067] Tittelforbindelsen ble syntetisert som i eksempel 17 med start fra 5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre og 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etan-amin. Råprodukt ble rensset ved kromatografi (silikakolonne, eluent: 3 % MeOH/DCM) og ga 53 mg (33 %) av tittel forbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,27 (s, 9H), 2,97 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,39 (br s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

Eksempel 19.

3-Tert-butyl-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (E)-1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)prop-1-en-2-amin

[0068] Til en rørt løsning av 5-(3,4-diklorfenyl)furfural (1,21 g, 5,0 mmol) i etansyre (15 ml) ble det tilsatt nitroatehan (0,720 ml, 10,0 mmol) og ammoniumacetat (1,16 g, 15,0 mmol). Blandingen ble rørt ved 80 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble helt til isvann. Det resulterende presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum og ga 1,38 g

(93 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,62 (s, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (d, 1 H).

b) 1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-aminhydroklorid

[0069] Ttil en løsning av (*E*)-1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)prop-1-en-2-amin (2,72 g, 9,12 mmol) i MeOH (135 ml); EtOAc (100 ml) og 6,5 % HCl (g) i MeOH (32 ml) ble det tilsatt 10 % Pd/C (1,09 g). Blandingen ble hydrogenert under trykk (3,3 bar, Parr hydrogeneringsapparat) i 7 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite, fordampet og renset ved kromatografi (CombiFlash, silikakolon, eluent: 5-20 % MeOH/DCM) og ga 0,811 g (29 %) av tittelforbindelsen som et HCl-salt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,21 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 3,55 (q, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,93 (m, 1 H).

c) 3-Tert-butyl-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0070] 5-Tert-butyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre (94 mg; 0,55 mmol) ble løst i DCM: DMF (4:1, 5 ml). DCC (172 mg; 0,83 mmol) ble tilsatt. 1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-amin (149 mg; 0,55 mmol) ble løst i 2 ml DCM og TEA (77 μl , 0,55 mmol), og den resulterende løsningen ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten ved RT. Deretter ble DCM (50 ml) tilsatt, og organisk fase ble vasket med vann (2x30 ml). Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , fordampet og renset ved kromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika, eluent: 7,5-100 % EtOAc/heptan; 2. kolonne silika, eluent: 0-5 % MeOH/DCM) og ga 35 mg (15 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,19 (d, 3H), 1,27 (s, 9H), 2,88 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 4,33 (kvintett, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 12,84 (s, 1 H).

Eksempel 20.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0071] Til en rørt løsning av 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksytsyre (1,78 g, 9,42 mmol) i DCM (10 ml) ble det tilsatt DIPEA (2,46 ml, 14,1 mmol), EDCI (2,71 g, 9,42 mmol) og HOBt (1,91, 14,1 mmol). 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)-etanaminhydroklorid (2,75 g, 9,42 mmol) ble løst i DCM (15 ml) og DIPEA (1,64 ml, 9,42 mmol). Den resulterende løsningen ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som ble rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket med mettet vandig NaHCO_3 -løsning og vann. Den

organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , fordampet og rensset ved kromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent 0-15 % MeOH/DCM). Produkt som inneholdt fraksjoner ble samlet opp, fordampet og krystallisert fra DCM og rekrystallisert fra 2 % MeOH/DCM og heptan. Slik ble det skaffet 1,18 g (29 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,97 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,63 (m, 2H), 13,95 (s, 1 H).

Eksempel 21.

3-tert-Butyl-N-(2-(5-(3,4-dicyanfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0072] Til en rørt løsning av 5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]-etyl}-amid fra eksempel 18 (128 mg, 0,315 mmol) i DMF/vann (99:1, 1 ml) ble det tilsatt zinkcyanid (81 mg, 0,693 mmol), S-Phos (26 mg, 0,063 mmol) og $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet av en mikrobølgereaktor ved 150 °C i 40 min. 1,0 M NaOH (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3x20 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , fordampet og rensset ved kromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika: eluent 0-100 % EtOAc/heptan; 2. kolonne C-18 RP: eluent 0-100 % MeCN/vann) og ga 25 mg (20 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,27 (s, 9H), 2,96 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 6,35 (br s, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 12,87 (br s, 1 H).

Eksempel 22.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0073] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 20 med start fra 3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre og 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etanaminhydroklorid. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % EtOAc/heptan) og ga 301 mg (28 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,25 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,53 (q, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 13,86 (s, 1H).

Eksempel 23.

N-(2-(5-(3,4-dicyanfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0074] Tittelforbindelsen ble preparert som i eksempel 21, men med start fra N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika, eluent: 0-10 % MeOH/DCM; 2. kolonne C-18 RP, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 45 mg (16 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,24 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 12,87 (s, 1H).

Eksempel 24.

(S/R)-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0075] Tittelforbindelsen ble preparert som et racemat ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 19, men med start fra 3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre og 1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-aminhydroklorid. Slik ble det skaffet 79 mg (32 %) av tittelforbindelsen. Enantiomerene ble separert ved kromatografi (SFC Minigram, Mettler Toledo) og ga 16 mg av den ene (optisk renhet 98,8 %) (= forbindelse 24A) og 16 mg av den andre (optisk renhet 98,3 %) (= forbindelse 24B) enantiomeren. De separerte enantiomerenes absolutte konfigurasjon ble ikke analysert.

[0076] Forbindelse 24A: ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,41. (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,26 (s, 1H). Forbindelse 24B: ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,41. (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Eksempel 25.

(S/R)-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0077] Tittelforbindelsen ble preparert som et racemat ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 19, men med start fra 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksytsyre og 1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-aminhydroklorid. Slik ble det skaffet 90 mg (31 %) av tittelforbindelsen. Enantiomerene ble separert ved kromatografi (SFC Minigram, Mettler Toledo) og ga 16 mg av den ene (optisk renhet 100 %) (= forbindelse 25A) og 11 mg av den andre (optisk renhet 100 %) (= forbindelse 25B) enantiomeren. De separerte enantiomerenes absolutte konfigurasjon ble ikke analysert.

Forbindelse 25A: ^1H -NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,24 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,63 (d, 2H), 13,88 (s, 1H).

Forbindelse 25B: ^1H -NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,24 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,63 (d, 2H), 13,88 (s, 1H).

Eksempel 26.

1-(Pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksylsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)-furan-2-yl]etyl}amid

[0078] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra 1H-Imidazol-4-karboksylsyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid i eksempel 15 og 2-brompyridin ved framgangsmåten beskrevet av A. K. Verma et al. Tetrahedron Lett. 48 (2007) 4207. Rensing ved hurtigkromatografi med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ som gradienteluent (100:0 - 99,9:0,1) ga et produkt som ble trituret i EtOAc ved RT og ga det ønskede produktet. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,96 (2H, t), 3,59 (2H, m), 6,35 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,44 (1H, m), 7,63 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,95 (1H, forvrengt d), 8,05 (1H, m), 8,33 (1H, t), 8,43 (1H, d), 8,54 (1H, m), 8,64 (1H, d, $^4J = 1,1$ Hz).

Eksempel 27.

N-(2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-(2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)isoindolin-1,3-dion

[0079] Til en avkjølt (0 °C) suspensjon av natriumhydrid (96 mg, 2,4 mmol) i DMF (1,0 ml) ble det tilsatt 3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol (0,426 g, 2,0 mmol) som en løsning i DMF (2,0 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 45 min. Til avkjølt (0 °C) reaksjonsblanding ble det tilsatt N-(2-brometyl)ftalimid (0,610 g, 2,4 mmol) som en løsning i DMF (1,0 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Vann (100 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med DCM (3x50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 og renses ved kromatografi (CombiFlash, C-18 RP-kolonne, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 0,155 g (20 %) av tittelforbindelsen. ^1H -NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,98 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,82 (m, 5H).

b) 2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

[0080] Til en rørt løsning av 2-(2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-isoindolin-1,3-dion (155 mg, 0,40 mmol) i EtOH (4,0 ml) ble det tilsatt hydrazinhydrat (0,194 ml, 4,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble reflukset i 1 t og latt avkjøle til RT. Vann (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med DCM (3x20 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet til å gi kvantitativ mengde av tittelforbindelsen (102 mg, 100 %). Produktet ble brukt i neste trinn uten analyse.

c) N-(2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0081] Til en rørt løsning av 3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (104 mg, 0,83 mmol) i DCM (2,0 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,144 ml, 0,83 mmol), EDCI (159 mg, 0,83 mmol) og HOBt (112 mg, 0,83 mmol). Etter 10 min ble 2-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin (102 mg, 0,40 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen som en løsning i DCM (2,0 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket med mettet vandig NaHCO₃-løsning og vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, fordampet og rensset ved kromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika, eluent: 0-10 % MeOH/DCM; 2. kolonne C-18 RP, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 65 mg (45 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,24 (s, 3H), 3,64 (q, 2H), 4,31 (t, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

Eksempel 28.

N-(2-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril

[0082] Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b), men med start fra 4-brom-2-metylbenzonitril og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 2,60 (s, 3H), 6,69 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 10,47 (br s, 1H).

b) 4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzo-nitril

[0083] 2-Metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,949 g, 5,2 mmol) ble reagert med N-(2-brometyl)ftalimid (1,58 g, 6,2 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(a). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 %

EtOAc/heptan) og ga 0,590 g (32 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,36 (s, 3H), 3,99 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,83 (m, 5H).

c) 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril

[0084] 4-(1-(2-(1,3-Dioksoisindolin-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzo-nitril (0,590 g, 1,66 mmol) ble behandlet med hydrazinhydrat ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(b). Slik ble det skaffet 362 mg (96 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,52 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (m, 1H).

d) N-(2-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0085] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (303 mg, 1,60 mmol) og 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (362 mg, 1,60 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råproduktet ble rensert ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 44 mg (6 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,49 (s, 3H), 3,71 (q, 2H), 4,37 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,63 (m, 2H), 13,99 (s, 1 H).

Eksempel 29.

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (S)-4-(1-(2-(1,3-dioksoisindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metyl-benzonitril

[0086] 2-Metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (2,35 g, 12,2 mmol) ble reagert med (S)-2-(1-brompropan-2-yl)isindolin-1,3-dion (3,61 g, 13,5 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(a). Råproduktet ble rensert ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % EtOAc/heptan) og ga 1,15 g (25 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,59 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), - 7,78 (m, 2H). ,

b) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril

[0087] (S)-4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metyl-benzonitril (481 mg, 1,3 mmol) ble behandlet med hydrazinhydrat ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(b). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 59 mg (19 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 1 H).

c) (S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0088] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (47 mg, 0,25 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (59 mg, 0,25 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 41 mg (40 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,24 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,53 (br s, 1H), 8,56 (d, 1 H).

Eksempel 30.

(R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-2-(1-hydroksypropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion

[0089] D-Alaninol (3,90 ml, 50 mmol) og ftalsyreanhydrid (7,41 g, 50 mmol) ble oppvarmet ved 160 °C i 30 min. Til avkjølt reaksjonsblanding ble det tilsatt isvann og DCM. Organisk fase ble samlet inn, og vannfasen ble ekstrahert med DCM. Kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet til å gi 8,75 g (85 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,32 (d, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,84 (m, 4H).

b) (R)-2-(1-brompropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion

[0090] (R)-2-(1-hydroksypropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (8,75 g, 43 mmol) og fosfortribromid (2,73 ml, 29 mmol) ble oppvarmet ved 175 °C i 50 min. Til avkjølt reaksjonsblanding ble det tilsatt is (50 ml). Presipitatet dannet på den måten ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum og ga 11,2 g (97 %) av tittelforbindelsen. ¹H-

NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,50 (d, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 7,88 (m, 4H).

c) (*R*)-4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metyl-benzonitril

[0091] 2-Metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (2,23 g, 12,2 mmol) ble reagert med (*R*)-2-(1-brompropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (3,92 g, 14,6 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(a). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % EtOAc/heptan) og ga 0,753 g (17 %) av tittelforbindelsen. Produktet ble brukt i neste trinn uten analyse.

d) (*R*)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril

[0092] (*R*)-4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metyl-benzonitril (753 mg, 2,0 mmol) ble behandlet med hydrazinhydrat ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 27(b). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 82 mg (17 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 1H).

e) (*R*)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0093] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (13 mg, 0,069 mmol) og (*R*)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (17 mg, 0,071 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 19 mg (67 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (m, 2H), 13,92 (br s, 1H).

Eksempel 31.

N-(2-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0094] Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 28(d) med start fra 3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, 1. kolonne silika, eluent: 0-15 % MeOH/DCM; 2. kolonne C-18 RP, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 39 mg (42 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR

(400 MHz; d6-DMSO): δ 2,24 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 12,85 (br s, 1H).

Eksempel 32.

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0095] Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 29, men med 5-(2-furyl)-4H-pyrazol-3-karboksylysyre i stedet for 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksylysyre. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % EtOAc/heptan) og ga 39 mg (75 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,14 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,69 (s, 1H).

Eksempel 33.

(R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(morfolin-4-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0096] Tittelforbindelsen ble syntetisert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 30, men med 3,5-pyrazol-dikarboksylysyre i stedet for 5-pyridin-4-yl-4H-pyrazol-3-karboksylysyre. (R)-5-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-1H-pyrazol-3-karboksylysyre oppnådd på den måten ble koplet med morfolin i henhold til syntese av 5-(piperazin-1-karbonyl)-2H-pyrazol-3-karboksylysyre-{2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]etyl}amid, eksempel 1, men med morfolin i stedet for piperazin. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, 1st kolonne silika, eluent: 0-10 % MeOH/DCM; 2. kolonne C-18 RP, eluent: 0-100 % MeCN/vann) og ga 24 mg (45 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,79 (m, 8H), 4,29 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Eksempel 34.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2- Klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0097] 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (6,5 g; 23,28 mmol) og 4-brom-2-klorobenzonitril (4 g; 18,48 mmol) ble løst i THF (65 ml). Til denne blandingen ble det tilsatt bis(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid (0,65 g; 0,92 mmol), natriumkarbonat (4,7 g; 44,3 mmol) og 18 ml vann, og reaksjonsblandingen ble rørt ved 35 °C i 2,5 t. Løsemidlene ble destillert til nesten tørrhet, og vann (48 ml) ble tilsatt. Etter 30 min røring ble det presipiterte produktet filtrert, og 32 ml etanol ble tilsatt presipitatet. Suspensjonen ble rørt i 15 min ved RT og 30 min ved -10 °C før den ble filtrert og ga 3,7 g av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,63-1,54 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

b) 2-Klor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0098] 2-Klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (3,67 g; 12,75 mmol) ble tilsatt til 8 ml etanol under nitrogenatmosfære. 15,5 ml □ 10 % HCl (g) i EtOH ble sakte tilsatt, og temperaturen ble økt til 30 °C der blandingen ble rørt i 1 t. Temperaturen ble deretter senket til -10 °C og blandingen ble igjen rørt i 30 min, hvorefter produktet ble presipitert som sitt HCl-salt og ble filtrert og vasket to ganger med 2 ml etanol. Produktet ble tørket i vakuum ved +40 °C. Utbytte 2,8 g. 2-Klor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitrilhydroklorid (2,8 g; 11,47 mmol) ble tilsatt til en blanding av 8 ml vann og 14 ml MeOH under nitrogenatmosfære. Til dette ble det tilsatt 50 % natriumhydroksid (1,5 ml; 28,7 mmol) samtidig som temperaturen ble holdt under 25 °C under tilsetningen. Blandingen ble rørt i 2 t, presipitatet filtrert og vasket to ganger med 3 ml lunkent vann. Produktet ble tørket i vakuum ved +40 °C. Utbytte 1,97 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,99 (t, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

c) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril

[0099] 2-Klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (4,00g; 19,64 mmol), (S)-*tert*-butyl-1-hydroksypropan-2-yl-karbamat (3,79 g; 21,61 mmol) og trifenylfosfin ble løst i tørr THF under nitrogenatmosfære og rørt. Diisopropylazodikarboksylat (7,74 ml; 39,3 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsflasken ble avkjølt ved hjelp av isbad. Reaksjonen ble rørt ved RT over natten (18 t) og fordampet til tørrhet. For Boc-avbeskyttelse ble 200 ml 10 % HCl/EtOH-løsning tilsatt til det fordampede residuet, rørt i 20 t ved RT og fordampet til tørrhet. 100 ml vann ble tilsatt til det fordampede residuet og vasket med 3 x 120 ml DCM for å fjerne reaktantresiduer. pH i vannfasen ble justert til □ 12 ved tilsetning av 2 M NaOH, vasket med 3 x 80 ml DCM og organisk fase tørket over Na₂SO₄. Organisk fase ble filtrert og fordampet, og ga 2,605 g av tittelforbindelsen.

d) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-

karboksamid

[0100] 3-Acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,59 g; 3,84 mmol) og DIPEA (1,0 ml; 5,75 mmol) ble løst i 4 ml tørr DCM. Vannfri HOBt (0,78 g; 5,75 mmol) og EDCI (1,10 g; 5,75 mmol) ble tilsatt ved RT. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (1,00 g; 3,84 mmol) ble løst i 4 ml DCM, og reaksjonen ble rørt over natten ved RT. 40 ml DCM ble tilsatt, og organisk lag vasket med 3 x 15 ml vann. Kombinerte vannfaser ble vasket med 2 x 20 ml DCM. Begge organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Begge råproduktfraksjoner ble kombinert og renses ved hjelp av CombiFlash (2 % MeOH i DCM). Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet, og ga 497 mg produkt. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,16 (d, 3H, J=6,7 Hz), 2,49 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,46 (sept, 1H, J=6,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,97 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J=1,3 Hz), 8,48 (d, 1H, J=8,5 Hz), 14,16 (s, 1H).

Eksempel 35.**N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(morfolin-4-karbonyl)pyrazin-2-karboksamid****a) 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril**

[0101] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c) med start fra 2,3 g 2-klor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitrilhydroklorid, 1,7 ml DIPEA og 1,7 g tert-butyl 2-hydroksyetylkarbammat, som ga 2,08 g av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,56 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,13-4,17 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 8,10 (d, 1H).

b) 5-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etylkarbamoyl)-pyrazin-2-karboksytsyre

[0102] Pyrazin-2,5-dikarboksytsyre (0,53 g; 3,18 mmol), vannfri HOBt (0,43 g; 3,18 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,61 g; 3,18 mmol) og DIPEA (0,55 ml; 3,18 mmol) ble løst i 5 ml tørr DCM. 4-(1-(2-Aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (0,6 g; 2,12 mmol) og DIPEA (0,55 ml; 3,18 mmol) ble løst i 5 ml tørr DCM og tilsatt dråpevis til den forrige blandingen. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten, hvorefter pyrazin-2,5-dikarboksytsyre (0,27 g; 1,59 mmol), vannfri HOBt (0,52 g; 3,81 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,41 g; 2,12 mmol) og

DIPEA (0,37 ml; 2,12 mmol) ble tilsatt for å drive reaksjonen ferdig. Etter 2,5 t ble blandingen fortynnet med 20 ml DCM. Etter tilsetning av 10 ml vann presipiterte produktet og ble filtrert, og ga 0,42 g råprodukt som ble brukt uten videre rensing.

c) N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(morfolin-4-karbonyl)pyrazin-2-karboksamid

[0103] 5-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etylkarbamoyl)pyrazin-2-karboksylsyre (0,11 g; 0,29 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,083 g; 0,43 mmol), vannfri HOBt (0,058 g; 0,43 mmol), DIPEA (0,075 ml; 0,43 mmol) og morfolin (0,025 g; 0,29 mmol) ble løst i 5 ml tørr DCM og rørt over natten. Løsningen ble fortynnet med 10 ml DCM og vasket med 3 x 5 ml vann. De kombinerte vannfasene ble ekstrahert med 2 x 5 ml DCM, og de kombinerte organiske fasene tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Produktet ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi DCM/MeOH som gradienteluent. Utbytte 0,06 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,45 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,76-3,80 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94-8,01 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,22-9,25 (t, 1H).

Eksempel 36.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksamid

a) Metyl 5-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksylat

[0104] Fenylhydrazin (0,5 g; 4,62 mmol), acetylendikarboksylsyre-dimetylester (0,66 g; 4,62 mmol) og 4-toluensulfonsyre-pyridinsalt (1,16 g; 4,62 mmol) ble løst i 7 ml tørr THF under nitrogenatmosfære, og løsningen ble rørt i 2 t ved RT, hvorefter 7 ml 10 % HCl (g) i EtOAc ble tilsatt, og blandingen oppvarmet ved 67 °C i 5 t. Reaksjonsblandingens fordampet til tørrhet, og 6 ml DCM ble tilsatt til residuet. Den organiske fasen ble vasket med 8 ml vann, og de kombinerte vannfasene ble ekstrahert med 2 x 6 ml DCM. De kombinerte organiske fasene ble enda en gang vasket med 12 ml vann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet, og ga 0,35 g av produktet, som ble brukt som sådan uten videre rensing.

b) 5-Okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksylsyre

[0105] Metyl-5-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksylat (0,35 g; 1,60 mmol) i 5 ml 2 M NaOH-løsning ble oppvarmet ved 60 °C i 2 t, hvorefter reaksjonsblandingens

gjort sur med 1,5 ml konsentrert HCl som fikk produktet til å danne et gult presipitat.

Filtrering ga 0,18 g av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 5,97 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,74 (m, 2H).

c) N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0106] 5-Okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,05 g; 0,24 mmol), HOBt (0,049 g; 0,37 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,07 g; 0,37 mmol) ble tilsatt til 2,5 ml DCM. Til dette ble det tilsatt en blanding av 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (0,06 g; 0,24 mmol) og DIPEA (0,064 ml; 0,37 mmol) dråpevis, og blandingen ble rørt over natten, hvorefter 10 ml DCM ble tilsatt. Blandingen ble vasket med 3 x 5 ml vann, og de kombinerte vannfasene ble ekstrahert med 2 x 5 ml DCM. De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet til tørrhet. Produktet ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi med DCM/MeOH som gradienteluent. De kombinerte fraksjonene ga 18 mg av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,23 (s, 1H), 3,65-3,70 (m, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,31-7,35 (t, 1 H), 7,45-7,49 (t, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,28 (m, 1 H).

Eksempel 37.

3-Metyl-N-(2-(3-(8-nitroisokinolin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 8-Nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)isokinolin

[0107] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a) med start fra 0,5 g 5-brom-8-nitroisokinolin. Utbytte 0,49 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,43-1,51 (m, 3H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,32-2,33 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,76-3,78 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

b) 8-Nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)isokinolin

[0108] Tittelforbindelsen ble preparert fra 8-nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)isokinolin (0,49 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b). Utbytte 0,35 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 6,92 (d, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,48 (d,

1H), 8,75 (d, 1H), 8,87 (br s, 1H), 9,84 (s, 1H), 13,50 (br s, 1H).

c) 2-(3-(Isokinolin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

[0109] Til 0,50 g 8-nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)isokinolin ble det tilsatt 5 ml tørr DMF, og blandingen ble rørt ved RT i 30 min. Til dette ble det tilsatt 0,65 g 2-(tert-butoksykarbonylamino)etylmetansulfonat fortynnet til 1,5 ml tørr DMF, og blandingen ble mikrobølgeoppvarmet i 30 min ved 160 °C. Etter at blandingen ble helt til vann, ble den ekstrahert med EtOAc. Kombinerte organiske faser ble vasket med vann og saltlake, tørket med Na₂SO₄ og fordampet. Råprodukt ble rensset ved hjelp av CombiFlash (5 % MeOH i DCM). Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet, og ga 0,59 g Boc-beskyttet produkt. For Boc-avbeskyttelse ble 8 ml 10 % HCl/EtOH-løsning tilsatt til det fordampede residuet, rørt ved RT til startmaterialet ble borte med TLC. 3 ml dietyleter ble tilsatt til blandingen, og presipitatet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket, og ga 0,30 g av produktet som HCl-salt. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,57 (br s, 2H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,83 (s, 1H).

d) 3-Metyl-N-(2-(3-(8-nitroisokinolin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid.

[0110] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-(3-(Isokinolin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin (0,15 g) og 3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,080 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,15 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,90 (br s, 1H).

Eksempel 38.

3-(Furan-2-yl)-N-(2-(3-(2-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

a) 5-(2-Metoksy-4-nitrofenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol

[0111] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a) med start fra 2,46 g 1-jod-2-metoksy-4-nitrobenzen. Utbytte 1,88 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,41-1,63 (m, 3H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,60 (d, 1H),

7,61 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

b) 5-(2-Metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol

[0112] Tittelforbindelsen ble preparert fra 1,88 g 5-(2-metoksy-4-nitro-fenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b). Utbytte 1,32 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 4,02 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,82-7,86 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 13,2 (br s, 1H).

c) 2-(3-(2-Metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

[0113] Tittelforbindelsen ble preparert fra 5-(2-Metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol (1,00 g) og 2-(tert-butoksykarbonylamino)etylmetansulfonat (1,42 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 37(c). Utbytte 0,24 g (som HCl-salt). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,32 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,47 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,88-7,93 (m, 3H), 8,12 (br s, 2H), 8,22 (d, 1H).

d) 3-(Furan-2-yl)-N-(2-(3-(2-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0114] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-(3-(2-Metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin (0,11 g) og 3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,079 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,11 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,71 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,39 (t, 2H), 6,57-6,68 (m, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,76-7,93 (m, 4H), 8,15-8,22 (m, 1H), 8,53 (br s, 1H), 13,71 (br s, 1H).

Eksempel 39.

N-(2-(3-(3-cyan-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-Nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0115] 5-Klor-2-nitrobenzonitril (1,5 g), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,74 g), PEPPSI ((1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden) (3-kloropyridyl)palladium(ii)diklorid) (0,11 g), K₂CO₃ (2,27 g) i DMF (30 ml) og vann (3 ml) ble rørt under argon ved 90 °C i 2,5 t. Etter at blandingen ble helt til vann, ble den ekstrahert med EtOAc. Kombinerte organiske faser

ble vasket med 5 % NaHCO₃, vann og saltlake, tørket med Na₂SO₄ og fordampet.

Residuet ble tritureret med etanol. Presipitatet ble filtrert og vasket med vann. Utbytte 1,96 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,50-1,65 (m, 3H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,54 (d, 1H).

b) 2-nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0116] Tittelforbindelsen ble preparert fra 1,96 g 2-nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b). Utbytte 1,40 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 13,4 (br s, 1H).

c) 5-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril

[0117] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (1,00 g) og 2-(tert-butoksykarbonylamino)etylmetansulfonat (1,45 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 37(c). Utbytte 0,32 g (som HCl-salt). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,34 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,21 (br s, 2H), 8,39 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

d) N-(2-(3-(3-cyan-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0118] Tittelforbindelsen ble preparert fra 5-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (0,10 g) og 3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,077 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,21 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,75 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 3H), 8,37-8,70 (m, 5H), 13,84 (br s, 1H).

Eksempel 40.

N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)ftalonitril

[0119] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a) med start fra 2,29 g 4-jodftalonitril. Utbytte 2,28 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,50-1,65 (m, 3H), 1,82-1,86 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

b) 4-(1H-pyrazol-5-yl)ftalonitril

[0120] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,28 g 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)ftalonitril ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b). Utbytte 1,53 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,05 (d, 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 13,36 (br s, 1H).

c) 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)ftalonitril

[0121] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1H-pyrazol-5-yl)ftalonitril (0,38 g) og 2-(tert-butoksykarbonylamino)etylmetsulfonat (0,61 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 37(c). Utbytte 0,050 g (som HCl-salt). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,50 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

d) N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0122] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)ftalonitril (0,050 g) og 3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,042 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,062 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,72 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,88-7,94 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,35-8,65 (m, 3H), 13,9 (br s, 1H).

Eksempel 41.

N-(2-(3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid

a) 2-(3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

[0123] 5-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol (0,555 g, 2,53 mmol), tert-butyl 2-

hydroksyetylkarbamat (0,449 g, 2,79 mmol) og trifenyfosfin (0,863 g, 3,29 mmol) og THF (20 ml) ble blandet. DIAD (0,997 ml, 5,06 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 3 t. 10 % EtOH/HCl (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt over natten. Løsemiddelet ble fjernet ved fordampning. Vann (20 ml) ble tilsatt til residuet. Denne blandingen ble vasket med DCM (2 x 20 ml). 1 M NaOH ble tilsatt til pH 14 ble nådd, fulgt av ekstraksjon med DCM (3 x 20 ml). De organiske lagene ble poolet og fordampet til tørrhet. Hurtigkromatografi (gradient av DCM:MeOH) ga 97 mg av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 3,19-3,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,91-7,97 (m; 1H).

b) N-(2-(3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0124] 3-Metylpyrazol-5-karboksylysyre (70,0 mg, 0,555 mmol), HOBt (85 mg, 0,629 mmol) og PS-karbodiimid (672 mg) ble veid i en glassflakong. DCM (4 ml) og DMF (0,4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 10 minutter. 2-(3-(3-metoksy-4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin (97 mg, 0,370 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 24 t. Faststoffene ble filtrert bort. PS-Tris-amin (616 mg, 1,849 mmol) ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble rørt i 2 t og filtrert. Filtratet ble konsentrert og renset ved hurtigkromatografi (gradient av DCM:MeOH) og ga 46 mg av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), 3,92, (m, 2H), 4,05, (s, 3H), 4,40, (t, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,94 (s, 1H).

Eksempel 42.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0125] 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksylysyre (57,9 mg, 0,3 mmol), HOBt (46 mg, 0,340 mmol) og PS-karbodiimid (364 mg), DCM (4 ml) og DMF (0,4 ml) ble blandet i en glassflakong. Blandingen ble ristet i 10 min. 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (49 mg, 0,20 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 24 t. Faststoffene ble filtrert bort: PS-Tris-amin (333 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble ristet i 4 t og filtrert. Filtratet ble konsentrert og renset ved hurtigkromatografi (gradient av DCM:MeOH) og ga 16 mg av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $d_6\text{-DMSO}$): 3,70 δ (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,86-9,13 (m, 1H).

Eksempel 43.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0126] 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksylsyre (57,9 mg, 0,3 mmol), HOBt (46 mg, 0,340 mmol) og PS-karbodiimid (364 mg), DCM (4 ml) og DMF (0,4 ml) ble blandet i en glassflakong. Blandingen ble ristet i 10 min. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (51 mg, 0,2 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 24 t. Faststoffene ble filtrert bort. PS-Tris-amin (333 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble ristet i 4 t og filtrert. Filtratet ble konsentrert og rensset ved hurtigkromatografi (gradient av DCM:MeOH) og ga 12 mg av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,23-4,31 (m, 1 H), 4,42-4,48 (m, 1 H), 4,55-4,66 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79-7,94 (m, 4H), 8,07 (m, 1H).

Eksempel 44.

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0127] 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksylsyre (57,9 mg, 0,3 mmol), HOBt (46 mg, 0,340 mmol) og PS-karbodiimid (364 mg), DCM (4 ml) og DMF (0,4 ml) ble blandet i en glassflakong. Blandingen ble ristet i 10 min. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (48 mg, 0,2 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 24 t. Faststoffene ble filtrert bort. PS-Tris-amin (333 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble ristet i 4 t og filtrert. Filtratet ble konsentrert og rensset ved hurtigkromatografi (gradient av DCM:MeOH) og ga 15 mg av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1 H), 4,55-4,66 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (m, 1H).

Eksempel 45.

N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylbutan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 4-(1-(2-amino-3-metylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril

[0128] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c) med start fra 2-klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,2 g; 0,98 mmol) og tert-butyl-1-hydroksy-3-metylbutan-2-ylkarbammat (0,22 g; 1,09 mmol). Utbytte 22 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,02 (m, 6H), 1,71 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H).

b) N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylbutan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0129] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4-(1-(2-amino-3-metylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,060 g; 0,21 mmol) og 5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,039 g; 0,21 mmol). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi med cyankolonne og heptan/EtOAc som eluent. Utbytte 12 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,14 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,88 (m, 1H).

Eksempel 46.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-2-karboksamid

[0130] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34 (d) med start fra pyrazol[1,5-a]pyrimidin-2-karboksylsyre (0,16 g; 0,97 mmol) og 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (0,20 g; 0,81 mmol). Utbytte 12 %. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,75 (q, 2H), 4,41 (t, 2 H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,09 (d, 1H).

Eksempel 47.

N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0131] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-klor-2-nitrobenzonitril (1,50 g) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksa-borolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,74 g) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 39(a). Utbytte 1,75 g. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO):

δ 1,57 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 5,33 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

b) 2-Nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0132] Tittelforbindelsen ble preparert fra 1,53 g 2-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b). Utbytte 1,0 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 7,09 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 13,40 (br s, 1H).

c) 2-(tert-Butoksykarbonylamino)etylmetansulfonat

[0133] tert-Butyl-N-(2-hydroksyetyl)karbammat (6,0 g), trietylamin (5,68 ml) ble løst i DCM (50 ml) og metansulfonylchlorid (3,02 ml) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved 0 °C. Blandingen ble rørt i 30 min ved 0 °C, og røringen fortsatt i 2 t ved RT. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med DCM. Kombinerte organiske faser ble vasket med vann og saltlake, tørket med Na_2SO_4 og fordampet. Produktet ble lagret under nitrogen. Utbytte 8,64 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,39 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,04 (br s, 1H).

d) tert-Butyl-2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etylkarbammat

[0134] 2-Nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (1,0 g), DMF (10 ml) og natriumhydrid (60 % i olje, 0,24 g) ble rørt i 30 min ved RT. 2-(tert-Butoksykarbonyl-amino)etylmetansulfonat (1,45 g) i DMF (3,3 ml) ble tilsatt, og blandingen ble mikrobølgeoppvarmet i 30 min ved 160 °C (Biotage Initiator Sixty med drift ved 2,45 GHz). Etter at blandingen ble helt til vann, ble den ekstrahert med EtOAc. Kombinerte organiske faser ble vasket med vann og saltlake, tørket med Na_2SO_4 og fordampet. Produktet ble trituret med IPA og filtrert. Utbytte 0,92 g. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,35 (s, 9H), 3,38 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

e) 4-(1-(2-Aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril

[0135] Til en løsning av tert-butyl-2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-etylkarbammat (0,92 g) i DCM (3 ml) ble det tilsatt 17 % HCl-etanolløsning (10 ml), og blandingen ble rørt ved RT til startmaterialet ble borte. Presipitatet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket, og ga 0,70 g av produktet som HCl-salt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,31 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,27 - 8,35 (m, 3H), 8,37 (dd, 1H),

8,73 (d, 1H).

f) N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0136] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (300 mg) og 3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (161 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 166 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 3,75 (q, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,31 (br. s, 1 H), 7,39 (m, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,47 - 8,57 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 13,90 (m, 1H).

Eksempel 48.

3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0137] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (150 mg) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (94 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 84 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 3,71 (q, 2H), 4,39 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,27 (br. s, 1 H), 7,88 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 - 8,75 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 14,16 (s, 1H).

Eksempel 49.

N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

[0138] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (150 mg) og 5-metylisoksazol-3-karboksytsyre (89 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 9 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 2,44 (s, 3H), 3,70 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,79 (m, 1H).

Eksempel 50.

N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

[0139] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-

nitrobenzonitril (50 mg) og 3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (44 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 27 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,74 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,50 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,05 - 8,20 (m, 2H), 8,31 - 8,42 (m, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,92 - 9,04 (m, 1H), 13,79 (s, 1H).

Eksempel 51.

3-Acetyl-N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0140] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-ftalonitril (50 mg) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (34 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 43 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 2,49 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,37 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,63 (br s, 1H), 14,05 (br s, 1H).

Eksempel 52.

N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0141] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-ftalonitril (50 mg) og 3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (42 mg) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 39 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,73 (q, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,40 - 8,58 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 13,78 (br s, 1H).

Eksempel 53.

N-(2-(3-(4-cyan-3-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0142] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 31 med 5-pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksytsyre (0,46 g; 2,43 mmol), 4-(1-(2-amino-etyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (0,50 g; 2,21 mmol), HOBt (0,45 g; 3,31 mmol), EDCI (0,64 g; 3,31 mmol) og 0,58 ml (3,31 mmol) DIPEA som startmaterialer. Etter opparbeiding ble produktet presipitert ut fra DCM og ga 0,56 g (64 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,67-3,76 (m, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,22 (s, 1H),

7,49 (dd, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (bred s, 1H), 8,10-8,18 (m, 1H), 8,44-8,58 (m, 2H), 9,00 (bred s, 1H), 13,82 (s, 1H).

Eksempel 54.

3-Acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0143] 3-Acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,469 g; 3,04 mmol) og 0,8 ml DIPEA ble løst i 3 ml tørr DCM under nitrogen. HOBt (0,616 g; 4,56 mmol) og EDCI (0,874 g; 4,56 mmol) ble tilsatt. 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,75 g; 3,04 mmol) ble tilsatt i 4,5 ml DCM og rørt over natten ved RT. 60 ml DCM ble tilsatt og vasket med 3 x 17 ml vann. Kombinerte vannfaser ble vasket med 2 x 30 ml DCM. Alle DCM-vasker ble kombinert og tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Produktet ble rensed ved triturasjon i 2 ml EtOH for å gi tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,49 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94, (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,64 (bred s, 1H), 14,19 (s, 1H).

Eksempel 55.

(R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0144] Tittelforbindelsen ble preparert med Mitsunobu-reaksjonen ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 3(c), med start fra 2-klor-4-(1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril (2,00 g, 9,82 mmol) og (*R*)-*tert*-butyl 1-hydroksypropan-2-ylkarbammat (1,893 g, 10,80 mmol). Etter Boc-fjerning og opparbeidinger ble det oppnådd 0,434 g (17 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,97 (d, 3H), 2,96 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

b) (R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0145] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). (*R*)-4-(1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1,00 g, 3,84 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,591 g; 3,84 mmol), 1,0 ml DIPEA ble løst i 3 ml tørr DCM under nitrogen. HOBt (0,777 g; 5,75 mmol) og EDCI (1,103 g; 5,75 mmol) ble tilsatt, og

reaksjonen rørt ved RT over natten. Råproduktet (576 mg) ble krystallisert fra 4 ml EtOH for å oppnå 164 mg (11%) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,16 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,34-4,38 (m, 2H), 4,40-4,53 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,85-8,09 (m, 3H), 8,48 (bred s, 1H), 14,15 (s, 1H).

Eksempel 56.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0146] (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (100 mg; 0,25 mmol) og 5 ml EtOH ble satt i reaksjonsflaske, og natriumborhydrid (19 mg; 0,5 mmol) ble sakte tilsatt som EtOH-suspensjon. Reaksjonen ble rørt over natten til den var ferdig. 0,5 ml vann og 1 ml 0,5 M HCl ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble fordampet til tørrhet, 20 ml DCM ble tilsatt og vasket med 10 ml 1 M NaHCO_3 og 10 ml vann etterfulgt av tørking over Na_2SO_4 . Etter filtrasjon og fordampning ble det oppnådd 76 mg (76 %) ren tittelforbindelse. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,11 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 4,22-4,48 (m, 3H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92-8,05 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 13,04 (s, 1H).

Eksempel 57.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0147] Forbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). (S)-4-(1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitril (1,00 g; 3,84 mmol), 2-amino-tiazol-4-karboksylsyre (0,66 g; 4,66 mmol), 1,00 ml DIPEA, HOBt (0,26 g; 1,9 mmol) og EDCI (1,10 g; 5,75 mmol) ble brukt som startmaterialer. Rensing ved hjelp av isopropanol :toluen-krystallisering ga 0,93 g (63 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,10 (d, 3H), 4,22-4,45 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (bred s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Eksempel 58.

(R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorobenzonitrilhydroklorid

[0148] Mitsunobu-reaksjonen ble utført som beskrevet i eksempel 3(c) med 2-klor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (0,60 g, 2,95 mmol) og (*R*)-*tert*-butyl 1-hydroksybutan-2-ylkarbammat (0,61 g, 3,24 mmol) som startmaterialer. 0,249 g (31 %) av tittelforbindelsen ble oppnådd etter opparbeiding. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,91 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 3,33 (bred s, NH₂HCl overlappende med vann) 3,99 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,44-4,86 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

b) (*R*)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0149] Forbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Reaksjonen ble utført i 4 ml DCM ved RT over natten med (*R*)-4-(1-(2-amino-butyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,249 g; 0,91 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,140 g; 0,91 mmol), 0,24 ml DIPEA, HOBt (0,184g; 1,36 mmol) og EDCI (0,261 g; 1,36 mmol) som startmaterialer. Rensing ble gjort med EtOH-triturasjon. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,90 (t, 3H), 1,42-1,67 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,19-4,42 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,85-8,07 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 14,14 (s, 1H).

Eksempel 59.

(*R*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0150] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra 1,3-thiazol-4-karboksytsyre (149 mg; 1,51 mmol) og (*S*)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (300 mg; 1,51 mmol). Råproduktet ble renset med EtOH-triturasjon, og ga 84 mg (20 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,12 (d, 3H), 4,30-4,53 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,23 (d, 1H).

Eksempel 60.

(*S*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

a) (*S*)-5-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)-1H-pyrazol-3-karboksytsyre

[0151] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra 3,5-pyrazoldikarboksylysyre-monohydrat (0,60 g; 3,84 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1,0 g; 3,84 mmol). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % MeOH/DCM) og ga 29 mg (36 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,14 (s, 3H), 4,30-4,50 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85-8,05 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,35-8,65 (m, 1H), 14,06 (s, 1H), 14,24 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0152] 1-Metylpiperazin (126 mg; 1,25 mmol) og (S)-5-(1-(3-(3-klor-4-cyan-fenyl)-H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-1H-pyrazol-3-karboksylysyre (50 mg; 1,25 mmol), HOBt (254 mg; 1,88 mmol), DIPEA (0,33 ml; 1,88 mmol) og EDCI (361 mg; 1,88 mmol) ble løst i 15 ml DCM og rørt ved RT over natten. 50 ml DCM ble tilsatt og vasket med 3 x 15 ml vann. Kombinerte vannfaser ble vasket med 2 x 20 ml DCM, alle organiske faser ble kombinert og tørket over Na₂SO₄. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % MeOH/DCM) og ga 75 mg (12 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d1-CDCl₃): δ 3,90-3,96 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,61 (bred s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,45 (bred s, 1H).

Eksempel 61.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0153] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra 5-pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksylysyre (181 mg; 0,96 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (250 mg; 0,96 mmol). Produktet presipiterte ut fra DCM under opparbeiding og etter filtrasjon og tørking ble det oppnådd 110 mg (27 %) av ren tittelforbindelse. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,17 (s, 3H), 4,20-4,60 (m, 3H), 7,05-7,36 (m, 1H), 7,40-7,65 (m, 1H), 7,80-8,60 (m, 7H), 8,85-9,07 (m, 1H), 13,76 (s, 1H).

Eksempel 62.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0154] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra tiazol-4-karboksytsyre (50 mg; 0,38 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg; 0,38 mmol). Råproduktet ble renset ved kromatografi (CombiFlash, silika C18-kolonne, eluent: 0-100 % ACN/vann) og ga 63 mg (44 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,12 (d, 3H), 4,30-4,52 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,22 (d, 1H).

Eksempel 63.

N-(1-(3-(4-cyan-3-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion

[0155] 2-Amino-2-metyl-1-propanol (4,46 g, 50 mmol) og ftalisk anhydrid (7,41 g, 50 mmol) ble oppvarmet ved 170 °C i 30 minutter. Isvann ble tilsatt til den avkjølte reaksjonsblandingen, og deretter ble blandingen ekstrahert tre ganger med DCM. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM) og ga 3,611 g (33 %) av tittelforbindelsen. LC-MS: M+1=220.

b) 4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril

[0156] 2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,10 g; 5 mmol) og 2-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,366 g; 2,0 mmol) ble løst i 5 ml THF under nitrogenatmosfære. Trifenyfosfin (1,05 g; 4,0 mmol) og DIAD (0,79 ml; 4,0 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen rørt ved RT over helgen. Ytterligere trifenyfosfin (0,525 g; 2,0 mmol) og DIAD (0,39 ml; 2,0 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved RT i 2 dager og deretter reflukset i 2 timer. Løsemiddel ble fordampet, 50 ml vann ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 3 x 50 ml DCM, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Råblandingen ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent 0-100 % EtOAc i heptan) og ga 125 mg (16 %) av tittelproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,56 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 4,2-4,38 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,33-7,87 (m, 8H).

c) 4-(1-(2-amino-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril

[0157] 4-(1-(2-(1,3-dioksoisindolin-2-yl)-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (0,125 g; 0,33 mmol) og hydazinhidrat (65 %) (0,16 ml; 3,3 mmol) ble agitert i 2 ml EtOH og reflukset i 30 min og deretter i 2 dager ved RT. Løsemiddel ble fordampet, 5 ml vann ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 3 x 10 ml 2 % MeOH/DCM, tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. Reaksjonen var ufullstendig, og samme mengder reagenter ble lastet og 5 dråper DMF. Reaksjonen ble reflukset uten progresjon og reekstrahert som før, slik at det ble oppnådd 80 mg av produktblandingen som inneholdt 21 % av tittelforbindelsen basert på LC-MS-analyse.

d) N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0158] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra 5-(2-furyl)-4H-pyrazol-3-karboksytsyre (56 mg; 0,32 mmol) og 4-(1-(2-amino-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylbenzonitril (80 mg; 0,32 mmol). Råproduktet ble renset ved kromatografi (CombiFlash, silika C18-kolonne, eluent: 0-100 % ACN/vann) og ga 16 mg av produktet, som videre ble renset ved preparativ HPLC (Waters Deltaprep 4000, SymmPrep 56,2, 25-80 % ACN/AcONH₄) og ga 5,3 mg av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₁-CDCl₃): δ 1,52 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 10,31 (bred s, 1H).

Eksempel 64.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0159] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 54, men med start fra 5-(2-furyl)-4H-pyrazol-3-karboksytsyre (36 mg; 0,20 mmol) og 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (50 mg; 0,20 mmol). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % MeOH/DCM) og ga 29 mg (36 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₁-CDCl₃): δ 3,90-3,96 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,61 (bred s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,45 (bred s, 1H).

Eksempel 65.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0160] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 53, men med start fra 5-pyridin-2-yl-4H-pyrazol-3-karboksylysyre (38 mg; 0,20 mmol) og 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (50 mg; 0,20 mmol). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % MeOH/DCM) og ga 19 mg (23 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 3,70-3,74 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,23-7,40 (m, 2H), 7,82-8,02 (m, 5H), 8,09 (s, 1H), 8,48, (bred s, 1H), 8,62 (d, 1H), 13,89 (bred s, 1H).

Eksempel 66.

3-acetyl-N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0161] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 20, men med start fra 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylysyre (215 mg; 1,37 mmol) og 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etanaminhydroklorid (400 mg; 1,37 mmol). Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-100 % EtOAc/heptan) og ga 267 mg (50 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 2,50 (s, 3H - overlappende med DMSO), 2,93 (t, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 6,33 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,65 (bred s, 1H), 14,21 (s, 1H).

Eksempel 67.

(E/Z)-N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(1-(hydroksyimin)-etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0162] 3-Acetyl-N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid (40 mg; 0,10 mmol) ble løst i 5 ml EtOH. Vannfri NaAc (10 mg; 0,12 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (8,5 mg; 0,12 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 3 dager til den var ferdig. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet og løst i 10 ml EtOAc og vasket 2 x 2 ml vann. Etter Na₂SO₄-tørking og fordamping ble det oppnådd 34 mg (82 %) av tittelforbindelsen som en blanding av E- og Z-isomerer (1H-NMR/□1:1). ¹H-NMR (400 MHz; d1-CDCl₃): δ 2,23/2,26 (s, 3H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 2H), 6,19-6,32 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,00/7,05 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H), 7,80/7,86 (t, 1H), 13,86 (s, 1H).

Eksempel 68.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(1-(2-hydroksyetyl-amino)-etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0163] 3-Acetyl-N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (78 mg; 0,20 mmol) og 2-aminoetanol (10 mg; 0,17 mmol) ble løst i 5 ml tørr toluen og 5 ml tørr THF og rørt i 6,5 t ved 75 °C under nitrogenatmosfære og deretter over natten ved RT. Natriumtetrahydroborat (18,8 mg; 0,50 mmol) ble tilsatt, rørt i 3 dager ved RT og deretter 4,5 t ved 75 °C. 10 mg natriumtetrahydroborat ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i 5 t ved 50 °C for å fullføre reaksjonen. 0,1 ml vann ble tilsatt ved 0 °C og pH justert til 1 med 1 M HCl. Løsningen ble fordampet til tørrhet, 15 ml DCM ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 10 ml vann. pH ble justert til 12 med 1 M NaOH, og 15 ml DCM ble tilsatt. Etter Na₂SO₄-tørking ble forbindelsen rensed ved kromatografi (CombiFlash, silikakolonne, 2,5-10 % MeOH/DCM) og ga 19 mg (26 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₁-CDCl₃): δ 1,43 (d, 3H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 3,60-3,76 (m, 4H), 4,02-4,12 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,67 (d, 1H).

Eksempel 69.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0164] Tittelforbindelsen ble isolert som et biprodukt i prepareringen av N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(1-(2-hydroksyetylamino)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid ved en direkte reduksjon av startmateriale 3-acetyl-N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid. Etter kromatografisk rensing (CombiFlash, silikakolonne, 2,5-10 % MeOH/DCM) ble det oppnådd 21 mg (32 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,38 (d, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 4,70-4,85 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,19 (bred s, 1H), 13,03 (s, 1H).

Eksempel 70.

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-2-karboksamid

[0165] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 20, men med start fra pyrazol[1,5-a]pyrimidinkarboksylsyre (82 mg; 0,5 mmol) og 2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etanaminhydroklorid (146 mg; 0,5 mmol). Råproduktet ble rensed ved hurtigkromatografi (CombiFlash, silikakolonne, eluent: 0-20 % DCM/MeOH) og ga 107 mg av tittelforbindelsen. Produktet ble ytterligere rensed ved triturasjon i toluen og ga 55 mg rent produkt (27 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₁-CDCl₃): δ 3,06 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 6,233 (d,

1H), 6,61 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H).

Eksempel 71.

***N*-(2-(3-(5-klor-6-cyanopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid**

a) 3-amino-5-brompikolinnitril

[0166] Jernpulver (5,0 g, 90 mmol) ble tilsatt til en løsning 5-brom-3-nitropyridin-2-karbonitril (4,56 g, 20 mmol) i iseddik (125 ml). Suspensjonen ble rørt i 2 t ved 80 °C. Den avkjølte blandingen ble filtrert gjennom en kort plugg Celite og vasket med EtOAc. Løsemidler ble fordampet, residuet ble løst i EtOAc og nøytralisert med 20 % vandig K₂CO₃. Fasene ble separert, og organisk fase ble vasket med vann og saltlake, tørket over vannfri Na₂O₄, filtrert og fordampet. Råprodukt ble rensset ved CombiFlash (DCM-MeOH, gradientelusjon). Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet, og ga 1,67 g produkt. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,55 (s, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

b) 5-brom-3-klorpikolinnitril

[0167] Natriumnitritt (0,7 g, 10,15 mmol) ble tilsatt til en avkjølt suspensjon av 3-amino-5-brompikolinnitril (1,67 g, 8,43 g) i 37 % saltsyre (14 ml, 169 mmol) og vann (4,5 ml) og rørt i 1 t ved 0-5 °C. Kobberpulver (0,134 g, 2,11 mmol) ble tilsatt, og blandingen reflukset i 1 t: Blandingene ble avkjølt, quenched med isvann og basifisert med 48 % NaOH. Blandingene ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltlake, tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 1,21 g av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8,75 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,90 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

c) 3-klor-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril

[0168] 5-brom-3-klorpikolinnitril (1,68 g, 7,73 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,47 g, 8,88 mmol) ble løst i etylenglykoldimetyler (25 ml) under nitrogenatmosfære. Bis(trifenylfosfin)palladiumklorid (0,38 g, 0,541 mmol) og 2 M Na₂CO₃ (7,73 ml, 15,45 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt under nitrogenatmosfære ved 80 °C i 3,5 t. Løsemidler ble fordampet, og residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann

og saltlake, tørket over vannfri Na_2O_4 , filtrert og fordampet. Råproduktet ble rensset ved triturasjon med EtOAc og ga 1,11 g av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,52-1,63 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 5,39 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

d) 3-klor-5-(1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril

[0169] 4 M hydrogenklorid in dioksan (1,1 ml, 4,40 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3-klor-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril (1,1 g, 3,81 mmol) i absolutt etanol (15 ml) og rørt ved RT i 3 t. Løsemidler ble fordampet, og vann ble tilsatt til residuet. Blandingen ble nøytralisert med mettet NaHCO_3 og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket over vannfri Na_2SO_4 , filtrert og fordampet, og ga 0,796 g av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,10 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 13,4 (bs, 1H).

e) 3-klor-5-(1-(2-tritylamino)etyl)1-H-pyrazol-3-yl)pivolinnitril

[0170] 3-klor-5-(1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril (0,34 g, 1,662 mmol) ble tilsatt til en avkjølt (0-5 °C) suspensjon av 60 % natriumhydrid i mineralolje (0,116 g, 2,91 mmol, vasket med heptan) i tørr DMF (8 ml) og rørt ved RT i 1 t. Blandingen ble avkjølt til 0-5 °C, og en løsning av 2-brom-N-trityletanamin (1,00 g, 2,73 mmol, preparert som i EP 435749) i tørr DMF (4 ml) ble gradvis tilsatt og rørt ved RT i 3 t. Blandingen ble filtrert, vann og EtOAc ble tilsatt til filtratet, og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc, organiske faser ble vasket med vann og saltlake, tørket over vannfri Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råproduktet ble rensset ved triturasjon med heptan-EtOAc og ga 0,56 g av produktet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,38 (m, 2H), 2,97 (t, 1H), 4,29 (t, 2H), 7,1-7,3 (m, 16H), 7,98 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,13 (d, 1H).

f) 5-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-klorpikolinnitril

[0171] TFA (3,0 ml, 40,4 mmol) ble tilsatt til en avkjølt løsning av 3-klor-5-(1-(2-tritylamino)etyl)1-H-pyrazol-3-yl)pivolinnitril (0,475 g, 0,969 mmol) i DCM-MeOH (1:1, 6 ml). Blandingen ble rørt ved RT i 48 t, hvorefter løsemidler ble fordampet. Vann og eter ble tilsatt, og fasene ble separert. Den vandige fasen ble basifisert med 2 M NaOH og ekstrahert med DCM. Kombinerte organiske faser ble tørket over vannfri Na_2SO_4 , filtrert og fordampet, og ga 0,187 g produkt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,97 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,13 (d, 1H).

g) N-(2-(3-(5-klor-6-cyanpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0172] HOBt-hydrat (67 mg, 0,437 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (84 mg, 0,436 mmol) og DIPEA (0,19 ml, 1,09 mmol) ble tilsatt til en løsning av 5-pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksytsyre i DCM (6 ml) og rørt ved RT i 15 min. 5-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-klor-pikolinnitril ble tilsatt, og røring fortsatte over natten. Løsemiddel ble fordampet, vann ble tilsatt og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med saltlake, tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 95 mg av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,73 (q, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,13 (d, 1H), 13,8 (bs, 1H).

Eksempel 72.

3-Tert-butyl-N-(1-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (E)-2-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)-5-(2-nitroprop-1-enyl)furan

[0173] 5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-karbaldehyd (4,00 g, 14,5 mmol), nitroetan (3,00 ml, 40,7 mmol), n-butylamin (1,7 ml, 17,5 mmol) og etansyre (7,5 ml) ble blandet og oppvarmet til 80 °C i 2 t. Etter avkjøling til RT ble blandingen filtrert. Presipitatet ble krystallisert fra etanol og ga 2,58 g av tittelproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,62 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,22 (m, 1H).

b) 1-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-amin

[0174] (E)-2-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)-5-(2-nitroprop-1-enyl)furan (2,58 g, 7,78 mmol) ble blandet med dietyleter (54 ml) og toluen (25 ml) og tilsatt dråpevis til en avkjølt (-20 °C) løsning av litiumaluminiumhydrid (2,5 g, 65,9 mmol) i dietyleter (11 ml). Blandingen ble tillatt å oppvarmes til 0 °C og rørt i 3 t, og deretter ved RT i ytterligere 1 t røring. Så ble blandingen avkjølt igjen, og 2,5 ml vann ble tilsatt ved -30 °C og så 2,5 ml 15 % vandig NaOH-løsning. Ytterligere 7,5 ml vann ble tilsatt, og løsningen ble tillatt å oppvarmes til RT. MgSO₄ ble tilsatt, og blandingen ble rørt og filtrert, presipitatet ble vasket med toluen og dietyleter, og filtratet ble fordampet til tørrhet. Etter CombiFlash-rensing med DCM:MeOH som eluentsystem ga de poolede fraksjonene 1,13 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,01 (d, 3H), 2,63 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 1H) 6,28 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,95 (m, 1H).

c) 3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0175] 3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid ble preparert fra 1-(5-(4-klor-3-(trifluor-metyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-amin (0,500 g, 1,651 mmol), 3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,306 g, 1,817 mmol), HOBt (0,246 g, 1,817 mmol), DIPEA (0,576 ml, 3,303 mmol) og EDCI (0,349 g, 1,817 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 1(d), og ga 0,692 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 1,26 (s, 9H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 6,29-6,32 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,57-7,73 (m, 1H), 7,88-7,98 (m, 3H), 12,84 (m, 1H).

d) 3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0176] 3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (0,615 g, 1,355 mmol) ble veid inn i en reagensflakong (Biotage) og 11,6 ml DMF ble tilsatt. Zinkcyanid (0,350 g, 2,981 mmol), S-Phos (0,112 g, 0,271 mmol) og Pd₂(dba)₃ (0,100 g, 0,108 mmol) ble tilsatt. Reagensflakongen ble skyllet med nitrogen, lukket og oppvarmet i 30 min ved 150 °C i mikrobølgeovn. Blandingen ble tillatt å avkjøles til RT, og 30 ml 1 M NaOH ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc tre ganger, og de kombinerte organiske lagene ble vasket med vann, tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. CombiFlash-rensing ga 0,094 g av tittelproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,29 (d, 3H), 1,33 (s, 9H), 3,00 (d, 2H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,58(s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,78(m, 1H), 7,85(m, 1H), 7,95 (m, 1H).

Eksempel 73.

(E)-N-(2-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)vinyl)pikolinamid

a) (E)-3-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)akrylsyre

[0177] 5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-karbaldehyd (3,32 g, 13,4 mmol) ble løst i pyridin (16,6 ml), og piperidin (0,66 ml) ble tilsatt. Malonsyre (1,67 g, 1,61 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble refluksert i 4 t. Avkjølt reaksjonsblanding ble helt inn i en løsning av is (100 ml), vann (100 ml) og kons. HCl (100 ml). Presipitatet ble filtrert og vasket med kaldt vann og rekrystallisert fra etanol, og ga 2,55 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,44 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,81

(d, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 12,44 (m, 1H).

b) (E)-2-(2-bromvinyl)-5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan

[0178] (E)-3-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)akrylsyre (2,55 g, 8,06 mmol) ble tilsatt til en rørt løsning av Dess-Martin-periodinan (18,40 ml, 59,07 mmol) og TEAB (1,84 g, 8,86 mmol) i 12,1 ml tørr DCM. Etter 1,5 t røring ved RT ble reaksjonsblandingen fortynnet med DCM (60 ml) og ekstrahert to ganger med natriumbisulfitt (vand. 10 %)-løsning, to ganger med mettet vandig NaHCO₃-løsning, to ganger med vann, og til slutt én gang med saltlake. Organisk lag ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet, og ga 2,44 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,43 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,17 (m, 2H).

c) (E)-N-(2-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)vinyl)pikolinamid

[0179] (E)-2-(2-bromvinyl)-5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan (0,501 g, 1,378 mmol) i toluen (2,4 ml) ble tilsatt til en blanding av kobber(I)jodid (0,014 g, 0,069 mmol), kaliumkarbonat (0,381 g, 2,756 mmol), pikolinamid (0,202 g, 1,654 mmol) og N,N'-dimetyletylendiamin (0,0149 ml, 0,0138 mmol) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble reflukset i 7,5 t og latt avkjøle til RT. Deretter ble den filtrert gjennom et lag silika, og filterkaken ble vasket med EtOAc. Filtratet ble fordampet til tørrhet og rensset med CombiFlash ved bruk av heptan-DCM som eluentssystem, og ga 0,046 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,54 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 11,20 (d, 1H).

d) (E)-N-(2-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)vinyl)-pikolinamid

[0180] (E)-N-(2-(5-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)vinyl)pikolinamid (0,046 g, 0,012 mmol) ble behandlet med zinkcyanid (0,041 g, 0,026 mmol), S-Phos (0,010 g, 0,002 mmol) og Pd₂(dba)₃ (0,009 g, 0,001 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 72(d). Preparativ TLC-rensing ga 0,011 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,63 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 8,05-8,21 (m, 5H), 8,75 (d, 1H), 11,26 (d, 1H).

Eksempel 74.

3-tert-butyl-N-(2-(5-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 3-tert-butyl-N-(2-(furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0181] 2-(furan-2-yl)etanamin (0,81 g, 7,30 mmol) ble tilsatt til en forblandet (10 min) løsning av 3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,61 g, 3,60 mmol), DCC (1,51 g, 7,30 mmol) og HOBt (0,99 g, 7,30 mmol) i DCM:DMF-løsning (10 ml, 2:9, v/v). Etter røring i 15 t ved RT ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom en pute Celite, og filtratet ble vasket to ganger med vann, fordampet til tørrhet og rensset med CombiFlash, og ga 0,36 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,27 (s, 9H), 2,84 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 12,89 (m, 1H).

b) 3-tert-butyl-N-(2-(5-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)furan-2-yl)etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0182] 4-amino-2-klor-3-metylbenzonitril (0,200 g, 1,20 mmol) ble tilsatt til en løsning av vann (2 ml) og kons. HCl (2 ml), og blandingen ble rørt grundig, oppvarmet til 80 °C i 15 min og deretter avkjølt til -10 °C. Natriumnitritt (0,091 g, 1,32 mmol) ble løst i 0,5 ml vann og tilsatt dråpevis til den avkjølte reaksjonsblandingen. Etter 40 min ble blandingen filtrert og 3-tert-butyl-N-(2-(furan-2-yl)-etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (0,345 g, 1,32 mmol) løst i aceton (3 ml) ble tilsatt til filtratet. Så ble en løsning av jern(II)kloridtetrahydrat i vann (3 ml) tilsatt porsjonsvis, og blandingen ble rørt i 15 t ved RT. Vann (25 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ og vann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. CombiFlash-rensing ga 0,013 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,34 (s, 9H), 3,03 (t, 2H), 3,77 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

Eksempel 75.**(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metoksytiazol-2-karboksamid****a) Etyl-5-metoksytiazol-2-karboksylat**

[0183] En blanding av etyl-2-(2-metoksy-2-oksoetyl-amino)-2-oksoacetat (1,00 g, 5,29 mmol) og fosforpentasulfid (1,29 g, 5,82 mmol) i kloroform (20 ml) ble rørt ved 60 °C i 7 t. Til den avkjølte reaksjonsblandingen ble det tilsatt DCM (100 ml), og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og saltlake (50 ml). Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet. Fordampningsresidual ble løst i tørr MeCN (10 ml), og fosforpentoksid (0,75 g,

5,29 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til å refluks i 4,5 t. Til den avkjølte reaksjonsblanding ble det tilsatt vann (35 ml), og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). Kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet til råprodukt, som ble renset to ganger med CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan; 2. kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 73 mg (7 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,43 (q, 2H), 7,30 (s, 1H).

b) 5-metoksytiazol-2-karboksylsyre

[0184] Til en løsning av etyl-5-metoksytiazol-2-karboksylat (73 mg, 0,39 mmol) i THF (1 ml) ble det tilsatt 1 M LiOH-løsning (0,78 ml, 0,78 mmol). Reaksjonsblanding ble rørt ved RT i 1 t. Reaksjonen ble quenched ved å tilsette 1 M HCl-løsning til pH var ca. 5. Løsemidler ble fordampet, og råtittelforbindelse oppnådd på den måten ble brukt uten rensing. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,88 (s, 3H), 7,12 (s, 1H).

c) (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metoksytiazol-2-karboksamid

[0185] (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (86 mg, 0,33 mmol) ble koplet med 5-metoksytiazol-2-karboksylsyre (90 mg, 0,40 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-100 % MeOH i DCM) og ga 12 mg (9 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,10 (bred d, 1H) overlappende med 8,13 (d, 1H).

Eksempel 76.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

[0186] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,361 g, 1,463 mmol), 5-Pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,305 g, 1,610 mmol), DIPEA (0,382 ml, 2,195 mmol), HOBt (0,297 g, 2,195 mmol) og EDCI (0,421 g, 2,195 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 75(b), som ga 0,022 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,71 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,40-8,71 (m, 2H), 8,98 (m, 1H), 13,82 (m, 1H).

Eksempel 77.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid****a) 5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksytsyre**

[0187] Etyl-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksylat (0,436 g, 2,189 mmol) ble løst i metanol (20 ml). En løsning av cesiumkarbonat (1,426 g, 4,38 mmol) i 20 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 18 t. Løsemidler ble fordampet, og residuet ble tatt inn i en blanding av etylacetat og vann, pH ble justert til 2,5 med 10 % sitronsyreløsning, og lagene ble separert. Vannlag ble ekstrahert tre ganger med etylacetat, og de kombinerte organiske lagene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 0,246 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,49 (s, 6H), 5,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1 H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0188] 5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksytsyre (0,088 g, 0,515 mmol) og DIPEA (0,090 ml, 0,515 mmol) ble løst i 5 ml tørr DCM. Vannfri HOBt (0,070 g, 0,515 mmol) og EDCI (0,099 g, 0,515 mmol) ble tilsatt. Etter røring ved RT i 30 min ble (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,112 g, 0,430 mmol) løst i 1 ml tørr DMF tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter røring over natten ved RT ble en blanding av 5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksytsyre (0,088 g, 0,515 mmol), DIPEA (0,090 ml, 0,515 mmol), vannfri HOBt (0,070 g, 0,515 mmol) og EDCI (0,099 g, 0,515 mmol) løst i 5 ml tørr DCM tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter 3 t ble løsemidlene fordampet, og residuet ble rensert ved hjelp av Combiflash med MeOH i DCM som eluent. Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet, og ga 58 mg av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,65 (s, 6H), 4,26 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Eksempel 78.**(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid****a) 2,6-difluor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril**

[0189] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-brom-2,6-difluorbenzonitril (2,5 g, 11,47 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (3,51 g, 12,61 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a), som ga 3,61 g tittelforbindelse. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,52-1,67 (m, 3H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, 1H).

b) 2,6-difluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0190] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,6-difluor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1 H-pyrazol-5-yl)benzonitril (3,32 g, 11,48 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b), som ga 2,38 g av produktet. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 7,04 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 13,37 (s, 1H).

c) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril

[0191] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,6-difluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril (1,39 g, 6,78 mmol) og (S)-tert-butyl 1-hydroksypropan-2-ylkarbamat (1,423 g, 8,12 mmol), trifenyfosfin (2,129 g, 8,12 mmol) og DIAD (1,578 ml, 8,12 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c), som ga 0,70 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 0,95 (d, 3H), 3,22 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,88 (d, 1H).

d) (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

[0192] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1-H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,7 g, 2,67 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,494 g, 3,20 mmol), HOBt (0,433 g, 3,20 mmol), DIPEA (0,558 ml, 3,20 mmol) og EDCI (0,614 g, 3,20 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,29 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,17 (m, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 14,15 (m, 1H).

Eksempel 79.

N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

a) 4-(1-(2-aminoethyl)-1 H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril

[0193] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,6-difluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril (1,50 g, 7,31 mmol) og tert-butyl N-(2-hydroksyetyl)karbamat (0,96 ml, 6,09 mmol), trifenylfosfin (1,918 g, 7,31 mmol) og DIAD (1,200 ml, 6,09 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34 (c), som ga 0,30 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,60 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,88 (d, 1H).

b) N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

[0194] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,3 g, 0,773 mmol), 5-pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,161 g, 0,851 mmol), DIPEA (0,202 ml, 1,160 mmol), HOBt (0,157 g, 1,160 mmol) og EDCI (0,222 g, 1,160 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,06 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,70 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,88 (d, 1H).

Eksempel 80.**5-(1H-imidazol-4-yl)-1-metyl-N-(2-(3-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)etyl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid****a) 5-(4-Nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1 pyrazol**

[0195] Tittelforbindelsen ble preparert fra 5-brom-2-nitrobenzotrifluorid (5 g, 18,52 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (5,67 g, 20,37 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a). Reaksjonen ga 3,90 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,49-1,68 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,32 (d, 1H).

b) 5-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1 H-pyrazol

[0196] Tittelforbindelsen ble preparert fra 5-(4-Nitro-3-(trifluormetyl)-fenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1 H-pyrazol (2,693 g, 7,89 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel

34(b), som ga 1,69 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,08 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 13,45 (m, 1H).

c) 2-(3-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

[0197] Tittelforbindelsen ble preparert fra 5-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol (1,69 g, 6,57 mmol) og tert-butyl-2-hydroksyetylkarbammat (1,059 g, 6,57 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c), som ga 1,24 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,33 (m, 2H), 4,53 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 13,45 (m, 1H).

d) 5-(1H-imidazol-4-yl)-1-metyl-N-(2-(3-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0198] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-(3-(4-nitro-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin (0,062 g, 0,208 mmol) og 5-(1H-imidazol-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre (0,05 g, 0,260 mmol) HOBt (0,035 g, 0,260 mmol), DIPEA (0,091 ml, 0,520 mmol) og EDCI (0,050 g, 0,260 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,128 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,71 (m, 3H), 4,40 (t, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,31-8,33 (m, 2H), 8,40 (t, 1H), 9,03 (m, 1H).

Eksempel 81.

N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(1-(hydroksyimin)-etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0199] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-klor-2-nitrobenzonitril (3,00 g, 16,43 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (5,48 g, 19,72 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a), som ga 1,26 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,56-1,62 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 5,31,5,34 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

b) 2-Nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0200] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (1,26 g, 4,22 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b), som ga 0,828 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,09 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,39 (s, 1H).

c) 4-(1-(2-Aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril

[0201] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (0,828 g, 3,87 mmol) og tert-butyl-2-hydroksyetylkarbammat (0,748 g, 4,64 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c), som ga 0,633 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,21-3,29 (m, 2H), 4,02-4,04 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,50 (d, 1H).

d) 5-Acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0202] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (0,50 g, 1,94 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,30 g, 1,94 mmol), HOBt (0,31 g, 2,33 mmol), DIPEA (0,41 ml, 2,33 mmol) og EDCI (0,44 g, 2,33 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,56 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,48 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 14,16 (s, 1H).

e) N-(2-(3-(4-Cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(1-(hydroksyimin)etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0203] 5-Acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid (0,17 g, 0,43 mmol) ble løst i etanol (15 ml). Natriumacetat (0,071 g, 0,86 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (0,060 g, 0,86 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1,5 t. Etter tilsetning av pyridin (5 ml) ble røring fortsatt i 65 t. Reaksjonsblandingen ble evaporert til tørrhet, koevaporert to ganger med toluen, og residuet løst i etylacetat. Det ble deretter vasket to ganger med vann, tørket med Na₂SO₄ og rensset ved hjelp av CombiFlash med DCM og metanol som eluenter, som ga 0,034 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,11-2,15 (m, 3H), 3,68-3,71 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 7,05-7,06 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,68 (d, 1H).

Eksempel 82.

(R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-

1H-pyrazol-5-karboksamid**a) 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)-benzonitril**

[0204] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-jod-2-(trifluormetyl)benzonitril (5,97 g, 22,6 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a), som ga 5,34 g av tittelforbindelsen etter kolonnerensing.

b) 4-(1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0205] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b), som ga 3,94 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 13,33 (s, 1H).

c) (R)-2-(1-bromopropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion

[0206] (R)-2-(1-hydroksypropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,3 g, 50,0 mmol) ble oppvarmet til å refluxe med fosfortribromid (9,2 ml, 34 mmol) i 30 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT, og is ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter røring ble blandingen filtrert, og presipitatet ble vasket med kaldt vann og tørket i vakuum, som ga 12,37 g av tittelforbindelsen.

d) (R)-4-(1-(2-(1,3-dioksoisoindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0207] 4-(1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (1,0 g, 4,22 mmol) og (R)-2-(1-bromopropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,35 g, 5,06 mmol) ble veid inn i en mikroreagensflakong, og DMF (10 ml) ble tilsatt. Deretter ble kaliumkarbonat (1,165 g, 8,43 mmol), kobber(I)jodid (0,040 g, 0,21 mmol) og N, N'-dimetyl-etylendiamin (0,004 ml, 0,042 mmol) tilsatt, og reagensflakongen ble lukket under nitrogen og ble oppvarmet i mikrobølgeovnen (Biotage) ved 160 °C i 30 min. Blanding ble så helt i vann og ekstrahert med DCM og 2 % MeOH/DCM. Organiske lag ble kombinert, tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet. CombiFlash -rensinger ved hjelp av normale og reverserte fasekolonner ga 0,199 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,54 (m, 3H), 4,55-4,65 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,01 (d, 1H).

e) (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0208] (R)-4-(1-(2(1,3-dioksoisindolin-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (0,199 g, 0,469 mmol) ble blandet med etanol (15 ml). Hydrazinhydrat (0,227 ml, 4,69 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble refluxet i 3 t. Etter avkjøling til RT ble presipitatet filtrert og vasket med etanol. Filtratet ble renset ved hjelp av Combiflash med DCM og metanol som eluenter. Tørking i vakuum ga 0,080 g av tittelproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 4,01-4,03 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,31 (s, 1H).

f) (R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0209] (Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (0,080 g, 0,272 mg) og 3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,053 g, 0,299 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,092 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,34-8,36 (m, 1H), 13,69 (m, 1H).

Eksempel 83.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-klor-3-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril

[0210] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-klor-4-jod-3-metylbenzonitril (3,52 g, 12,68 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (3,88 g, 13,95 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(a), som ga 2,62 g av tittelforbindelsen.

b) 2-klor-3-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril

[0211] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-klor-3-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (2,62 g, 8,68 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(b), som ga 1,66 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,66 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 13,25 (m, 1H).

c) (S)-2-(tert-butoksykarbonylamino)propylmetansulfonat

[0212] (S)-tert-Butyl-1-hydroksypropan-2-ylkarbamat (10,25 g, 58,5 mmol) ble løst DCM (20 ml). Trietylamin (12,23 ml, 87,7 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble avkjølt til 0 °C under nitrogen. Metansulfonylchlorid (5,0 ml, 64,3 mmol) ble fortynnet med DCM (5 ml) og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen med temperaturen holdt under 10 °C. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen tillatt å oppvarmes til RT, og røring ble fortsatt i 36 t. Videre ble reaksjonsblandingen fortynnet med DCM (150 ml) og vasket flere ganger med NaHCO₃-løsning og vann, det organiske laget tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet, som ga 8,78 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,06 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,93 (m, 1H).

d) (S)-tert-butyl 1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamat

[0213] 2-Klor-3-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (1,96 g, 8,96 mmol) ble løst i toluen (20 ml). Til denne løsningen ble det tilsatt en vandig løsning av henholdsvis NaOH (1 M, 20 ml) og tetrabutylammoniumbromid (0,58 g, 1,79 mmol). (S)-2-(tert-butoksykarbonylamino)propylmetansulfonat (4,54 g, 17,92 mmol) ble løst i toluen (20 ml) og tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter 96 t grundig røring ved RT ble reaksjonsblandingen fortynnet med toluen og vasket flere ganger med vann, tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Etter CombiFlash-rensing med heptan/EtOAc som eluenter ble 1,85 g av produktet samlet inn. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,02 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

e) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril

[0214] (S)-tert-butyl-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-ylkarbamat (1,85 g, 4,96 mmol) ble løst i en blanding av DCM:TFA:vann (8:1,5:0,5, v:v:v, 20 ml) og rørt ved RT i 22 t. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med DCM til 50 ml og vasket med NaHCO₃, saltlake og vann, og det organiske laget ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet, som ga 1,19 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

f) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0215] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,2 g, 0,728 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,112 g, 0,728 mmol), HOBt (0,128 g, 0,946 mmol), DIPEA (0,165 ml, 0,946 mmol) og EDCI (0,181 g, 0,946 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,117 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,54(s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,62 (m, 1 H), 6,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 11,14 (m, 1H).

Eksempel 84.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0216] (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (0,04 g, 0,097 mmol) som preparert i forrige eksempel ble tilsatt i etanol (5 ml). Fast natriumborhydrid (0,018 g, 0,487 mmol) ble tilsatt til blandingen, og den ble refluksert i 15 min under nitrogen. Til den avkjølte løsningen ble det tilsatt en del med 10 ml mettet ammoniumklorid, og blandingen ble ekstrahert flere ganger med DCM. De organiske ekstraktene ble kombinert og vasket med vann, tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet til tørrhet, og ga 0,040 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (m, 3H), 1,51(m, 3H), 2,49 (d, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,41 (m, 1 H), 4,61 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,53 (d, 1 H).

Eksempel 85.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazot-1-yl)propan-2-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

[0217] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,2 g, 0,728 mmol), 5-metylisoksazol-3-karboksylsyre (0,120 g, 0,946 mmol), HOBt (0,128 g, 0,946 mmol), DIPEA (0,165 ml, 0,946 mmol) og EDCI (0,181 g, 0,946 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,114 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (m, 3H), 2,48 (d, 3H), 2,56 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,43 (m, 1 H), 4,59 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,50 (d, 1 H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Eksempel 86.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0218] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,2 g, 0,728 mmol), 1,3-thiazol-4-karboksylsyre (0,113 g, 0,874 mmol), HOBt (0,118 g, 0,874 mmol), DIPEA (0,152 ml, 0,874 mmol) og EDCI (0,167 g, 0,874 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,88 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,16 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,37(m, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,27 (d, 1 H), 8,56 (d, 1H), 9,20 (d, 1H).

Eksempel 87.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0219] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,15 g, 0,546 mmol), 5-trifluormetyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,108 g, 0,601 mmol), HOBt (0,111 g, 0,819 mmol), DIPEA (0,143 ml, 0,819 mmol) og EDCI (0,157 g, 0,819 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,098 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,18 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,30(m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,60 (d, 1 H), 7,79 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 14,39 (m, 1H).

Eksempel 88.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0220] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,059 g, 0,331 mmol), 3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,091 g, 0,331 mmol), HOBt (0,068 g, 0,497 mmol), DIPEA (0,087 ml, 0,497 mmol) og EDCI (0,096 g, 0,497 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,065 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,16 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,28-4,38 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,66 (d, 1 H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 13,69 (m, 1H).

Eksempel 89.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

a) (R)-2-(tert-butoksykarbonylamino)propylmetansulfonat

[0221] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-tert-butyl-1-hydroksypropan-2-yl-karbamat (9,45 g, 53,9 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 83(c), som ga 11,48 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,06 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 6,94 (m, 1H).

b) (R)-tert-Butyl-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamat

[0222] 2-klor-3-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,5 g, 2,297 mmol) ble løst i tørr acetonitril (5 ml) under nitrogen og avkjølt til 0 °C. Natriumetoksid (0,313 g, 4,59 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i 25 min og tillatt å oppvarmes til RT. (R)-2-(tert-butoksykarbonylamino)propylmetansulfonat (0,582 g, 2,297 mmol) ble løst i 5 ml tørr acetonitril og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble reflukset i 15 t, og deretter ble løsemidlene fordampet. Residuet ble tatt inn i EtOAc, vasket flere ganger med mettet vandig NaHCO₃ og vann, tørket med Na₂SO₄, og fordampet til tørrhet. CombiFlash-rensing ga 0,437 g av tittelforbindelsen med heptan/EtOAc-system som eluent. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,02 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,57(s, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,87 (d, 1 H), 7,66 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (d, 1 H).

c) (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril

[0223] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-tert-butyl-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamat (0,437 g, 1,166 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 83(e), som ga 0,306 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 4,01 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

d) (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0224] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,3 g, 1,092 mmol), 5-pyridin-3-yl-4H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,227 g, 1,201 mmol), DIPEA (0,285 ml, 1,638 mmol), HOBt (0,221 g, 1,638 mmol) og EDCI (0,314

g, 1,638 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,214 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,15-1,21 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,45-4,54 (m, 2H), 6,61 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,76-1,86 (m, 2 H), 8,09-8,18 (m, 1H), 8,25-8,47 (m, 1H), 8,53-8,57 (m, 1H), 8,99 (d, 1H).

Eksempel 90.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0225] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,077 g, 0,280 mmol), 3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,055 g, 0,308 mmol), DIPEA (0,073 ml, 0,420 mmol), HOBt (0,057 g, 0,420 mmol) og EDCI (0,081 g, 0,420 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 0,090 g av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,15-1,17 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,32-4,35 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,65-7,67 (m, 1 H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,84(d, 1 H), 8,30 (m, 2H), 8,35 (m, 2H), 13,69 (m, 1H).

Eksempel 91.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0226] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,77 mmol) ble koplet med 3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksytsyre (131 mg, 0,92 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råproduktet ble suspendert i MeCN, og presipitatet ble filtrert og ga 34 mg (11 %) av tittelforbindelsen. Filtratet ble rensert ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN) og ga ytterligere 118 mg (40 %) av tittelproduktet. Kombinert totalt utbytte var 152 mg (51 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,18 (d, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,81 (q, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 4,40-4,52 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 9,39 (bred d, 1H).

Referanseeksempel 92.

(E)-4-(5-(((3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)diazenyl)metyl)-furan-2-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

a) 4-brom-2-(trifluormetyl)-benzonitril

[0227] Til den avkjølte og grundig rørte suspensjonen av 4-amino-2-(trifluormetyl)benzonitril (5,00 g, 26,8 mmol) i 25 ml konsentrert hydrogenbromid ble det tilsatt en løsning av natriumnitritt (1,85 g, 26,8 mmol) i 10 ml vann dråpevis mens temperaturen ble holdt under 5 °C under tilsetningen. Denne blandingen ble deretter helt inn i en løsning av kobber(I)bromid (3,85 g, 26,8 mmol) i 30 ml konsentrert hydrogenbromid og rørt ved RT i to timer. Reaksjonsblandingen ble så helt inn i en blanding med isvann (300 ml) og ekstrahert fire ganger med etylacetat. De kombinerte ekstraktene ble vasket med mettet natriumbikarbonat og vann, tørket og fordampet til tørrhet. Combiflash-rensing med heptan/etylacetat som eluentsystem ga 5,1 g av tittelproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 8,13 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (s, 1H)

b) 4-(5-formylfuran-2-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0228] Til den rørte løsningen av 5-formylfuran-3-boronsyre (0,31 g, 2,2 mmol), palladium (10 %) i karbon (0,090 g) og natriumkarbonat (0,85 g, 8,0 mmol) i etanol (10 ml) ble det tilsatt en løsning av 4-brom-2-(trifluormetyl)benzonitril (0,50 g, 0,19 mmol) i etanol (10 ml) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble reflukset i to timer, og deretter avkjølt til RT og fortynnet med etanol. Blandingen ble filtrert gjennom en pute Celite, vasket med etanol, og filtratet ble fordampet til tørrhet. Combiflash-rensing med heptan/etylacetat som eluentsystem ga 0,20 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,71 (s, 1H).

c) (E)-4-(5-(((3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)diazenyl)metyl)furan-2-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0229] Til løsningen av 3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-karbohydrazid (0,076 g, 0,41 mmol) i 10 ml etanol ble det tilsatt 4-(5-formylfuran-2-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (0,10 g, 0,37 mmol), og blandingen ble rørt ved RT i 36 t. Løsningen ble fordampet og residuet renset ved hjelp av Combiflash med DCM/metanol som eluentsystem, som ga fraksjoner som inneholdt tittelforbindelsen. Etter behandling av disse fraksjonene med DCM presipiterte produktet ut og ga 0,048 g tittelforbindelse. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,31 (s, 9H), 6,55 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 11,82 (m, 1H), 13,07 (m, 1H).

Referanseeksempel 93.

[0230] Pyridin-2-karboksylsyre{1-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]-met-(E)-yliden}hydrazid og Pyridin-2-karboksylsyre{1-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]met-(Z)-yliden}hydrazid

[0231] En rørt løsning av 2-pikolinyldiazid (0,29 g, 2,11 mmol) og 5-(3,4-diklorfenyl)furfural (0,45 g, 1,87 mmol) i etanol (24 ml) ble refluxert i 2,5 t under nitrogenatmosfære. Deretter ble løsningen avkjølt, og røring ble fortsatt ved 0 °C. Et presipitert fast stoff ble filtrert og vasket med iskald etanol, og ga blandingen av pyridin-2-karboksylysyre-{1-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]met-(Z)-yliden}hydrazid og pyridin-2-karboksylysyre-{1-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]met-(E)-yliden}hydrazid (Z:E 33:67). Isomerene ble rensert og separert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel med først heptan/EtOAc (33:67-0:100) som gradienteluent, som ga Z-isomerene, og så CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5) som eluent, som ga E-isomerene.

[0232] Pyridin-2-karboksylysyre-{1-[5-(3,4-Diklorfenyl)furan-2-yl]met-(Z)-yliden}-hydrazid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,24 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,75-7,80 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,12-8,24 (3H, m), 8,27 (1H, d), 8,87 (1H, m), 12,71 (1H, s).

[0233] Pyridin-2-karboksylysyre-{1-[5-(3,4-Diklorfenyl)furan-2-yl]met-(E)-yliden}-hydrazid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,08 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,67-7,70 (1H, m), 7,74 (1H, forvrengt d), 7,79 (1H, forvrengt dd), 8,04 (1H, d), 8,07 (1H, td), 8,14 (1H, forvrengt d), 8,59 (1H, s), 8,73 (1H, d), 12,29 (1H, s).

Eksempel 94.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

a) Metyl-3-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

[0234] Metyl-3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylat (100 mg, 0,595 mmol) ble refluxert med brom (143 mg, 0,892 mmol) i kloroform. Løsemiddel ble fordampet, og metyl-3-(2,2-dibromacetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (191 mg, 0,586 mmol) oppnådd på den måten ble behandlet med tioacetamid (44 mg, 0,586 mmol) i refluxende metanol. Løsemiddel ble fordampet, og residuet ble løst i DCM og vasket med vann. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 133 mg (102 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ 2,71 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H) 14,0 (bred s, 1H).

b) 3-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylysyre

[0235] En løsning av metyl-3-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (0,586 mmol) i

5 ml THF og 1 ml MeOH ble behandlet med 2 ml 1 M NaOH-løsning ved RT over tre netter. Løsemiddel ble fordampet, og residuet ble tatt opp i vann og vasket med DCM. 1 M HCl ble tilsatt til vannfasen til pH var 5. Vannfasen ble vasket to ganger med DCM og nøytralisert med 1 M natriumbikarbonatløsning. Vannfasen ble fordampet fra toluen, og fordampningsresidualet suspendert til EtOH. Fast stoff oppnådd på den måten ble filtrert, og ga 151 mg (123 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,69 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 12,89 (bs, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0236] 3-(2-Metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,586 mmol) ble koplet med (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble rensset med CombiFlash (silikakolonne, eluent: 50-100 % EtOAc i heptan) og ga 24 mg (18%) av tittelforbindelsen $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,24 (d, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,28 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,75 (bs, 1H).

Eksempel 95.

1-(5-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)-1H-pyrazol-3-yl)etyl 2-(dimetylamino)acetat

[0237] En løsning av N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid fra eksempel 56 (90 mg, 0,225 mmol) i 2 ml DCM ble tilsatt til en suspensjon av N,N-dimetylglysin (47 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,13 ml; 0,75 mmol), vannfri HOBt (61 mg, 0,45 mmol) og EDCI (87 mg, 0,45 mmol) i 2 ml DCM. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over tre netter. Blandingen ble fortynnet med DCM og vasket med vann. Organisk fase ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råprodukt ble rensset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM; 2. kolonne: alumina, eluent: 0-10 % MeOH i DCM) og ga 26 mg (36 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,22 (d, 3H), 1,66 (d, 3H), 2,35 (d, 6H), 3,20 (d, 2H), 4,25-4,33 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 1H), 6,00 (q, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 11,6 (bs, 1H).

Eksempel 96.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-6-(1H-pyrazol-1-

yl)pyridazin-3-karboksamid

[0238] 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridazin-3-karboksytsyre (100 mg, 0,53 mmol) ble koplet med (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril som beskrevet i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan; 2. kolonne: silika, eluent: 0-15 % MeOH i DCM) og ga 54 mg (26 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,23 (d, 3H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,51-4,64 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 8,03 (dd, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,87 (d, 1H), 9,38 (d, 1H).

Eksempel 97.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-(dimetylamino)acetamido)thiazol-4-karboksamid**

[0239] En løsning av (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid fra eksempel 57 (46 mg, 0,12 mmol) i 1 ml DCM ble tilsatt til en suspensjon av N,N-dimetylglysin (25 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,041 ml; 0,24 mmol), vannfri HOBt (32 mg, 0,24 mmol) og EDCI (46 mg, 0,24 mmol) i 1 ml DCM.

Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over tre netter. N,N-dimetylglysin (25 mg), DIPEA (0,021 ml), vannfri HOBt (16 mg) og EDCI (23 mg) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og røring ble fortsatt over natten. N,N-dimetylglysin (25 mg), DIPEA (0,082 ml) og EDCI (46 mg) ble tilsatt to ganger de følgende to dager. Tre dager etter siste tilsetning av reagenter ble reaksjonen quenched ved å tilsette DCM og vaske med vann. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av

CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM; 2. kolonne: silika, eluent: 20-100 % EtOAc i heptan) og ga 3,2 mg (6 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,42 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H).

Eksempel 98.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(cyanmetyl)thiazol-4-karboksamid**

[0240] 2-(Cyanmetyl)thiazol-4-karboksytsyre (280 mg, 0,10 mmol) ble koplet med (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril ved hjelp av framgangsmåten i

eksempel 34(d). Råprodukt ble rensset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan; 2. kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 4,9 mg (1 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,26 (d, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,31 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Eksempel 99.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (S)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0241] 2-Klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (1,06 g, 4,40 mmol), N-Boc-(S)-(-)-2-amino-1-butanol (1,0 g, 5,28 mmol) og trifenyfosfin (1,73 g, 6,61 mmol) ble løst i 15 ml tørr THF under nitrogenatmosfære. DIAD (1,73 ml; 8,81 mmol) ble sakte tilsatt ved hjelp av sprøyte til avkjølt (0 °C) reaksjonsblanding. Etter å være blitt rørt over natten ved RT, ble reaksjonsblandingen fordampet til tørrhet. Fordampningsresiduet ble løst i 20 ml 10 % HCl (g)/EtOH-løsning og rørt ved RT over natten for å indusere Boc-avbeskyttelse. Løsemidler ble fordampet, og fordampningsresiduet ble tatt opp i vann og saltlake. Løsning oppnådd på den måten ble vasket to ganger med DCM, gjort alkalisk ($\text{pH} \approx 12$) ved å tilsette 2 M NaOH-løsning, og ekstrahert to ganger med DCM. De siste organiske fasene ble kombinert, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet, og ga 568 mg (47 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 0,87-0,94 (m, 3H), 1,10-1,45 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,68-4,86 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H). MS $[\text{M}+1]$: m/z [274,8 +1].

b) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0242] (S)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg, 0,73 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (123 mg, 0,80 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble rensset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM; 2. kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 72 mg (24 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-CDCl}_3/\text{MeOD}$): δ 1,03 (t, 3H), 1,50-1,73 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,30-4,46 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (s, 1H).

Eksempel 100.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metyltiazol-2-karboksamid

[0243] 5-Metyl-1,3-tiazol-2-karboksytsyre (55 mg, 0,38 mmol) ble koplet med (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg, 0,38 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 80 mg (54 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H), 2,55 (d, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

Eksempel 101.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamid

[0244] Til en løsning av 1,2,5-oksadiazol-3-karboksytsyre (66 mg, 0,58 mmol) i 5 ml DCM ble det tilsatt vannfri HOBt (88 mg, 0,65 mmol) og PS-karbodiimid (590 mg, 0,77 mmol). Etter 10 min ble det tilsatt (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg, 0,38 mmol), og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Harpiks ble filtrert og vasket to ganger med DCM. Filtratet ble vasket med 10 % sitronsyre, 1 M NaHCO₃-løsning, saltlake og vann. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 111 mg (81 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,65 (s, 1H).

Eksempel 102.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0245] Til en avkjølt (0 °C) løsning av natriumborhydrid (12 mg, 0,32 mmol) i 2 ml tørr EtOH ble det tilsatt (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid fra eksempel 99 (66 mg, 0,16 mmol) som en løsning i 3 ml tørr EtOH. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten før den ble quenched ved å tilsette litt vann og 0,5 M HCl til pH var sur. Løsemidler ble fordampet, og fordampningsresidualet ble tatt opp i 5 % MeOH i DCM, vasket med 1 M NaHCO₃-løsning og vann. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og fordampet, og ga 64 mg (96 %) av tittelforbindelsen. ¹H-

NMR (400 MHz; CDCl₃/MeOD): δ 1,00 (t, 3H), 1,48-1,65 (m, 5H), 4,29-4,43 (m, 3H), 4,94 (q, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H).

Eksempel 103.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0246] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (219 mg, 0,84 mmol) ble koplet med 3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksytsyre ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble suspendert i MeCN og MeOH. Suspensjonen ble filtrert og ga 16 mg (5 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff. Filtratet ble rensert ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann). Fraksjoner som inneholdt tittelforbindelsen ble kombinert og suspendert i MeCN. Suspensjonen ble filtrert og ga 9 mg (3 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,34 (d, 2H), 4,39-4,53 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 9,42 (d, 1H).

Eksempel 104.

N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0247] 2-Klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (3,00 g, 13,3 mmol) ble reagert med N-Boc-(R)-(+)-2-amino-1-butanol (2,76 g, 14,6 mmol) i nærvær av trifenylfosfin og DIAD ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 99. Etter Boc-avbeskyttelse ble det oppnådd 1,48 g (41 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,87-0,94 (m, 3H), 1,11-1,40 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,68-4,84 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H). MS [M+1]: m/z [274,8 +1].

b) (R)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0248] (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (300 mg, 1,1 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (202 mg, 1,3 mmol) ved hjelp av

framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 225 mg (50 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 0,90 (t, 3H), 1,43-1,65 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 4,22-4,41 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86-8,05 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 14,1 (bs, 1H).

c) N-((*R*)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0249] (*R*)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid (225 mg, 0,55 mmol) ble behandlet med natriumborhydrid ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 102. Slik ble det skaffet 192 mg (85 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$): δ 1,00 (t, 3H), 1,46-1,67 (m, 5H), 4,28-4,44 (m, 3H), 4,94 (q, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

Eksempel 105.

(*S*)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-(metyltio)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0250] (*S*)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid (64 mg, 0,16 mmol) ble plassert i en mikrobølgeflakong. DMF (1 ml) og natriumtiometoksid (12,4 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølgeraktor ved 150 °C. Natriumtiometoksid ble tilsatt etter 30, 30 og 20 min oppvarming (henholdsvis 12,4 mg, 5,6 mg og 5,6 mg). Etter totalt 90 min oppvarming ble DMF fordampet, og fordampningsresidualet ble tatt opp i DCM og vasket med vann. Organisk fase ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Råprodukt oppnådd på den måten ble suspendert i MeCN. Suspensjonen ble filtrert og ga 9 mg (14 %) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff. Filtratet ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18 silika, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 13 mg (20 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,11-1,20 (m, 3H), 2,49 (s, 3H, overlapp med DMSO) 2,57-2,64 (m, 3H), 4,20-4,55 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,62-7,89 (m, 4H), 8,47 (dd, 1H), 14,2 (d, 1H).

Eksempel 106.

(*S*)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-jodfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-pyrazol-3-karboksamid

a) 2-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0251] Til en løsning av 4-klor-2-nitrobenzonitril (15 g, 82 mmol) og 1-(tetra-hydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (27,4 g, 99 mmol) i 300 ml DMF ble det tilsatt bis(trifenyfosfin)palladium(II)klorid (1,12 g; 1,64 mmol), natriumkarbonat (22,7 g; 0,16 mol) og vann (30 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90 °C i 4,5 t, avkjølt og helt i 500 ml vann. Vannfasen ble ekstrahert to ganger med EtOAc, og de kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med mettet NaHCO₃-løsning og saltlake, tørket over Na₂SO₄ og fordampet. Fordampningsresidualet ble suspendert til EtOH (100 ml), og det gjenværende faste stoffet ble filtrert og ga 17,7 g (72 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,52-1,68 (m, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,31-2,47 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

b) 2-nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0252] Til en løsning av 2-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril (17,7 g, 59 mmol) i EtOH (440 ml) ble det tilsatt 44 ml konsentrert HCl. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1,5 t. Blandingen ble helt i vann (1 l), og 2 M NaOH-løsning ble tilsatt til pH var 12. Det resulterende presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket, og ga 11,7 g (92 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,09 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 13,4 (bs, 1H).

c) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril

[0253] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril ble preparert fra 2-nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (2,0 g, 9,3 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Slik ble det skaffet 1,6 g (71 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 0,98 (d, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

d) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan)-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0254] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (400 mg, 1,48 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (250 mg, 1,62 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM) og ga 295 mg (49 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,18 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,26-4,55 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 14,1

(bs, 1H).

e) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0255] Tinn(II)kloriddihydrat (490 mg, 2,17 mmol) ble tilsatt til en avkjølt (0 °C) løsning av (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (295 mg, 0,72 mmol) i kons. HCl (2 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Små volum av 1 M NaOH ble tilsatt til presipitat ble dannet. Fast stoff ble filtrert, vasket med vann og tørket, og ga 0,263 g (96 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,14 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,27 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

f) (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-jodfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0256] Natriumnitritt (50 mg, 0,73 mmol) i 1 ml vann ble sakte tilsatt til en løsning av (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (250 mg, 0,66 mmol) i vann (2 ml), svovelsyre (71 µl, 1,33 mmol) og MeCN (3 ml) ved 0 °C. Etter 15 min ble det tilsatt kaliumjodid (0,22 g, 1,32 mmol) i 1 ml vann. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 2 t og deretter helt i 10 ml vann. Det resulterende presipitatet ble filtrert og vasket med 10 % natriumbisulfittløsning og vann. Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 3-10 % MeOH i DCM) og ga 75 mg (23 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,27 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Eksempel 107.

N-((S)-1-(3-(4-cyan-3-jodfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0257] N-((S)-1-(3-(4-cyan-3-jodfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (65 mg, 0,13 mmol) ble behandlet med natriumborhydrid ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 102. Råproduktet ble suspendert i et lite volum MeCN, og gjenværende fast stoff ble filtrert og ga 19 mg (29 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD/CDCl₃): δ 1,05 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,70-4,79 (m, 1H), 6,38-6,48 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,18-8,82 (m, 1H).

Eksempel 108.**(R)-3-acetyl-N-(1-(3-(6-cyan-5-nitropyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid****a) 3-nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril**

[0258] Til en løsning av 5-brom-3-nitropyridin-2-karbonitril (2,00 g, 8,77 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,68 g, 9,65 mmol) i 10 ml etylenglykoldimetyleter ble det tilsatt bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (0,31 g; 0,44 mmol) og 9 ml 2 M natriumkarbonatløsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 2 t. Avkjølt reaksjonsblanding ble filtrert, fast stoff ble vasket med vann og tørket i vakuum, og ga 2,77 g (105 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,50-1,66 (m, 3H), 1,81-2,04 (m, 2H), 2,29-2,47 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 3,97-4,07 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

b) 3-nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril

[0259] 3-Nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril (8,77 mmol) ble løst i 10 % HCl (g) i EtOH (15 ml) og rørt ved RT over natten. 20 ml vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, fulgt av tilsetning av met. natriumbikarbonatløsning til pH var nøytral. Det resulterende presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum og ga 1,76 g (93 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 7,22 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,50 (d, 1H), 13,5 (bs, 1H).

c) (R)-5-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropikolinnitril

[0260] (R)-5-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropikolinnitril ble preparert fra 3-nitro-5-(1H-pyrazol-5-yl)pikolinnitril (0,88 g, 4,9 mmol) og (R)-tert-butyl 1-hydroksipropan-2-ylkarbamat (0,86 g, 4,9 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Slik ble det skaffet 0,62 mg (56 %) av tittelforbindelsen. m/z [273,3 +1].

d) (R)-3-acetyl-N-(1-(3-(6-cyan-5-nitropyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0261] (R)-5-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-nitropikolinnitril (0,62 g, 1,14 mmol) ble

koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,39 g, 2,50 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: silika, eluent: 0-10 % MeOH i DCM; 2. kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 86 mg (19 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,23 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,29-7,31 (bred s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,91-8,94 (bred s, 1H), 9,64-9,67 (m, 1H).

Eksempel 109.

(S)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0262] 2-Klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,91 g, 3,80 mmol) ble reagert med N-Boc-(S)-1-amino-2-propanol (1,00 g, 5,71 mmol) i nærvær av trifenyfosfin og DIAD ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 99. Etter Boc-avbeskyttelse ble det oppnådd 0,30 g (30 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $d_6\text{-DMSO}$): δ 1,43 (d, 3H), 2,91-3,40 (m 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,71-4,85 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H). m/z [260,7 +1].

b) (S)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0263] (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (217 mg, 0,416 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (128 mg, 0,832 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 30 mg (18 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,62 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 11,1 (bs, 1H).

Eksempel 110.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0264] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,77 mmol) ble

koplet med 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (145 mg, 1,15 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann; 2. kolonne: silika, eluent 100 % DCM) og ga totalt 121 mg (43 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,50-4,62 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

Eksempel 111.

(*R*)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (*R*)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0265] 2-Klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (1,45 g, 7,13 mmol) ble reagert med N-Boc-(*R*)-1-amino-2-propanol (1,50 g, 8,56 mmol) i nærvær av trifenylfosfin og DIAD ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 99. Etter Boc-avbeskyttelse ble det oppnådd 843 mg (45 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,43 (d, 3H), 3,53-3,67 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,69-4,83 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H). m/z [260,7 + 1].

b) (*R*)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0266] (*R*)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1,29 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (259 mg, 1,68 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann; 2. kolonne: silika, eluent: 0-7 % MeOH i DCM) og ga 288 mg (56 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,49 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,56-3,73 (m, 2H), 4,60-4,75 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,91-8,01 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,58 (bs, 1H), 14,2 (bs, 1H).

Eksempel 112.

N-((*R*)-2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0267] (*R*)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (100 mg, 0,25 mmol) ble behandlet med natriumborhydrid ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 102. Slik ble det skaffet 87 mg (87 %) av tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,37 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 3,52-3,72 (m, 2H), 4,63-4,84 (m, 2H), 5,40 (bs, 1H), 6,42 (bs, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,09-8,22 (m, 2H), 13,0 (bs, 1H).

Eksempel 113.

(*R*)-2-(aminometyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-imidazol-5-karboksamid

a) (*R*)-tert-butyl-(5-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-1 H-imidazol-2-yl)metylkarbamat

[0268] (*R*)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (108 mg, 0,42 mmol) ble koplet med 2-(tert-Butoksykarbonylaminometyl)-1H-imidazol-5-karboksytsyre (100 mg, 0,42 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Etter ekstraksjon ble det oppnådd et kvantitativt utbytte av tittelforbindelsen.

b) (*R*)-2-(aminometyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-imidazol-5-karboksamid

[0269] (*R*)-tert-butyl-(5-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl)metylkarbamat (0,42 mmol) ble rørt med 10 % HCl (g) i EtOH (30 ml) over natten. Løsemiddel ble fordampet, og residuet ble tatt opp i vann (50 ml), vasket med DCM (3x30 ml) og gjort sterkt alkalisk ved å tilsette 2 M NaOH-løsning. Vannfasen ble ekstrahert med DCM (3x50 ml), og kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet, og ga 104 mg (65 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,08 (d, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,32-4,48 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,94-8,03 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,10 (m, 1H).

Eksempel 114.

(*S*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridin-2-karboksamid

[0270] Tittelforbindelsen ble preparert som beskrevet i eksempel 34(d), med start fra

4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridin-2-karboksylysyre (0,166 g, 0,997 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 56,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,09 (d, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,16 (d, 1H).

Eksempel 115.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridin-2-karboksamid

a) Etyl-2-(1H-imidazol-4-yl)thiazol-4-karboksylat

[0271] 1H-Imidazol-4-karbotioamid (1 g, 7,86 mmol) og etylbrompyruvat (0,987 ml, 7,86 mmol) ble løst i etanol (20 ml). Den resulterende blandingen ble refluksert i 1,5 timer. Blandingen ble holdt ved 0 °C i en time og filtrert. Både det filtrerte presipitatet og filtratet inneholdt produktet, og begge ble fordampet. Filtratet ble tritureert to ganger fra etanol. Til slutt ble alle presipitater kombinert. LC-MS: [M+1] = 224,25.

b) 2-(1H-imidazol-4-yl)thiazol-4-karboksylysyre

[0272] Etyl-2-(1H-imidazol-4-yl)thiazol-4-karboksylat (1,5 g, 6,72 mmol) ble løst i THF (10 ml). I suspensjonen ble det tilsatt litiumhydroksydmonohydrat 1M løsning (13,44 ml, 13,44 mmol), og den resulterende blandingen ble rørt i 4 t. Deretter ble 3,36 ml litiumhydroksydmonohydrat 1 M løsning tilsatt, og blandingen ble rørt i ytterligere en time. Blandingen ble fordampet, 10 ml vann tilsatt, og pH ble justert til 1 med konsentrert HCl. Presipitatet ble filtrert. Både filtratet og det filtrerte presipitatet inneholdt produktet. Filtratet ble løst i toluen og fordampet to ganger. LC-MS: [M+1] = 196,20,

c) (S)-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)thiazol-4-karboksamid

[0273] Tittelforbindelsen ble preparert som beskrevet i eksempel 34(d), med start fra 2-(1H-imidazol-4-yl)thiazol-4-karboksylysyre (0,097 g, 0,496 mmol) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,1 g, 0,381 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 44,8 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,32 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,57-4,68 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,72 (bs, 1H).

Eksempel 116.**(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid****a) 4-brom-3-klor-5-fluoranilin**

[0274] Til en avkjølt (0 °C) løsning av 3-klor-5-fluoranilin (5,0 g, 33 mmol) i MeCN (50 ml) ble det tilsatt en suspensjon av N-bromsuksinimid (5,9 g, 33 mmol) i MeCN (10 ml). Etter å være blitt rørt i 2 t ved RT ble reaksjonen quenched ved å tilsette 10 % NaHSO₃ (50 ml). Blandingen ble konsentrert til omtrent halvparten av volumet, fortynnet med vann (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (3x50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet til råprodukt, som ble renset med CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan) og ga 5,5 g (74 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 5,88 (bs, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H).

b) 4-amino-2-klor-6-fluorbenzonitril

[0275] En blanding av 4-brom-3-klor-5-fluoranilin (2,08 g, 9,27 mmol) og kobber(I)cyanid (0,83 g, 9,27 mmol) i DMF (15 ml) ble oppvarmet i mikrobølgeraktor ved 190 °C i 1 t. Reaksjonsblanding ble helt i 12 % ammoniumhydroksid (200 ml) og rørt i 30 min. Presipitatet dannet på den måten ble filtrert, vasket med vann og tørket i vakuum og ga 1,21 g (77 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 6,44 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,86 (bs, 2H).

c) 2-klor-6-fluor-4-jodbenzonitril

[0276] Til en avkjølt (0 °C) løsning av 4-amino-2-klor-6-fluorbenzonitril (3,55 g, 20,8 mmol), svovelsyre (3,33 ml, 62,4 mmol), vann (30 ml) og MeCN (100 ml) ble det sakte tilsatt en løsning av natriumnitritt (1,58 g, 22,9 mmol) i vann (10 ml). En løsning av kaliumjodid (6,91 g, 41,6 mmol) i vann (10 ml) ble sakte tilsatt samtidig som temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under 10 °C. Etter å være blitt rørt ved RT i 2 t ble reaksjonen quenched ved å tilsette vann (100 ml) og konsentrere blandingen til omtrent halvparten av det originale volumet. Blandingen ble ekstrahert med DCM (3x150 ml), og kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet, og ga 4,77 g (81 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8,06 (dd, 1H), 8,08 (m, 1H).

d) 2-klor-6-fluor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril

[0277] Til en løsning av 2-klor-6-fluor-4-jodbenzonitril (5,75 g, 20,4 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (7,39 g, 26,6 mmol) i THF (60 ml) ble det tilsatt bis(trifenyfosfin)-palladium(II)klorid (0,717 g, 1,02 mmol), natriumkarbonat (5,20 g, 49,0 mmol) og vann (20 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 2 t, konsentrert til ¼ av volumet, fortynnet med vann (40 ml) og rørt ved RT i 1 t. Resulterende fast stoff ble filtrert og suspendert i EtOH (30 ml). Suspensjonen ble rørt ved -10 °C i 1 t, presipitatet ble filtrert og vasket med EtOH, og ga 2,90 g (46 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,49-1,72 (m, 3H), 1,78-2,03 (m, 2H), 2,29-2,44 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H).

e) 2-klor-6-fluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

[0278] 2-Klor-6-fluor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (1,09 g, 3,55 mmol) ble rørt med 10 % HCl (g) / EtOH-løsning (50 ml) ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsblandingen ble helt i vann (50 ml) og gjort lett alkalisk med mettet NaHCO₃-løsning. Det resulterende presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket i vakuum og ga 0,74 g (94 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 7,06 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,05 (m, 1H), 13,4 (bs, 1H).

f) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril

[0279] 2-Klor-6-fluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (0,74 g, 3,3 mmol) ble reagert med (S)-(-)-2-tert-butoksykarbonylamino-1-propanol (0,88 g, 5,0 mmol) i nærvær av trifenyfosfin og DIAD ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 99. Etter Boc-avbeskyttelse ble det oppnådd 0,45 g (49 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 0,95 (d, 3H), 3,17-3,28 (m, 1H), 4,01 (dd, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,99 (m, 1H).

g) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0280] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,22 g, 0,55 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,17 g, 1,11 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 47 mg (21 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,28 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (m, 1H).

Eksempel 117.**(R)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid****a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metyl-benzonitril**

[0281] N-t-BOC-(R)-1-Amino-2-propanol (3,22 g, 18,4 mmol) og trifenyl-fosfin (4,82 g, 18,4 mmol) ble løst i EtOAc (10 ml) og tilsatt til en løsning av 2-klor-3-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (2,00 g, 9,2 mmol) i EtOAc (20 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og DIAD (3,62 ml, 18,4 mmol) ble sakte tilsatt med sprøyte. Etter 20 t reaksjonstid ved RT ble det tilsatt vann (10 ml) og kons. HCl (5,58 ml, 184 mmol), og reaksjonen ble rørt i ytterligere 20 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, vasket med DCM, og den organiske fasen ble ekstrahert to ganger med fortynnet HCl. Kombinerte vannfaser ble vasket to ganger med DCM, gjort alkalisk (pH 12) ved å tilsette 50 % NaOH-løsning, og ekstrahert to ganger med DCM. Kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet, som ga 0,74 g (29 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,43 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H). m/z [274,8 +1].

b) (R)-3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0282] (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzo-nitril (300 mg, 1,09 mmol) ble koplet med 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (202 mg, 1,31 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble rensert ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 83 mg (19 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,62 (d, 3H), 2,52-2,58 (m, 6H), 3,79 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,60-4,71 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H).

Eksempel 118.**(R)-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid**

[0283] (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (300 mg, 1,15

mmol) ble koplet med 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksylysyre (174 mg, 1,38 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble rensset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann) og ga 61 mg (14 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,45 (d, 3H), 3,52-3,72 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,63-4,75 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,18 (t, 1H).

Eksempel 119.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-karboksamid

[0284] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (573 mg, 2,20 mmol) ble koplet med 5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-karboksylysyre (338 mg, 2,64 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble rensset ved hjelp av CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan) og ga 125 g (15 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,61 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,28-4,39 (m, 2H), 4,41-4,53 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,09 (m, 1H), 9,02 (d, 1H).

Eksempel 120.

(S)-5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-2-karboksamid

a) Etyl-5-(brommetyl)tiazol-2-karboksylat

[0285] En blanding av etyltiooksamat (3,00 g, 22,5 mmol) og 1,3-dibromaceton (4,86 g, 22,5 mmol) i tørr EtOH (30 ml) ble refluksset i 3,5 t og rørt ved RT i 20 t. Løsemiddelet ble fordampet, og residuet ble tatt opp i vann og ekstrahert to ganger med DCM for å oppnå råproduktet, som ble rensset med CombiFlash (kolonne: silika, eluent: 0-100 % EtOAc i heptan) og ga 842 mg (15 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,34 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 4,83 (s, 2H), 8,16-8,17 (m, 1H).

b) Etyl-5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)tiazol-2-karboksylat

[0286] Til en avkjølt (0 °C) suspensjon av natriumhydrid (60 % i olje, 82 mg, 2,05 mmol) i tørr DMF (2 ml) ble det tilsatt imidazol (93 mg, 1,37 mmol) som en løsning i tørr DMF (0,5 ml). Blandingen ble rørt ved RT 45 min, avkjølt til 0 °C fulgt av tilsetning av etyl-5-

(brommetyl)thiazol-2-karboksylat (342 mg, 1,37 mmol) løst i tørr DMF (2 ml). Etter å være blitt rørt ved RT i 20 t ble reaksjonsblandingen fordampet, og residuet ble tatt opp i DCM og vasket to ganger med mettet NaCl-løsning. Slik ble det skaffet 143 mg (44 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,32 (t, 3H), 4,37 (q, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

c) 5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)thiazol-2-karboksylsyre

[0287] En løsning av etyl-5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)thiazol-2-karboksylat (143 mg, 0,60 mmol) og 1 M LiOH-løsning (1,2 ml, 1,2 mmol) i THF (2 ml) og MeOH (1 ml) ble rørt ved RT i 1,5 t. Noe 1 M HCl ble tilsatt til pH i blandingen var ca. 8. Løsemidler ble fordampet, og råprodukt oppnådd på den måten ble brukt som sådan i neste syntesetrinn. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

d) (S)-5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-2-karboksamid

[0288] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (157 mg, 0,60 mmol) ble koplet med 5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)thiazol-2-karboksylsyre (0,60 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Råprodukt ble renset to ganger ved hjelp av CombiFlash (1. kolonne: C-18, eluent: 0-100 % MeCN i vann; 2. kolonne: silika, eluent: 0-8 % MeOH i DCM) og ga 13 mg (5 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,18 (d, 2H), 4,29-4,52 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Eksempel 121.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid

[0289] Tittelforbindelsen ble preparert som beskrevet i eksempel 34(d), med start fra imidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksylsyre (0,163 g, 0,997 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 90 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,18 (d, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,47-4,57 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,94-8,00 (m, 3H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,14-9,16 (m, 1H).

Eksempel 122.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridin-3-karboksamid

[0290] Tittelforbindelsen ble preparert som beskrevet i eksempel 34(d), med start fra 4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridin-3-karboksylysyre (0,127 g, 0,767 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 55,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,22-4,23 (m, 2H), 4,32-4,42 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 123.

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0291] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-acetylisoksazol-3-karboksylysyre (2,142 g, 13,81 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (3 g, 2,142 g). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi med utbytte 30,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (d, 1H).

Eksempel 124.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0292] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksylysyre (2,170 g, 13,81 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (3 g, 11,51 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi med utbytte 46,1 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,62 (d, 3H), 2,30 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 5,06 (q, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

Eksempel 125.

(S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0293] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-brom-1,3-thiazol-4-karboksylsyre (0,957 g, 4,60 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1 g, 3,84 mmol). Utbytte 62,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,32 (d, 3H), 4,36 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (s, 1H).

Eksempel 126.

1-(3-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)isoksazol-5-yl)etylacetat

[0294] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid (28 mg, 0,070 mmol) og DMAP (0,864 mg, 7,00 μmol) ble løst i pyridin under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C, eddiksyreanhydrid (7,51 mg, 0,074 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen rørt i 2 t. Løsemiddelet ble fordampet. Utbytte 82 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,64 (d, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 6,05 (q, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 127.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyridin-4-yl)thiazol-4-karboksamid

[0295] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyridin-4-yl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(4-pyridyl)thiazol-4-karboksylsyre (0,190 g, 0,921 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble triturerert med dietyler. Utbytte 47,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,33 (d, 3H), 4,40 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H).

Eksempel 128.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid

[0296] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-morfolin-1,3-tiazol-4-karboksytsyre (0,454 g, 2,117 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,5 g, 1,764 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 5,48 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 3,38-3,43 (m, 4H), 3,67-3,72 (m, 4H), 4,27-4,45 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 129.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0297] (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-amino-1,3-oksazol-4-karboksytsyre (0,037 g, 0,288 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,05 g, 0,192 mmol). Utbytte 35,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,23 (d, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Eksempel 130.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(piperidin-4-yl)tiazol-4-karboksamid

a) (S)-tert-butyl 4-(4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-yl)piperidin-1-karboksylat

[0298] (S)-tert-butyl 4-(4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-yl)piperidin-1-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (400 mg, 1,534 mmol) og 2-[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-1,3-tiazol-4-karboksytsyre (479 mg, 1,534 mmol). Produktet ble renset to ganger ved hurtigkromatografi. Utbytte 33,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,14 (d, 3H), 1,41 (s,

9H), 1,49-1,64 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,89 (bs, 2H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 2H), 4,29-4,52 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(piperidin-4-yl)tiazol-4-karboksamid

[0299] (S)-tert-butyl 4-(4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-yl)piperidin-1-karboksylat (0,3 g, 0,540 mmol) og TFA (0,768 g, 6,73 mmol) ble løst i en blanding av DCM/TFA/H₂O og rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM, vasket med mettet Na₂CO₃ og med vann. Det organiske laget ble fordampet. Utbytte 82 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,24 (d, 3H), 1,52 (dd, 1H), 1,58 (dd, 1H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,97-3,03 (d, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

Eksempel 131.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)tiazol-4-karboksamid

a) 2-(Metylamino)tiazol-4-karboksylsyre

[0300] Etyl-2-metylamino-1,3-tiazol-4-karboksylat (300 mg, 1,611 mmol) ble løst i THF/vann-blanding, og 1 M litiumhydroksid (3,22 ml, 3,22 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 3 timer, pH ble justert til sur, og blandingen ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 2,84 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,90 (bs, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)tiazol-4-karboksamid

[0301] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,389 g, 1,343 mmol) og 2-(metylamino)tiazol-4-karboksylsyre (255 mg, 1,612 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi og triturerert med dietyleter. Utbytte 8,28 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,21 (d, 3H), 2,85 (d, 3H), 4,28-4,43 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95-7,96 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H).

Eksempel 132.**(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid**

[0302] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-morfolin-1,3-tiazol-4-karboksytsyre (0,229 g, 1,070 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,25 g, 0,892 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi og triturerert med dietyleter. Utbytte 4,91 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, 3H), 3,38-3,42 (m, 4H), 3,67-3,71 (m, 4H), 4,28-4,45 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 133.**(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyridin-3-yl)tiazol-4-karboksamid**

[0303] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1 H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyridin-3-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(3-pyridyl)-1,3-tiazol-4-karboksytsyre (0,285 g, 1,381 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,3 g, 1,151 mmol). Produktet ble renset ved triturering med DCM. Utbytte 1,065 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,31 (d, 3H), 4,34 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,13-8,18 (m, 2H), 8,73 (dd, 1H), 9,16 (d, 1H).

Eksempel 134.**(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)tiazol-4-karboksamid**

[0304] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-pyrrolidin-1-ylmetyl-tiazol-4-karboksytsyre (0,244 g, 1,151 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Råproduktet ble vasket med vann. Utbytte 55,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, 3H), 1,72-1,76 (m, 4H), 2,57-2,61 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H),

8,44 (d, 1H).

Eksempel 135.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)tiazol-4-karboksamid

[0305] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)tiazol-4-karboksytsyre (0,254 g, 1,215 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,4 g, 1,457 mmol). Produktet ble triturerert med dietyleter. Utbytte 76 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Eksempel 136.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-imidazol-2-karboksamid

[0306] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-imidazol-2-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 1H-imidazol-2-karboksytsyre (0,206 g, 1,841 mmol) og (S)-4-(1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,534 mmol). Råproduktet ble vasket med 0,1 M HCl, 1M NaCO₃, vann og saltlake. Utbytte 76 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,23 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 12,95 (s, 1H).

Eksempel 137.

(R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0307] (R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-acetyl-tiazol-4-karboksytsyre (0,597 g, 3,07 mmol) og (R)-4-(1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,8 g, 3,07 mmol). Produktet ble triturerert med henholdsvis dietyleter,

isopropanol og DCM. Utbytte 24,22 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,19 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,37 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,47-4,56 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).

Eksempel 138.

(R)-etyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-karboksylat

[0308] (R)-etyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2,4-thiazoldikarboksytsyre, 2-etylester (0,528 g, 2,62 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,6 g, 2,186 mmol). Produktet tritureerte dietyleter. Utbytte 66,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 4,34 (dd, 1H), 4,39-4,47 (m, 3H), 4,47-4,56 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95-7,96 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,61 (d, 1H).

Eksempel 139.

N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid

[0309] Natriumborhydrid (29,3 mg, 0,773 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (160 mg, 0,387 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til 6, og blandingen ble fordampet. DCM og noen dråper metanol ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M Na₂CO₃ og med vann. Produktet ble tritureert med dietyleter og DCM og heptan. Utbytte 33,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,09-1,17 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,38-4,53 (m, 3H), 4,92-5,02 (m, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,33-8,39 (m, 1H).

Eksempel 140.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0310] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4-oksazolkarboksylsyre (0,212 g, 1,841 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,534 mmol). Produktet ble tritureert med dietyleter. Utbytte 32,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,11 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

Eksempel 141.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0311] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4-oksazolkarboksylsyre (0,202 g, 1,749 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,457 mmol). Produktet ble tritureert med dietyleter. Utbytte 45,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,11 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

Eksempel 142.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,5-dimetyloksazol-4-karboksamid

[0312] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,5-di-metyloksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2,5-dimetyl-1,3-oksazol-4-karboksylsyre (0,254 g, 1,749 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,457 mmol). Produktet ble tritureert med dietyleter. Utbytte 54,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,08 (d, 3H), 2,43 (d, 6H), 4,28 (dd, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8:10 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).

Eksempel 143.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,5-dimetyloksazol-4-karboksamid

[0313] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,5-di-metyloksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra

2,5-dimetyl-1,3-oksazol-4-karboksylysyre (0,262 g, 1,804 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,504 mmol). Produktet ble triturerert med dietyleter. Utbytte 64,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,08 (d, 3H), 2,43 (d, 6H), 4,23 (dd, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H).

Eksempel 144.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)tiazol-4-karboksamid

[0314] Natriumborhydrid (108 mg, 2,85 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (R)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-karboksylat (632,8 mg, 1,426 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til 6, og blandingen ble fordampet. DCM og noen dråper etanol ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M Na₂CO₃ og med vann. Sluttproduktet ble triturerert med dietyleter og DCM med noe heptan tilsatt dråpevis. Utbytte 46,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

Eksempel 145.

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-metoksyfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

a) (S)-4-(1-(2-Aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril

[0315] (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c) med start fra 2-nitro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzo-nitril (2,0 g, 9,34 mmol) og (S)-tert-butyl-1-hydroksypropan-2-ylkarbammat (1,6 g, 9,13 mmol). Utbytte 71,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 0,98 (d, 3H), 3,23-3,33 (m, 1H), 4,01-4,12 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

b) (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0316] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-nitrobenzonitril (500 mg, 1,843 mmol) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (341 mg, 2,212 mmol). Produktet ble tritureert to ganger med dietyler. Utbytte 42,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,11-1,27 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,21-4,57 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,09-8,72 (m, 4H), 14,1 (bs, 1H).

c) (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-metoksyfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0317] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-nitrofenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid (0,27 g, 0,663 mmol) ble tilsatt til en flaske og skyllet med nitrogen. Tørr THF ble tilsatt, og tetrabutylammoniummetoksidløsning i metanol (1,219 ml, 0,729 mmol) ble tilsatt dråpevis gjennom et septum. Under reaksjonen ble det tilsatt 1,754 ml tetrabutylammoniummetoksidløsning i metanol, og etter å ha reagert i 6 dager ble reaksjonen stanset. Råproduktet ble fordampet og løst i DCM. Blandingen ble vasket med vann, tørket og fordampet. Fordampningsresiduet ble løst i 20 % metanol/DCM-løsemiddel og filtrert gjennom silika vætet med samme løsemiddel. Produktet ble tritureert med en liten mengde DCM. Utbytte 5,00 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 14,12 (s, 1H).

Eksempel 146.

(R)-metyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-ylkarbamamat

a) 2-(Metoksykarbonylamino)tiazol-4-karboksytsyre

[0318] Metyl-2-aminotiazol-4-karboksylat (1,0 g, 6,32 mmol) ble løst i tørr pyridin, og metylkloroformat (0,733 ml, 9,48 mmol) ble sakte tilsatt i RT. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten og fordampet til tørrhet. Fordampningsresiduet ble løst i tørr THF/metanol (9: 1)-blanding, 1 M litiumhydroksid (3,50 ml, 3,50 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i 4 t i RT. 1 M litiumhydroksid (2,33 ml, 2,33 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt over natten og fordampet til tørrhet. DCM ble tilsatt, og pH ble justert til 3. Produktet ble filtrert og tørket i vakuum. Utbytte 76 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 3,75 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 12,76 (bs, 1H).

b) (R)-metyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-

2-ylkarbamat

[0319] (R)-metyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-ylkarbamat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(metoksykarbonylamino)tiazol-4-karboksytsyre (0,36 g, 1,460 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,334 g, 1,217 mmol). Produktet ble trituret med henholdsvis dietyleter og DCM. Utbytte 27,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,33 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93-7,94 (m, 2H), 8,04 (t, 1H), 11,85 (s, 1H).

Eksempel 147.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0320] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4-oksazolkarboksytsyre (0,181 g, 1,596 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,430 g, 1,330 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 0,813 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Eksempel 148.

(S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat

[0321] (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2,4-tiazoldikarboksytsyre, 2-etylever (0,556 g, 2,76 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,6 g, 2,301 mmol). Produktet ble trituret med dietyleter. Utbytte 51,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 4,34 (dd, 1H), 4,39-4,46 (m, 3H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

Eksempel 149.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksamid

a) Etyl-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksylat

[0322] 2-Klormetyl-tiazol-4-karboksylsyre-etylester (500 mg, 2,431 mmol) og kaliumkarbonat (504 mg, 3,65 mmol) ble løst i tørr DMF, og morfolin (0,212 ml, 2,431 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten, fortynnet med DCM og vasket med NaHCO₃ og vann. Organisk fase ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen (93 %). ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 2,49-2,54 (m, 4H, overlapp med DMSO), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 8,47 (s, 1H). m/z [256,3+1].

b) 2-(Morfolinmetyl)tiazol-4-karboksylsyre-hydroklorid

[0323] Etyl-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksylat (578 mg, 2,255 mmol) ble løst i THF/metanol (9:1)-blanding, og 1 M litiumhydroksid (4,51 ml, 4,51 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1,5 timer, pH ble justert til 2, og blandingen ble fordampet til tørrhet. Fordampningsresiduet ble triturerert med etanol. Presipitatet ble filtrert og tørket i vakuum. Filtratet ble også fordampet til tørrhet for å gi et råprodukt. m/z [228+1].

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksamid

[0324] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksylsyre-hydroklorid (260 mg, 0,982 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (218 mg, 0,818 mmol). Produktet ble rensset ved å vaske den organiske fasen med 1 M HCl, 1 M Na₂CO₃, saltlake og vann. Utbytte 68,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,23 (d, 3H), 2,50 (t, 4H; overlapp med DMSO), 3,61 (t, 4H), 3,85 (d, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,46 (d, 1H). m/z [471,0 +1].

Eksempel 150.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-metoksyetyl-amino)tiazol-4-karboksamid

a) (R)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0325] (R)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg, 0,384 mmol) og 2-brom-1,3-thiazol-4-karboksytsyre (96 mg, 0,460 mmol). Produktet ble trituret med dietyler. Utbytte 55,8 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,12 (d, 3H), 4,27-4,52 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,64 (d, 1H).

b) (R)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0326] (R)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (71 mg, 0,158 mmol) ble tilsatt i en mikrobølgeflakong med tørr pyridin som løsemiddel. Blandingen ble boblet med nitrogen. 2-metoksy-etylamin (0,021 ml, 0,236 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet med mikrobølger ved 120 °C. I løpet av de neste dagene ble det tilsatt i alt 0,133 ml 2-metoksy-etylamin, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 3-12 t på én gang. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 29,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 3,40-3,46 (m, 5H), 3,58 (t, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 5,38 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H).

Eksempel 151.

N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)thiazol-4-karboksamid

a) Metyl-2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)thiazol-4-karboksylat

[0327] Metyl-2-aminothiazol-4-karboksylat (1,0, 6,32 mmol), 3-hydroksy-2-butanon (1,045 ml, 12,01 mmol) og etansyre (2,278 g, 37,9 mmol) ble løst i 1,2-dikloretan. Natriumtriacetoksyborhydrid (3,75 g, 17,70 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt over natten. Natriumtriacetoksyborhydrid (3,1 g) ble tilsatt i to prsjoner, og reaksjonsblandingen ble rørt over to netter. 1 M NaHCO₃ ble sakte tilsatt, og blandingen ble ekstrahert to ganger med DCM. DCM-fase ble tørket og fordampet, og ga 68,1 % av tittelproduktet. m/z [230,3+1].

b) 2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)thiazol-4-karboksytsyre

[0328] Metyl-2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)tiazol-4-karboksylat (1,092 g, 4,75 mmol) ble løst i THF/vann (9:1)-blanding, og 1 M litiumhydroksid (9,49 ml, 9,49 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t og fordampet til tørrhet. DCM og vann ble tilsatt, og pH ble justert til 2. Sur vannfase ble vasket to ganger med DCM og fordampet til tørrhet. Fordampningsresiduet ble løst i etanol, et presipitat ble filtrert, og filtratet ble fordampet til tørrhet for å gi et råprodukt. m/z [216,3+1].

c) N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)tiazol-4-karboksamid

[0329] N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(3-hydroksybutan-2-ylamino)tiazol-4-karboksylsyre (1,35 g, 6,24 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (1,356 g, 5,20 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. Utbytte 14,45 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ 0,98-1,19 (m, 9H), 3,57-3,72 (m, 2H), 4,23-4,47 (m, 3H), 4,67 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,37-7,53 (m, 1 H), 7,69-7,80 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,06-8,09 (m, 1H).

Eksempel 152.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)tiazol-4-karboksamid

a) (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat

[0330] (S)-etyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (600 mg, 2,301 mmol) og 2,4-tiazoldikarboksylsyre, 2-etylester (556 mg, 2,76 mmol). Produktet ble trituret med dietyleter. Utbytte 51,9 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,18 (d, 3H), 1,34 (t, 3H), 4,29-4,58 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)tiazol-4-karboksamid

[0331] Natriumborhydrid (86 mg, 2,262 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)thiazol-2-karboksylat (502 mg, 1,131 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, vann ble tilsatt dråpevis, pH ble justert til 7, og blandingen ble fordampet. DCM og noen dråper metanol ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M Na₂CO₃ og med vann. Utbytte 58,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

Eksempel 153.

(S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0332] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-brom-1,3-thiazol-4-karboksylsyre (0,6 g, 2,88 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,627 g, 2,403 mmol). Produktet ble trituret med dietyleter. Utbytte 65,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 4,23 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 8,07 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,64 (d, 1H).

Eksempel 154.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)thiazol-4-karboksamid

[0333] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(metylamino)thiazol-4-karboksylsyre (0,34 g, 2,149 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,467 g, 1,791 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 9,08 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 2,85 (d, 3H), 4,30-4,42 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95-7,96 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H).

Eksempel 155.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0334] (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-amino-1,3-oksazol-4-karboksylsyre (0,196 g, 1,527 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,437 g, 1,272 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 29,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H).

Eksempel 156.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0335] (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-Aminothiiazol-4-karboksylsyre (0,504 g 3,49 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,8 g, 2,91 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 16,65 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Eksempel 157.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)thiazol-4-karboksamid

[0336] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(piperidin-4-yl)thiazol-4-karboksamid (80 mg, 0,176 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. Tørr pyridin ble tilsatt sammen med metansulfonylchlorid (20,14 mg, 0,176 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Reaksjonen ble stanset ved å tilsette vann. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket med Na₂CO₃ og vann. Produktet ble trituret med dietyleter. Utbytte 35,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,29 (d, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,81 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,01 (s, 1H).

Eksempel 158.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-metoksyetylaminotiazol-4-karboksamid**

[0337] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid (0,2 g, 0,444 mmol) og tørr pyridin ble tilsatt i en mikrobølgeflakong under nitrogenatmosfære. 2-metoksyetylamin (0,193 ml, 2,219 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet med mikrobølger ved 120 °C i 10 t. Etterpå ble totalt 0,232 ml 2-metoksyetylamin tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i ytterligere 10 t. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 47,8 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,39 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H).

Eksempel 159.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid**

[0338] Tittelforbindelsen ble preparert som beskrevet i eksempel 34(d), med start fra 1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (47,5 mg, 0,251 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (70 mg, 0,251 mmol). Presipitatet som ble dannet i løpet av reaksjonen, ble filtrert ut av reaksjonsblandingen, ble vasket med 2 x 5 ml vann og tørket med vakuum ved 40 °C. Utbytte 73,7 %. ¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 4,31-4,42 (m, 2H), 4,43-4,54 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,79-8,01 (m, 5H), 8,39 (d, 1H), 8,66-8,73 (m, 2H), 8,77 (d, 1H).

Eksempel 160.**(S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid**

[0339] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-brom-1,3-tiazol-4-karboksylsyre (0,909 g, 4,37 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (1 g, 3,64 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 45,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,61 (s,

3H), 4,29 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

Eksempel 161.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksamid

a) Etyl-2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksylat

[0340] 2-Klorometyl-thiazol-4-karboksylsyre-etylester (500 mg, 2,431 mmol) og kaliumkarbonat (504 mg, 3,65 mmol) ble løst i tørr DMF. Dimetylaminhydroklorid (218 mg, 2,67 mmol) i tørr DMF ble sakte tilsatt til reaksjonsblandingen og rørt ved RT over tre netter. DCM ble tilsatt, og blandingen ble vasket med konsentrert NaHCO₃ og vann. Organisk fase ble fordampet til tørrhet, og produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 34,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H), 2,49 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 4,43 (q, 2H), 8,20 (s, 1H).

b) 2-((Dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksylsyre

[0341] Etyl-2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksylat (147 mg, 0,686 mmol) ble løst i THF/metanol-blanding (9:1), og 1 M litiumhydroksid (1,372 ml, 1,372 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 3 t, pH ble justert til 2, og blandingen ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et råprodukt. m/z [186,2+1].

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksamid

[0342] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,149 g, 0,573 mmol) og 2-((dimetylamino)metyl)thiazol-4-karboksylsyre (128 mg, 0,687 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 0,814 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,37 (s, 6H), 3,76 (d, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H).

Eksempel 162.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksamid

a) Etyl-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksylat

[0343] Etyl-2-(4-piperidino)-1,3-oksazol-4-karboksylat (500 mg, 2,230 mmol) og trietylamin (0,466 ml, 3,34 mmol) ble løst i tørr DCM og avkjølt til 0 °C. Metansulfonylklorid (0,190 ml, 2,453 mmol) ble sakte tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. En liten mengde vann ble forsiktig tilsatt, og organisk fase ble vasket med 1 M Na₂CO₃ og vann. Organisk fase ble tørket og fordampet for å gi tittelforbindelsen 89 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,38 (t, 3H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,88-3,07 (m, 3H), 3,72-3,82 (m, 2H), 4,39 (q, 2H), 8,17 (s, 1H).

b) 2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksylsyre

[0344] Etyl-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksylat (590 mg, 1,951 mmol) ble løst i THF/metanol-blanding (9:1), og 1 M litiumhydroksid (3,90 ml, 3,90 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t, fortynnet med vann, og pH ble justert til 1,5. Blandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetatfaser ble kombinert og fordampet for å gi tittelforbindelsen (74,7 %). ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,68-1,81 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 5H), 2,99-3,10 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 13,02 (bs, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksamid

[0345] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)oksazol-4-karboksylsyre (0,4 g, 01,458 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,317 g, 01,215 mmol). Produktet ble rensset ved å ekstrahere det fra DCM med 0,1 M HCl, 1 M Na₂CO₃, vann og saltlake. Utbytte 87 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,89 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H).

Eksempel 163.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(2-fluoretyl)-2-

metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0346] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (130 mg, 0,269 mmol) ble suspendert i THF (5 ml).

Cesiumkarbonat (123 mg, 0,376 mmol) og 1-jod-2-fluoretan (0,066 ml, 0,807 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble rørt over natten ved RT. Neste dag ble 0,2 ml 1-jod-2-fluoretan tilsatt, og blandingen ble latt reagere over helgen. 1 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble fordampet. Produktet ble renset med LC/MS-trigger. Utbytte 27,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 4,59-4,74 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H).

Eksempel 164.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)tiazol-4-karboksamid****a) (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoyl)tiazol-2-karboksylat**

[0347] (S)-etyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoyl)tiazol-2-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (400 mg, 1,165 mmol) og 2,4-tiazoldikarboksylsyre, 2-etylestere 234 mg, 1,165 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 16,1 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,31 (d, 3H), 1,44 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,31-4,46 (m, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,80 (bd, 1H), 8,34 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)tiazol-4-karboksamid

[0348] Natriumborhydrid (14,21 mg, 0,376 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble avkjølt til 0 °C. (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoyl)tiazol-2-karboksylat (86 mg, 0,188 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til 7, og blandingen ble fordampet. DCM og noen dråper metanol ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M Na₂CO₃ og med vann. Utbytte 89 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ

1,13 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,23 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 6,21 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

Eksempel 165.

(S)-N4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-N2,N2-dimetyltiazol-2,4-dikarboksamid

[0349] (S)-N4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-N2,N2-dimetyltiazol-2,4-dikarboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)tiazol-2-karboksytsyre (0,2 g, 0,428 mmol) og dimetylaminhydroklorid (0,029 g, 0,357 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 23,42 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

Eksempel 166.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(dimetylamino)tiazol-4-karboksamid

[0350] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid (0,247 g, 0,531 mmol) ble tilsatt i et mikrobølgeprøverør med tørr pyridin. Blandingen ble boblet med nitrogen, og dimetylamin 2 M i THF (1,329 ml, 2,66 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet med mikrobølger ved 120 °C i 10 t. Råproduktet ble fordampet, fortynnet med DCM, vasket med 1 M Na₂CO₃ og vann. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 63,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 4,32 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,74 (d, 1H).

Eksempel 167.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(trifluormetyl)tiazol-4-karboksamid

a) 2-(Trifluormetyl)tiazol-4-karboksytsyre

[0351] Etyl-2-(trifluormetyl)tiazol-4-karboksylat (400 mg, 1,176 mmol) ble løst i

THF/metanol-blanding (9:1), og 1 M litiumhydroksid (3,55 ml, 3,55 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 time, pH ble justert til 2, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetatfaser ble kombinert, tørket og fordampet til tørrhet. Utbytte 93 %. m/z [197,1+1]

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(trifluormetyl)thiazol-4-karboksamid

[0352] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(trifluormetyl)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (376 mg, 1,370 mmol) og 2-(trifluormetyl)thiazol-4-karboksytsyre (324 mg, 1,644 mmol). Produktet ble triturerert med DCM og heptan. Utbytte 13,35 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,33 (s, 1H).

Eksempel 168.

1-(4-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoyl)thiazol-2-yl)etylacetat

[0353] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid (0,1 g, 0,233 mmol) og DMAP (2,87 mg, 0,023 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. Pyridin ble tilsatt, blandingen avkjølt til 0 °C, og eddiksyreanhydrid (0,023 ml, 0,244 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingene ble sakte oppvarmet til RT og rørt. Etter 2,5 t ble blandingen fordampet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 80 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 1,59 (dd, 3H), 2,15 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,03-6,11 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,77-7,88 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

Eksempel 169.

(S)-2-((1H-imidazol-1-yl)metyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

a) 2-(Klormetyl)oksazol-4-karboksytsyre

[0354] Metyl-2-(klormetyl)-1,3-oksazol-4-karboksylat (1,0 g, 5,70 mmol) ble løst i

THF/metanol-blanding (9: 1), og 1 M litiumhydroksid (11,39 ml, 11,39 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t, fortynnet med vann, og pH ble justert til 2. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetatfaser ble kombinert, tørket og fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen (94 %). ¹H-NMR (400 MHz; DMSO₃): δ 4,93 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 13,20 (bs, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(klormetyl)oksazol-4-karboksamid

[0355] 2-(klormetyl)oksazol-4-karboksylsyre (400 mg, 2,476 mmol) og 1,3-DCC (5110 mg, 2,476 mmol) ble løst i tørr DCM og rørt i 30 min. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (646 mg, 2,476 mmol) i tørr DCM ble tillagt til reaksjonsblandingen og rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket to ganger med vann. Organisk fase ble fordampet til tørrhet, og produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 36,9 %. m/z [404,3 + 1].

c) S)-2-((1H-imidazol-1-yl)metyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0356] Natriumhydrid (11,87 mg, 0,297 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. Flasken ble avkjølt til 0° C, og DMF ble tilsatt gjennom et septum. Imidazol (13,47 mg, 0,198 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 60 min i RT. Blandingen ble igjen avkjølt til 0 °C, og (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(klormetyl)oksazol-4-karboksamid (80 mg, 0,198 mmol) i DMF ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten i RT. DMF ble fordampet, og det resulterende råproduktet ble løst i DCM, vasket med saltlake og fordampet. Produktet ble triturert med dietyler og renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 8,23 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3 H), 4,29 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (s, 1H).

Eksempel 170.

(S)-N4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-N2,N2-dimetyltiazol-2,4-dikarboksamid

[0357] (S)-N4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-N2,N2-dimetyltiazol-2,4-dikarboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoyltiazol-2-karboksylsyre (0,2 g, 0,340 mmol) og dimetylaminhydroklorid (0,023 g,

0,283 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi og trituret med dietyler. Utbytte 4,18 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,23 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Eksempel 171.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-hydroksypropan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

a) (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat

[0358] (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (540 mg, 2,071 mmol) og 2,4-tiazoldikarboksylysyre, 2-etylester (500 mg, 2,485 mmol). Utbytte 82 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO₃): δ 1,18 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,39-4,57 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,61 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-hydroksypropan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0359] (S)-etyl-4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)tiazol-2-karboksylat (0,755g, 1,701 mmol) ble løst i tørr THF under nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til -78 °C med aceton-tørris-bad. Metylmagnesiumbromid, 3 M løsning i Et₂O (1,134 ml, 3,40 mmol), ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i RT. Etter at reaksjonen var ferdig, ble mettet ammoniumklorid, vann og DCM tilsatt. Den organiske fasen ble vasket med vann. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 4,24 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,28 (d, 3H), 1,65 (d, 6H), 3,00 (s, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

Eksempel 172.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-oksazol-4-karboksamid

[0360] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4-oksazolkarboksylsyre (0,2 g, 1,769 mmol) og (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,532 g, 1,474 mmol). Produktet ble tritureert med dietyleter. Utbytte 29,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,02 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,39 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Eksempel 173.

(S)-(4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-yl)metyl 2-(dimetylamino)acetat

[0361] (S)-(4-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-yl)metyl-2-(dimetylamino)acetat ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra N,N-dimetylglysin (0,062 g, 0,597 mmol) og (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(hydroksymetyl)thiazol-4-karboksamid (0,2 g, 0,498 mmol). Produktet ble tritureert med dietyleter og renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 39,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,39 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 4,31 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,43 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (s, 1H).

Eksempel 174.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-karboksamid

a) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)thiazol-4-karboksamid

[0362] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (300 mg, 0,666 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-borsyre-pinakolester (222 mg, 0,799 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (23 mg, 0,020 mmol), THF og 2 M Na₂CO₃-løsning ble tilsatt i en mikrobølgeflaske og oppvarmet i mikrobølge ved 120 °C i 2 t. 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-borsyre-pinakolester (37 mg) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (8 mg) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 120 °C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket to ganger med Na₂CO₃-løsning. Organisk fase ble tørket og fordampet til tørrhet. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 3,7 %. m/z [522,0 + 1].

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)tiazol-4-karboksamid

[0363] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)tiazol-4-karboksamid (13 mg, 0,025 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. 10 % HCl/EtOH (0,028 ml, 0,062 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i RT i 3 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med 1 M Na₂CO₃. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og fordampet. Utbytte 94 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,30 (d, 3H), 4,38 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (s, 1H).

Eksempel 175.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

a) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0364] I en flaske som inneholdt 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksytsyre (0,148 g, 0,350 mmol) og vannfri HOBt (0,047 g; 0,350 mmol) ble det tilsatt diklormetan (2 ml), DIPEA (0,122 ml; 0,700 mmol) og EDCI (0,067 g; 0,350 mmol) og rørt i 10 min ved RT. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,100 g, 0,269 mmol) løst i 2 ml diklormetan ble tilsatt, og den resulterende blandingen rørt over natten. Neste dag ble temperaturen økt til 50 °C, og mer EDCI (0,067 g; 0,350 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble tillatt å reagere med røring i 4 t. DCM ble tilsatt, og det organiske laget ble ekstrahert med 1 M Na₂CO₃ og vann. Det organiske laget ble deretter fordampet, og residuet ble rensset ved hurtigkromatografi. LC-MS: [M+1] = 684,133.

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0365] I en flaske som inneholdt (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid (0,073 g, 0,107 mmol), ble det tilsatt en blanding som inneholdt THF (9 ml), metansyre (2,459 ml, 53,4 mmol) og vann (0,1 ml). Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 24 t. Løsemidlene ble fordampet. Acetonitril (15 ml) ble tilsatt og fordampet. Dette ble gjentatt 3 ganger til.

Produktet ble rensset med LC/MS-trigger. Utbytte 46,3 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,21 (d, 3H), 4,32-4,40 (m, 2H), 4,42-4,54 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,81-7,92 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 9,43 (d, 1H), 12,69 (s, 1H).

Eksempel 176.

N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)tiazol-4-karboksamid

a) (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril

[0366] (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 99 med start fra 2-klor-3-metyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (2,0 g, 9,19 mmol) og (R)-tert-butyl-1-hydroksybutan-2-yl-karbamat (3,48 g, 18,38 mmol). Utbytte 56,5 %. m/z [288,8 + 1].

b) (R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0367] (R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (R)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (489 mg, 1,355 mmol) og 2-acetylthiazol-4-karboksytsyre (278 mg, 1,626 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 11,4 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,36-4,52 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

c) N-((R)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)tiazol-4-karboksamid

[0368] Natriumborhydrid (7,19 mg, 0,190 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (R)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)tiazol-4-karboksamid (42 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til ca. 3, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO_3 , vann og tørket. Utbytte 74,2 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,03 (m, 3H), 1,56-1,59 (m, 3H), 2,54 & 2,55 (2 x bred s, 3H), 4,34-4,46 (m, 3H), 5,07 (dd, 1H), 6,41-6,43 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,80-7,89 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

Eksempel 177.**N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid****a) 5-Acetylisoksazol-3-karboksylsyre**

[0369] Etyl-5-acetylisoksazol-3-karboksylat (300 mg, 1,638 mmol) ble løst i THF/metanol-blanding (9:1), og 1 M litiumhydroksid (3,28 ml, 3,28 mmol) ble sakte tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 40 min, fortynnet med vann, og pH ble justert til 3. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetatfaser ble kombinert, vasket med saltlake, tørket og fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen (29,9 %). m/z [155,1 +1].

b) (S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-isoksazol-3-karboksamid

[0370] (S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (106 mg, 0,408 mmol) og 5-acetylisoksazol-3-karboksylsyre (76 mg, 0,490 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. Utbytte 24,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,63 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,67-7,77 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).

c) N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0371] Natriumborhydrid (6,41 mg, 0,169 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-karboksamid (33,7 mg, 0,085 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til ca. 3, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Utbytte 96 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,57-1,65 (m, 3H) 3,75-3,84 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,03 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,65-7,69 (2 x s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H).

Eksempel 178.

(S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0372] (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-acetyloksazol-4-karboksylsyre (372 mg, 2,400 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (549 mg, 2,000 mmol). Produktet ble trituret med dietyleter og rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 12,47 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

Eksempel 179.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-pikolinamid

[0373] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)pikolinamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra pikolinsyre (0,227 g, 1,841 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,4 g, 1,534 mmol). Utbytte 73,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,86 (d, 1H).

Eksempel 180.

N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

a) (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)oksazol-4-karboksamid

[0374] (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (521 mg, 2,00 mmol) og 2-acetyloksazol-4-karboksylsyre (372 mg, 2,40 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 36,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,62 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,75-3,98 (m, 2H), 4,59-4,71 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,71 (d, 1H),

7,86 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

b) N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

[0375] Natriumborhydrid (0,051 mg, 1,352 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)oksazol-4-karboksamid (0,269 g, 0,676 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til under 7, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Utbytte 84 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,58 (d, 3H), 1,61 (d, 3H), 2,40 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Eksempel 181.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

[0376] Natriumborhydrid (0,037 mg, 0,971 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid (0,2 g, 0,486 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakt oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til under 7, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 55,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 1,59 (d, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 8,14 (s, 1H).

Eksempel 182.

(S)-2-(3-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)isoksazol-5-yl)propan-2-ylacetat

[0377] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (97 mg, 0,234 mmol) og DMAP (2,89 mg, 0,023 mmol) ble løst i pyridin under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C, eddiksyreanhydrid (25,1 mg, 0,246 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen rørt i 2 t i RT.

Blandingen ble igjen avkjølt til 0 °C, og 10 µl eddiksyreanhydrid ble tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble rørt i RT over natten, og deretter ble løsemiddelet fordampet.

Utbytte 99 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 1,80 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Eksempel 183.

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0378] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-acetylisoksazol-3-karboksytsyre (0,200 g, 1,292 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,3 g, 1,076 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. Utbytte 16,09 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H).

Eksempel 184.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0379] Natriumborhydrid (0,012 mg, 0,308 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (0,064 g, 0,154 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til under 7, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Utbytte 81 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, 3H), 1,40 (dd, 3H), 4,32 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

Eksempel 185.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)oksazol-4-karboksamid

a) 2-Bromoksazol-4-karboksylysyre

[0380] Etyl-2-brom-1,3-oksazol-4-karboksylat (2,5 g, 11,36 mmol) ble løst i THF/metanol-blanding (9:1), og 1 M litiumhydroksid (22,73 ml, 22,73 mmol) ble sakte tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t, fortynnet med vann, og pH ble justert til 2.

Dannet presipitat ble filtrert og tørket for å gi tittelforbindelsen (1,1 g). Filtratet ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Etylacetatfaser ble kombinert, tørket og fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen 0,85 g. Totalt utbytte 88 %. m/z [192,0 + 1]

b) (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-2-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0381] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (741 mg, 2,82 mmol) og 2-bromoksazol-4-karboksylysyre (850 mg, 3,41 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 12,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,20 (d, 3H), 4,18-4,47 (m, 2H), 4,51-4,65 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,92-7,99 (m, 3H), 8,21 (s, 1H).

c) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)oksazol-4-karboksamid

[0382] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid (153 mg, 0,352 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronsyre-pinakolester (490 mg, 1,760 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (4,07 mg, 3,52 μmol), THF og 2 M Na₂CO₃-løsning ble tilsatt i en mikrobølgeflaske og oppvarmet ved 100 °C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket to ganger med NaHCO₃-løsning. Organisk fase ble tørket og fordampet til tørrhet. Produktet ble renset to ganger ved hurtigkromatografi. Utbytte 31,4 %. m/z [506,0 + 1].

d) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)oksazol-4-karboksamid

[0383] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)oksazol-4-karboksamid (56 mg, 0,111 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. 10 % HCl/EtOH (0,126 ml, 0,277 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt i RT i 2 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat

og vasket med 1 M Na₂CO₃. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og fordampet.

Produktet ble triturerert med henholdsvis acetonitril og THF. Utbytte 29,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

Eksempel 186.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid

[0384] Natriumborhydrid (0,056 mg, 1,477 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (0,316 g, 0,738 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakt oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, noen dråper vann ble tilsatt, pH ble justert til under 7, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Utbytte 68,1 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 1,40 (dd, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,24 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H).

Eksempel 187.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1-(3-isopropyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0385] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1-(3-isopropyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-isopropyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,284 g, 1,841 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,4 g, 1,534 mmol). Utbytte 1,883 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (dd, 6H), 1,27 (d, 3H), 1,32 (dd, 6H), 2,94 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Eksempel 188.

3-Acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-hydroksypropyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0386] 3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-hydroksypropyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (84 mg, 0,542 mmol) og 4-(1-(1-amino-3-hydroksypropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (125 mg, 0,452 mmol). Produktet ble trituret med henholdsvis dietyler og acetonitril. Utbytte 6,49 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 2,51 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).

Eksempel 189.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-metoksyetylamin)tiazol-4-karboksamid

[0387] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid (0,2 g, 0,430 mmol) ble tilsatt i en mikrobølgeflakong med tørr pyridin som løsemiddel under nitrogenatmosfære. 2-metoksyetylamin (0,187 ml, 2,152 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet med mikrobølger ved 120 °C. Neste dag ble det tilsatt totalt 0,187 ml 2-metoksyetylamin, og reaksjonsblanding ble oppvarmet i ytterligere 3 t. Reaksjonsblanding ble fordampet, og råproduktet løst i DCM, vasket med Na₂CO₃, vann og saltlake. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 38,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,25 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,47-4,56 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H).

Eksempel 190.

N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

a) (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)oksazol-4-karboksamid

[0388] (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra ((S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (549 mg, 2,00 mmol) og 2-acetyloksazol-4-karboksylsyre (372 mg, 2,40 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 33,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,63 (d, 3H), 2,58 (d,

3H), 2,60 (s, 3H), 3,78-3,98 (m, 2H), 4,60-4,71 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,44-7,62 (m, 4H), 8,31 (s, 1H).

b) N-((S)-2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

[0389] Natriumborhydrid (0,055 mg, 1,462 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-2-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metyl-phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)oksazol-4-karboksamid (0,301 g, 0,731 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til 6, og blandingen ble fordampet. 5 % metanol/DCM ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃ og med vann. Blandingen ble tørket og fordampet. Utbytte 94 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,57 (d, 3H), 1,61 (d, 3H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,87-4,96 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 8,14 (s, 1H).

Eksempel 191.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-metoksyetylamino)oksazol-4-karboksamid

a) (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0390] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra ((S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metyl-benzonitril (742 mg, 2,70 mmol) og 2-bromoksazol-4-karboksylsyre (492 mg, 2,56 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 6,2 %. m/z [448,7+1].

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-metoksyetylamino)oksazol-4-karboksamid

[0391] (S)-2-brom-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid (0,180 g, 0,401 mmol) ble tilsatt i en mikrobølgeflakong med tørr pyridin som løsemiddel. Blandingen ble boblet med nitrogen. 2-metoksyetylamin (0,129 ml, 2,407 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet med mikrobølger ved 120 °C i 2 t. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 15,65 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃):

δ 1,24 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 5,07 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,67 (s, 1H).

Eksempel 192.

(R)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)isoksazol-3-karboksamid

[0392] (R)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-acetylisoksazol-3-karboksylsyre (0,314 g, 2,025 mmol) og (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,44 g, 1,688 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 19,16 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,63 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).

Eksempel 193.

(S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0393] (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-acetyltiazol-4-karboksylsyre (0,680 g, 3,49 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (0,8 g, 2,91 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 30,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,30 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Eksempel 194.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0394] (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-amino-1,3-oksazol-4-karboksylsyre (343 mg, 2,68 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminobutyl)-1H-

pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (613 mg, 2,231 mmol). Produktet ble trituret med dietyler. Utbytte 4,32 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 0,90 (t, 3H), 1,42-1,67 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,19-4,42 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,85-8,07 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 14,14 (s, 1H).

Eksempel 195.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-((2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)metyl)oksazol-4-karboksamid

[0395] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(klormetyl)oksazol-4-karboksamid (0,132 g, 0,327 mmol) og kaliumkarbonat (0,068 g, 0,490 mmol) ble løst i tørr DMF under nitrogenatmosfære. Suksinimid (0,036 g, 0,359 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i RT i 4,5 t. DCM ble tilsatt, og den organiske fasen ble vasket med vann. Produktet ble trituret med dietyler, DCM og til slutt ved hurtigkromatografi. Utbytte 16,92 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 2,83 (s, 4H), 4,29 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H).

Eksempel 196.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

a) (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0396] (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-oksazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (600 mg, 2,301 mmol) og 2-acetyloksazol-4-karboksylsyre (428 mg, 2,76 mmol). Produktet ble rensed ved hurtigkromatografi. Utbytte 11,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

b) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)oksazol-4-karboksamid

[0397] Natriumborhydrid (0,019 mg, 0,498 mmol) ble tilsatt i en flaske, og atmosfæren ble erstattet med nitrogen. Tørr etanol ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)oksazol-4-karboksamid (0,099 g, 0,249 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til RT mens den ble rørt over natten. Råproduktet ble avkjølt til 0 °C, pH ble justert til 6, og blandingen ble fordampet. 5 % DCM/MeOH ble tilsatt, og råproduktet ble vasket med 1 M NaHCO₃, vann og tørket. Utbytte 89 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 1,63 (d, 3H), 2,51 (s, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 5,00 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,95-7,96 (m, 1H), 8,15 (s, 1H).

Eksempel 197.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-((2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)metyl)isoksazol-3-karboksamid

a) (S)-5-(brommetyl)-N-(1-(3-(3'-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0398] 5-(Brommetyl)isoksazol-3-karboksytsyre (1,027 g, 4,99 mmol) og DCC (1,029 g, 4,99 mmol) ble løst i tørr DCM under nitrogenatmosfære, og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1,0 g, 3,84 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt over natten ved RT, og et presipitat ble filtrert. Filtratet ble vasket med vann, tørket og fordampet til tørrhet. Fordampningsresiduet ble renset ved hurtigkromatografi for å gi tittelforbindelsen. Utbytte 83 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,17 (d, 3 H), 4,32 (d, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H)

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-((2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)metyl)isoksazol-3-karboksamid

[0399] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-((2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)metyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 195 med start fra (S)-5-(brommetyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (262 mg, 0,584 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 89 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 2,57 (s, 4H), 4,28-4,43 (m, 2H), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,63 (s vai d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 198.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)thiazol-4-karboksamid

[0400] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(metylamino)thiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (300 mg, 1,092 mmol) og 2-(metylamino)thiazol-4-karboksytsyre-hydroklorid (314 mg, 1,613 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 4,86 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 4,28-4,43 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 1H), 5,04-5,12 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,67 (m, 1H).

Eksempel 199.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0401] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (200 mg, 0,690 mmol) og 5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksytsyre-hydroklorid (206 mg, 0,828 mmol). Produktet ble rensset ved reversfase-hurtigkromatografi. Utbytte 16,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 2,47-2,56 (m, 4H), 3,65-3,71 (m, 4H), 3,75 (d, 2H), 4,28-4,44 (m, 2H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H).

Eksempel 200.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0402] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (300 mg, 1,092 mmol) og 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (207 mg, 1,638 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 38,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,30-4,43 (m, 2H),

4,49-4,61 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,60 (d, 1H).

Eksempel 201.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-isopropylisoksazol-3-karboksamid

[0403] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-isopropylisoksazol-3-karboksamid karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (150 mg, 0,575 mmol) og 5-isopropylisoksazol-3-karboksylsyre (98mg, 0,633 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi og trituret med metanol. Utbytte 7,86 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 3,06-3,19 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,52-4,64 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H).

Eksempel 202.

(S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-karboksamid

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril

[0404] 2-klor-6-fluor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (5,0 g, 22,56 mmol), N-t-BOC-(R)-1-amino-2-propanol (7,91 g, 45,1 mmol) og trifenylfosfin (11,84 g, 45,1 mmol) ble løst i tørt etylacetat under nitrogenatmosfære og rørt. DIAD (9,12 g, 45,1 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsflasken ble avkjølt ved hjelp av isbad. Reaksjonen ble rørt ved RT over natten. Vann og konsentrert HCl (18,53 ml, 226 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og reaksjonen ble rørt ved RT over natten. Vann og DCM ble tilsatt til reaksjonsblandingen, rørt, og vannfase ble separert. Organisk fase ble ekstrahert to ganger med vann, og vannfasene ble kombinert. Den kombinerte vannfasen ble vasket to ganger med DCM, og vannets pH ble justert til $\square$ 12 ved å tilsette NaOH. Vannfase ble ekstrahert to ganger med DCM, og kombinert DCM-fase ble vasket to ganger med vann. Organisk fase ble fordampet til tørrhet, og produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 31,8 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,42 (d, 3H), 2,80-3,00 (m, 2H), 4,27-4,38 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,84-7,95 (m, 2H), 8,00 (m, 1H).

b) (S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-karboksamid

[0405] (S)-5-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluor-benzonitril (500 mg, 1,794 mmol) og 5-acetylisoksazol-3-karboksytsyre (417 mg, 2,69 mmol). Produktet ble renset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 19,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,51 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,56-3,77 (m, 2H), 4,65-4,77 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,03 (t, 1H).

Eksempel 203.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(5-metylfuran-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0406] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(5-metylfuran-2-yl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (150 mg, 0,575 mmol) og 5-(5-metyl-furan-2-yl)-isoksazol-3-karboksytsyre (111 mg, 0,575 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 41,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,28 (d, 3H), 2,38 (dd, 3H), 4,27-4,45 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,91 (td, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Eksempel 204.

(S)-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-metyl-1 H-imidazol-4-karboksamid

[0407] (S)-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (1,0 g, 3,59 mmol) og 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (0,498 g, 3,95 mmol). Produktet ble renset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 8,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,45 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,50-3,74 (m, 2H), 4,62-4,77 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,88-8,04 (m, 4H), 12,11 (s, 1H).

Eksempel 205.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-karboksamid

[0408] 1H-Pyrazol-4-karbotiosyre-amid (300 mg, 2,359 mmol) og 3-brom-2-oksopropionsyre (433 mg, 2,60 mmol) ble løst i tørr THF under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 3 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT og fordampet til tørrhet. (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (300 mg, 1,151 mmol) og DCM ble tilsatt til reagensflasken, og tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi og tritureret med metanol. Utbytte 13,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 4,31-4,54 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,00 (bs, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (bs, 1H), 13,38 (s, 1H).

Eksempel 206.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)tiazol-4-karboksamid

[0409] 1H-Pyrazol-4-karbotiosyre-amid (1,0 g, 7,86 mmol) og 3-brom-2-oksopropionsyre (1,44 g, 8,65 mmol) ble løst i tørr THF under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 4,5 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT og fordampet til tørrhet. (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (1,367 g, 5,24 mmol) og DCM ble tilsatt til reagensflasken, og tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi og tritureret med acetonitril. Utbytte 37,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,11 (d, 3H), 4,25-4,48 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,33 (bs, 1H), 13,31 (bs, 1H).

Eksempel 207.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0410] Natriumborhydrid (8,21 mg, 0,217 mmol) ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære. Tørr etanol ble tilsatt, og blandingen ble rørt. (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (45 mg, 0,108 mmol) i tørr etanol ble sakte tilsatt, og blandingen ble rørt ved RT i 2,5 t. Reaksjonsblandingens pH ble justert til $\square 2$ ved å tilsette 1 M HCl, og blandingen ble fordampet til tørrhet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 57,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,13 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 4,22-4,51 (m, 3H), 4,73-4,85 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,09 (d, 1H),

13,00 (s, 1H)

Eksempel 208.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-metoksyisoksazol-5-karboksamid

[0411] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-metoksyisoksazol-5-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (350 mg, 1,342 mmol) og 3-metoksy-isoksazol-5-karboksytsyre (250 mg, 1,745 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 66,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,28 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,26-4,42 (m, 2H), 4,49-4,60 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H).

Eksempel 209.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(hydroksymetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0412] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(hydroksymetyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (200 mg, 0,675 mmol) og 5-(hydroksymetyl)isoksazol-3-karboksytsyre (126 mg, 0,878 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase) og trituret med dietyleter. Utbytte 1,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 4,28-4,43 (m, 2H), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Eksempel 210.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

a) (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril

[0413] (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 202 med start fra 2-klor-6-fluor-4-(1H-pyrazol-3-

yl)benzonitril (5,0 g, 22,56 mmol) og (R)-tert-butyl-(1-hydroksypropan-2-yl)karbammat (7,91 g, 45,1 mmol). Produktet ble fordampet til tørrhet. Utbytte 70,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 0,96 (d, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,99 (m, 1H).

b) (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0414] (R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluor-benzonitril (1,0 g, 3,59 mmol) og 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (0,50 g, 3,95 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 10,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,07 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,22-4,50 (m, 3H), 7,02 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 12,11 (bs, 1H).

Eksempel 211.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-karboksamid

[0415] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,652 mmol) og 5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-karboksytsyre (100 mg, 0,782 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 3,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,28 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30-4,44 (m, 2H), 4,53-4,64 (m, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H).

Eksempel 212.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-etoksyetyl)tiazol-4-karboksamid

a) 2-(1-etoksyetyl)tiazol-4-karboksytsyre

[0416] Kaliumhydroksid (0,277 g, 4,93 mmol) og etanol ble tilsatt til en flaske og rørt. 2-Brompropionamid (0,5 g, 3,29 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt over

natten. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble fordampet til tørrhet. 2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessons reagens) (0,665 g, 1,643 mmol) og THF ble tilsatt til fordampningsresiduet, og blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 2 t.

Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet. 3-Brompyrodruesyre (0,604 g, 3,62 mmol) og THF ble tilsatt til fordampningsresiduet, og blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 3 t.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT og fordampet til tørrhet. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 102 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,16 (t, 3H), 1,46 (d, 3H), 3,79-3,86 (m, 2H), 4,78 (q, 1H), 8,42 (s, 1H).

b) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-etoksyetyl)tiazol-4-karboksamid

[0417] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-etoksyetyl)tiazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (350mg, 1,342 mmol) og 2-(1-etoksyetyl)tiazol-4-karboksylysyre (661 mg, 3,28 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi (revers fase). Utbytte 31,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,19-1,24 (m, 3H), 1,26 (dd, 3H), 1,51 (t, 3H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 4,33-4,46 (m, 2H), 4,52-4,62 (m, 1H), 4,72-4,79 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

Eksempel 213.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(metylsulfonamidmetyl)isoksazol-3-karboksamid

a) (S)-5-(aminometyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0418] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(metylsulfonamidmetyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (300 mg, 1,151 mmol) og 5-(((tert-butoksykarbonyl)amino)metyl)-isoksazol-3-karboksylysyre (362 mg, 1,496 mmol). Reaksjonsblandingen ble vasket to ganger med vann, tørket og fordampet til tørrhet. 10 % HCl/etanol-løsning (5,2 ml) ble tilsatt til dette fordampningsresiduet, og blandingen ble rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fordampet, DCM og vann ble tilsatt, og vannfasens pH ble justert til 7 ved å tilsette 5 % NaHCO₃. Organisk fase ble separert, vasket med vann og fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 14,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 3,93 (d, 2H), 4,28-4,43 (m,

2H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(metylsulfonamidmetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0419] (S)-5-(aminometyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (25 mg, 0,065 mmol) og DCM ble tilsatt til en flaske og rørt under nitrogenatmosfære. Metansulfonylchlorid (9,05 µl, 0,065 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 1 t. Metansulfonylchlorid (6 µl) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Metansulfonylchlorid (16 µl) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet, og produktet ble trituret med acetonitril. Utbytte 8,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,16 (d, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,26-4,53 (m, 5 H), 6,64 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,81 (d, 1H)

Eksempel 214.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0420] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (200 mg, 0,69 mmol) og 5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)isoksazol-3-karboksylsyre (173 mg, 0,898 mmol). Produktet ble rensset ved trituret med acetonitril og metanol. Utbytte 28,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 4,43-4,57 (m, 1H), 6,91 (d, 1 H), 6,96 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,94 (d, 1H).

Eksempel 215.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksysyklopentyl)isoksazol-3-karboksamid

[0421] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksysyklopentyl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (200 mg, 0,69 mmol) og 5-(1-hydroksysyklopentyl)isoksazol-3-karboksylsyre (173 mg,

0,878 mmol). Produktet ble renset to ganger ved hurtigkromatografi (normal fase og revers fase). Utbytte 23,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 1,75-2,12 (m, 8H), 4,28-4,44 (m, 2H), 4,52-4,64 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H).

Eksempel 216.

(S)-5-tert-butyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0422] (S)-5-tert-butyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,69 mmol) og 5-tert-butylisoksazol-3-karboksylsyre (132 mg, 0,782 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi (revers fase). Utbytte 53,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 4,26-4,45 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H).

Eksempel 217.

(S)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0423] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (1,4 g, 5,90 mmol), (R)-tert-butyl-2-hydroksypropylkarbammat (1,03 g, 5,90 mmol), trifenyfosfin (2,32 g, 8,85 mmol) og di-tert-butylazodikarboksyilat (2,04 g, 8,85 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c). Utbytte 0,429 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,52 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,33 (m, 1H).

b) (S)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0424] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (429 mg, 1,45 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (225 mg, 1,45 mmol), HOBt (236 mg, 1,75 mmol), DIPEA (0,305 mL, 1,75 mmol) og EDCI (335

mg, 1,75 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 483 mg av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,50 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 14,15 (bs, 1H).

Eksempel 218.

(R)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril

[0425] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra 4-(1H-pyrazol-5-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (1,32 g, 5,55 mmol), (S)-tert-butyl 2-hydroksypropylkarbamat (0,97 g, 5,55 mmol), trifenyfosfin (2,18 g, 8,33 mmol), di-tert-butylazodikarboksylat (1,92 g, 8,33 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c). Utbytte 0,381 g. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,52 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,33 (m, 1H).

b) (R)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0426] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)benzonitril (381 mg, 1,3 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (200 mg, 1,3 mmol), HOBt (210 mg, 1,55 mmol), DIPEA (0,271 mL, 1,55 mmol) og EDCI (298 mg, 1,55 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 410 mg av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,50 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 14,15 (bs, 1H).

Eksempel 219.

(S)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0427] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (380 mg, 1,45 mmol) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (229 mg, 1,48 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 249 mg. ^1H NMR (400

MHz; d₆-DMSO): δ 1,49 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,52 (bs, 1H), 14,18 (bs, 1H).

Eksempel 220.

N-((R)-2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0428] (R)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl) propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid fra eksempel 218 (0,1 g, 0,232 mmol) ble reagert med natriumborhydrid (0,018 g, 0,465 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 84. Utbytte av tittelforbindelsen 0,059 g. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,55 (d, 3H), 1,61 (d, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,03 (q, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,40 (bs, 1H).

Eksempel 221.

(R)-2-amino-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)tiazol-4-karboksamid

[0429] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (380 mg, 1,45 mmol), 2-aminotiazol-4-karboksylsyre (217 mg, 1,5 mmol), HOBt (235 mg, 1,74 mmol), DIPEA (0,303 mL, 1,74 mmol) og EDCI (333 mg, 1,74 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 92 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,60 (d, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,80 (m, 1H).

Eksempel 222.

(R)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(cyanmetyl)tiazol-4-karboksamid

a) 2-(cyanmetyl)tiazol-4-karboksylsyre

[0430] (Cyan)tioacetamid (2 g, 19,97 mmol) ble rørt i overskytende THF (40 mL) under nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til 0 °C, og løsningen av 3-brompyrrodruesyre (3,33 g, 19,97 mmol) løst i 5 mL THF ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble reflukset i 3 t.

Løsemiddelet ble fordampet, og råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (silika, eluent: 0-40 % DCM-10 % MeOH/DCM-blanding) og ga 1,615 g av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 4,20 (s, 2H), 8,33 (s, 1H).

b) (R)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(cyanmetyl)thiazol-4-karboksamid

[0431] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (380 mg, 1,45 mmol) og 2-(cyanmetyl)-thiazol-4-karboksylsyre (244 mg, 1,45 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 70 mg. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,47 (d, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,44 (m, 1H).

Eksempel 223.

N-((R)-1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0432] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (733 mg, 2,79 mmol) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (431 mg, 2,79 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 121 mg. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,49 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 14,16 (s, 1H).

b) N-((R)-1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0433] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (90 mg, 0,226 mmol) og natriumtetrahydroborat (17 mg, 0,452 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 84. Utbytte 41 mg. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,57 (d, 3H), 1,59 (d, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,06 (q, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (bs, 1H), 10,44 (s, 1H).

Eksempel 224.

(S)-3-acetyl-N-(1-(4-klor-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-klor-4-(4-klor-1H-pyrazol-5-yl)benzonitrilhydroklorid

[0434] 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (12,0 g, 41,7 mmol) ble løst i etansyre (20 ml), og natriumhypoklorittløsning (29,0 ml, 416 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Videre ble det igjen tilsatt etansyre (120 ml) og natriumhypoklorittløsning (14 ml), og blandingen ble rørt ved RT over natten. Presipitatet ble filtrert og vasket med vann og DCM. Presipitatet ble tørket i vakuum 40 °C over natten og ga 5,8 gram 2-klor-4-(4-klor-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril. Blandingen av 2-klor-4-(4-klor-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (5,8 g, 24,36 mmol) og 10 % HCl/etanol-løsning (167 ml, 365 mmol) ble rørt i 2 t ved RT, og presipitatet ble filtrert og vasket med vann. Presipitatet ble samlet opp med etanol og ga 4,0 g av råmaterialet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi og ga totalt 18 % av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8,05 (m, 2H), 8,16 (m, 2H).

b) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-4-klor-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril

[0435] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-klor-4-(4-klor-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (0,690 g, 2,9 mmol), (S)-tert-butyl-1-hydroksypropan-2-ylkarbammat (0,508 g, 2,9), trifenyfosfin (1,14 g, 4,35 mmol) og di-tert-butylazodikarboksyilat (1 g, 4,35 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c). Utbytte 0,518 g. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,16 (d, 3H), 1,32 (bs, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H).

c) (S)-3-acetyl-N-(1-(4-klor-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0436] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-4-klor-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (518 mg, 1,75 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (270 mg, 1,75 mmol), HOBt (285 mg, 2,1 mmol), DIPEA (0,367 mL, 2,1 mmol) og EDCI (404 mg, 2,1 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 382 mg av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,12 (s, 1H).

Eksempel 225.

(S)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-

pyrazol-5-karboksamid

a) Etyl-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

[0437] Natrium (0,2 g, 13,69 mmol) ble løst fullstendig i 12 mL etanol under nitrogenatmosfære. Til denne løsningen ble det tilsatt 3-acetylpyridin (1,499 ml, 13,69 mmol) fulgt av dietyloksalat (1,859 ml, 13,69 mmol) ved RT med konstant røring. Blandingen ble deretter oppvarmet til 75 °C i 3 t. Blandingen ble så avkjølt til RT, og en løsning av hydrazinhydroklorid (0,938 g, 13,69 mmol) i vann (2 ml) ble tilsatt. Videre ble løsningen igjen oppvarmet til 75 °C i 3 t. Etter at reaksjonen var ferdig som bevitnet fra LC-MS, ble reaksjonsblandingen avkjølt og nøytralisert med 2 M NaOH-løsning. Råproduktet ble deretter ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og saltlake. Det organiske løsemiddelet ble fordampet, og residuet ble rensert ved hjelp av CombiFlash (eluent: DCM: 10 % MeOH/DCM). Utbytte 1,577 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,40 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H).

b) 3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0438] Etyl-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (1,577 g, 7,26 mmol) i etanol (60 ml) og THF (60 ml) ble reagert med 1 M NaOH-løsning (40 ml, 7,26 mmol) og oppvarmet til 60 °C i 2 t. Løsemidlene ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble fortynnet med vann. Løsningen ble gjort sur ved å tilsette 2 N HCl-løsning. Den resulterende blandingen ble rørt i iskaldt bad i 4 t, og det faste presipitatet ble filtrert, tørket og veid. Utbytte 378 mg. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,39 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,53 (bs, 1H), 9,06 (bs, 1H).

c) (S)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0439] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,277 g, 1,06 mmol), 3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,2 g, 1,06 mmol), HOBt (0,17 g, 1,27 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,27 mmol) og EDCI (0,243 g, 1,27 mmol) med DCM som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,13 g. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,50 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H).

Eksempel 226.

(R)-5-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-

karboksamid**a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril**

[0440] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra 2,6-difluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril (3,88 g, 18,9 mmol), (S)-tert-butyl-2-hydroksypropylkarbamat (3,31 g, 18,9 mmol), trifenylfosfin (7,44 g, 28,4 mmol), di-tert-butylazodikarboksyilat (6,53 g, 28,4 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c). Utbytte 2,29 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,51 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,76 (d, 1H).

b) (R)-5-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-karboksamid

[0441] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,955 g, 3,64 mmol), 5-acetylisoksazol-3-karboksylsyre (0,565 g, 3,64 mmol), HOBt (0,738 g, 5,46 mmol), DIPEA (1,9 mL, 10,92 mmol) og EDCI (1,05 g, 5,46 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Produktet ble rensset med CombiFlash og ga 60 mg rent produkt. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,63 (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,62 (m, 1H).

Eksempel 227.**(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid****a) 2-klor-3-fluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril**

[0442] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-klor-3-fluor-4-jodbenzonitril (0,242 g, 0,86 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronsyre-pinakolester (0,239 g, 0,86 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34 (a) og (b). Utbytte 0,075 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 6,84 (dd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,08 (bs, 1H).

b) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril

[0443] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2-klor-3-fluor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril

(0,075 g, 0,34 mmol) og (S)-tert-butyl-(1-hydroksypropan-2-yl)-karbamat (0,059 g, 0,34 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c), som ga 0,051 g av tittelproduktet. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,15 (d, 3H), 1,34 (bs, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,07 (m, 1H).

c) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0444] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,05 g, 0,18 mmol) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,028 g, 0,18 mmol) med DMF (3 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,056 g. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,16 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,17 (bs, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,06 (m, 1H).

Eksempel 228.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3,5-diklor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 4-brom-3,5-dikloranilin

[0445] 3,5-Dikloranilin (10 g, 61,7 mmol) i acetonitril (100 mL) ble tatt i en 3-halset flaske utstyrt med termometer, kondenser og dråpetrakt inneholdende N-bromsuksinimid (10,99 g, 61,7 mmol) i acetonitril (30 mL). N-bromsuksinimidløsning ble sakte tilsatt til 3,5-dikloranilinløsningen i flasken ved 0 °C ved å holde den indre temperaturen under 5 °C. Etter tilsetningen av NBS ble reaksjonsblandingen oppvarmet til RT og rørt i ytterligere 3 t. Etter at reaksjonen var ferdig som bevitnet ved LC-MS, ble blandingen fortynnet med 10 % vand. NaHSO_3 (150 mL). Løsningen ble rørt i 15 min og fordampet til 1/3 av det totale løsemiddelvolumet. Den resulterende blandingen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske løsemiddelet ble tørket, fordampet og renset ved hjelp av CombiFlash og ga ren 4-brom-3,5-dikloranilin. Utbytte 13,6 g. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 5,82 (bs, 2H), 6,75 (s, 2H).

b) 4-amino-2,6-diklorbenzonitril

[0446] Tittelforbindelsen ble preparert fra reaksjonen av 4-brom-3,5-dikloranilin (6,88 g, 28,6 mmol) og kobber(I)cyanid (2,56 g, 28,6 mmol) i DMF (48 mL) under mikrobølgebestråling ved 190 °C i 1 t. Etter at reaksjonen var ferdig, ble blandingen avkjølt

til RT og quencher med 200 mL 12 % ammoniakkløsning. Det resulterende blandingen ble rørt i 30 min ved RT, og presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum. Utbytte 3,725 g. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 6,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H).

c) 2,6-diklor-4-jodbenzonitril

[0447] 4-amino-2,6-diklorbenzonitril (1,65 g, 8,82 mmol) ble rørt i 7,5 mL 12 M HCl-løsning. Reaksjonsblanding ble avkjølt med isbad. Natriumnitritt (0,6 g, 8,82 mmol) løst i 6 mL vann ble tilsatt dråpevis til flasken under kalde forhold, fulgt av dråpevis tilsetning av kald kaliumjodid (5,86 g, 35,3 mmol)-løsning i vann (12 mL). Blanding ble latt rørt ved RT i en dag. Etter at reaksjonen var ferdig, ble blandingen ekstrahert med etylacetat, vasket med 10 % Na_2SO_3 -løsning og saltlake. Det organiske laget ble tørket over vannfritt Na_2SO_4 og fordampet. Fast stoff oppnådd ble vasket med heptan-etylacetat-blanding (5:1) og tørket under vakuum. Utbytte 1,09 g. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 6,71 (s, 1H), 6,81 (s, 1H).

d) 2,6-diklor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitrilhydroklorid

[0448] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,6-diklor-4-jodbenzonitril (1,09 g, 3,66 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronsyre-pinakolester (1,32 g, 4,76 mmol) som beskrevet i eksempel 34 (a) og (b) fram til isolasjonen av hydrokloridet. Utbytte 0,824 g. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 7,07 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,14 (s, 2H).

e) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-diklorbenzonitril

[0449] Tittelforbindelsen ble preparert fra 2,6-diklor-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (0,75 g, 3,15 mmol) og (S)-(-)-2-(tert-Butoksykarbonylamino)-1-propanol (0,552 g, 3,15 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c). Utbytte 0,121 g. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,15 (d, 3H), 1,54 (bs, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (s, 2H).

f) (S)-3-Acetyl-N-(1-(3-(3,5-diklor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0450] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-diklorbenzonitril (0,121 g, 0,41 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,063 g, 0,41 mmol), HOBt (0,083 g, 0,615 mmol), DIPEA (0,214 mL, 1,23 mmol) og EDCI (0,118 g, 0,615 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel

34(d). Utbytte 6,3 mg. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,29 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (s, 2H).

Eksempel 229.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0451] (S)-3-acetyl-N-(-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid fra eksempel 227 (0,05 g, 0,122 mmol) ble reagert med natriumborhydrid (0,009 g, 0,244 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 84. Utbytte av tittelforbindelsen 0,015 g. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,23 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 4,39 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,17 (m, 1H).

Eksempel 230.

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

a) 3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre

[0452] Tittelforbindelsen ble preparert fra etyl-3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylat (0,4 g, 2,17 mmol) og natriumhydroksidløsning (6 mL) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 225(b). Utbytte 0,25 g. ^1H NMR (400 MHz; D_2O): δ 1,33 (d, 6H), 3,17 (m, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0453] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,168 g, 0,64 mmol), 3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre (0,1 g, 0,64 mmol), HOBt (0,13 g, 0,96 mmol), DIPEA (0,335 mL, 1,92 mmol) og EDCI (0,184 g, 0,96 mmol) med DMF som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte av tittelforbindelsen 5 mg. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,27 (d, 3H), 1,36 (d, 6H), 3,16 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (d, 1H).

Eksempel 231.

N-((R)-2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0454] (R)-5-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)isoksazol-3-karboksamid (0,047 g, 0,136 mmol) fra eksempel 226 ble reagert med natriumborhydrid (0,010 g, 0,272 mmol) ved hjelp av framgangsmåten beskrevet i eksempel 84. Utbytte av tittelforbindelsen 0,045 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,50 (dd, 3H), 1,59 (d, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 1H).

Eksempel 232.

N-((R)-1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

a) (R)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0455] Tittelforbindelsen ble preparert fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,214 g, 0,81 mmol) og 5-acetylisoksazol-3-karboksylsyre (0,127 g, 0,81 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,166 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,28 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,72 (d, 1H).

b) N-((R)-1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0456] Etter framgangsmåten beskrevet i eksempel 84 ga startmaterialene (R)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (0,147 g, 0,4 mmol) og natriumborhydrid (0,03 g, 0,8 mmol) 0,135 g av tittelproduktet. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 1,51 (dd, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 1H).

Eksempel 233.

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0457] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,4 g, 1,43 mmol), 5-acetylisoksazol-3-karboksylsyre (0,223 g, 1,43 mmol), HOBt (0,291 g, 2,15 mmol), DIPEA (0,75 mL, 4,31 mmol) og EDCI (0,413 g, 2,15 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 47 mg. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ beregnet for $C_{19}H_{15}ClFN_5O_3^+$: 415,8; fant: 415,9.

Eksempel 234.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0458] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (0,04 g, 0,096 mmol) fra eksempel 233 ble reagert med natriumborhydrid (0,007 g, 0,192 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 84. Utbytte av tittelforbindelsen 0,023 g. 1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,26 (d, 3H), 1,51 (dd, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,12 (m, 1H).

Eksempel 235.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(morfolinmetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) Etyl-3-(morfolinmetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

[0459] Tittelforbindelsen ble preparert fra 1-morfolinpropan-2-on (4,192 g, 29,3 mmol), Natrium (0,43 g, 29,3 mmol), dietylloksalat (4,28 g, 29,3 mmol) og hydrazinhydroklorid (2 g, 29,3 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 225(a). Utbytte 18 %. 1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1,39 (t, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,60 (d, 2H), 3,71 (m, 4H), 4,38 (q, 2H), 6,74 (s, 1H).

b) 3-(morfolinmetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0460] Tittelforbindelsen ble preparert fra etyl-3-(morfolinmetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (0,138 g, 0,57 mmol) og natriumhydroksidløsning (2 mL) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 225(b). Utbytte 0,119 g. 1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 3,22 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,05 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(morfolinmetyl)-1H-

pyrazol-5-karboksamid

[0461] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,147 g, 0,56 mmol), 3-(morfolinmetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,119 g, 0,56 mmol), HOBt (0,114, 0,84 mmol), DIPEA (0,29 mL, 1,69 mmol) og EDCI (0,162 g, 0,84 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,256 g. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,24 (d, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 4,35 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,62 (bs, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,00 (m, 1H).

Eksempel 236.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksamid****a) Etyl-5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksylat**

[0462] Til løsningen av etylkloroksimidacetat (0,588 g, 3,88 mmol) og 4-(prop-2-ynyl)morfolin (0,971 g, 7,76 mmol) i toluen (5 mL) ble det tilsatt løsning av trietylamin (0,54 mL, 3,88 mmol) i toluen (5 mL) dråpevis. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 5 t. Etter at reaksjonen var ferdig som bevitnet ved LC-MS, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske løsemiddelet ble deretter tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Råproduktet ble rensset med CombiFlash (heptan:EtOAc-eluent). Utbytte 0,2 g. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,38 (t, 3H), 2,53 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 3,78 (d, 2H), 4,41 (q, 2H), 6,73 (m, 1H).

b) 5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksylsyre

[0463] Tittelforbindelsen ble preparert fra etyl 5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksylat (0,2 g, 0,85 mmol) og natriumhydroksidløsning (2 mL) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 225(b). Utbytte 0,25 g. ^1H NMR (400 MHz; D₂O): δ 3,46 (m, 4H), 3,99 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 7,10 (m, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0464] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-

klor-3-fluorbenzonitril (0,2 g, 0,72 mmol), 5-(morfolinmetyl)isoksazol-3-karboksylsyre (0,15 g, 0,72 mmol), HOBt (0,145 g, 1,07 mmol), DIPEA (0,37 mL, 2,15 mmol) og EDCI (0,2 g, 1,07 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 72 mg. ^1H NMR (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,17 (d, 3H), 2,39 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03 (m, 1H).

Eksempel 237.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

a) 3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre

[0465] Ved å følge prosedyren beskrevet i US 5578550 for prepareringen av etyl-3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylat ble tittelproduktet preparert fra (E)-N'-hydroksynikotinimidamid (2,727 g, 19,88 mmol) og etyloksalylklorid (2,89 mL, 25,9 mmol) fulgt av påfølgende esterhydrolyse med natriumhydroksidløsning i henhold til eksempel 225(b). Utbytte 1,32 g. ^1H NMR (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,63 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0466] Tittelforbindelsen ble syntetisert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,2 g, 0,72 mmol), 3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre (0,137 g, 0,72 mmol), HOBt (0,145 g, 1,07 mmol), DIPEA (0,375 mL, 2,15 mmol) og EDCI (0,2 g, 1,07 mmol) med DMF som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 33,4 mg. ^1H NMR (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,23 (d, 3H), 4,41 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,19 (dd, 1H), 9,51 (m, 1H).

Eksempel 238.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0467] Ved å følge framgangsmåten i eksempel 34(d) ble tittelforbindelsen preparert fra

(S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,27 g, 1,05 mmol), 3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylysyre (0,2 g, 1,05 mmol), HOBt (0,21 g, 1,57 mmol), DIPEA (0,55 mL, 3,14 mmol) og EDCI (0,3 g, 1,57 mmol) med DMF som løsemiddel, og ga 54 mg av tittelproduktet. ^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,23 (d, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,19 (dd, 1H), 9,50 (m, 1H).

Eksempel 239.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-imidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksamid

a) Etylimidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksylat

[0468] Til den kalde løsningen av 2-aminotiazol (0,5 g, 4,99 mmol) i 10 mL DME ble det tilsatt etylbrompyruvat (0,783 mL, 6,24 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 30 min. Det gule presipitatet som ble oppnådd, ble filtrert. Det faste residuet ble løst i 20 mL etanol og reflukset i 8 t. Etter at reaksjonen var ferdig som bevitnet ved LC-MS, ble løsemiddelet fjernet under vakuum. Residuet ble tilsatt til DCM og vasket med natriumbikarbonatløsning. Det organiske løsemiddelet ble fordampet, og råproduktet ble rensert ved hjelp av CombiFlash. Utbytte 0,285 g. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 4,41 (q, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,09 (s, 1H).

b) Imidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksylysyre

[0469] Ved å følge framgangsmåten i eksempel 225(b) ble tittelforbindelsen oppnådd fra 0,285 g etylimidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksylat og 2 mL natriumhydroksidløsning. Utbytte 0,379 g. ^1H NMR (400 MHz; D_2O): δ 7,53 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-imidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksamid

[0470] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,31 g, 1,19 mmol), imidazo[2,1-b]tiazol-6-karboksylysyre (0,2 g, 1,19 mmol), HOBt (0,24 g, 1,78 mmol), DIPEA (0,62 mL, 3,57 mmol) og EDCI (0,34 g, 1,78 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d), som ga 232 mg av produktet. ^1H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,24 (d, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Eksempel 240.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksamid**

[0471] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,3 g, 1,07 mmol), imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksytsyre (0,17 g, 1,07 mmol), HOBt (0,22 g, 1,61 mmol), DIPEA (0,56 mL, 3,23 mmol) og EDCI (0,31 g, 1,61 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel. Utbytte 0,29 g. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,67 (m, 3H).

Eksempel 241.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid**

[0472] Ved å følge framgangsmåten beskrevet i eksempel 34(d) ble tittelforbindelsen preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,34 g, 1,22 mmol), imidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksytsyre (0,2 g, 1,22 mmol), HOBt (0,25 g, 1,84 mmol), DIPEA (0,64 mL, 3,68 mmol) og EDCI (0,35 g, 1,84 mmol) med 10 mL DMF som løsemiddel. Utbytte 0,26 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,30 (d, 3H), 4,44 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 9,06 (bs, 1H).

Eksempel 242.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid**

[0473] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,36 g, 1,28 mmol), 3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksytsyre (0,2 g, 1,28 mmol), HOBt (0,26 g, 1,92 mmol), DIPEA (0,67 mL, 3,84 mmol) og EDCI (0,37 g, 1,92 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,144 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,29 (d, 3H), 1,34 (d, 6H), 3,15 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H).

Eksempel 243.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)tiazol-4-karboksamid**

[0474] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,3 g, 1,07 mmol), 2-(1H-imidazol-4-yl)tiazol-4-karboksylsyre (0,25 g, 1,29 mmol), HOBt (0,22 g, 1,61 mmol), DIPEA (0,56 mL, 3,23 mmol) og EDCI (0,31 g, 1,61 mmol) i 10 mL DMF som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten beskrevet i eksempel 34(d). Utbytte 65 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (m, 1H).

Eksempel 244.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(morfolinmetyl)tiazol-4-karboksamid**

[0475] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,3 g, 1,07 mmol), 2-(morfolinmetyl)-tiazol-4-karboksylsyre (0,29 g, 1,29 mmol), HOBt (0,22 g, 1,61 mmol), DIPEA (0,56 mL, 3,23 mmol) og EDCI (0,31 g, 1,61 mmol) i 10 mL DMF som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 0,27 g. ¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,13 (d, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,84 (d, 2H), 4,39 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

Eksempel 245.**N-((S)-1-(3-(3,5-diklor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid**

[0476] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3,5-diklor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (63 mg, 0,15 mmol) og natriumborhydrid (11 mg, 0,29 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 84. Utbytte 15 mg. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,54 (d, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,96 (q, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,90 (m, 2H).

Eksempel 246.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0477] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-3-fluorbenzonitril (0,3 g, 1,07 mmol), 5-(2-hydroksypropan-2-yl)-isoksazol-3-karboksylysyre (0,22 g, 1,29 mmol), HOBt (0,22 g, 1,61 mmol), DIPEA (0,56 mL, 3,23 mmol) og EDCI (0,31 g, 1,61 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d). Utbytte 40 mg. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 1,23 (d, 3H), 1,62 (s, 6H), 4,36 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,20 (m, 1H).

Eksempel 247.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid

[0478] 4-Imidazolkarboksylysyre (1,00 g, 8,9 mmol) ble løst i tørr DMF (35 ml). Tørr 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (EDCI, 2,31 g, 12,0 mmol), HOBt (1,84 g, 12,0 mmol) og DIPEA (4,7 ml, 3,46 g, 26,8 mmol) ble tilsatt ved RT. Etter røring i 15 min ble (S)-4-[1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klorbenzonitril fra eksempel 34(c) (2,44 g, 9,4 mmol) i tørr DMF (15 ml) tilsatt til løsningen ved RT. Deretter ble løsningen rørt i 45 t. Vann ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med saltlake og vann, tørket og fordampet. Råproduktet ble rensset ved triturering i varm DCM. Produktet ble filtrert og vasket med heptan. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,08 (3H, d), 4,30 (1H, forvrengt dd), 4,41 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,01 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,30 (1H, d), 12,47 (1H, bred s).

Eksempel 248.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0479] 2-Metyl-1H-imidazol-4-karboksylysyre (1,364 g, 10,82 mmol) ble løst i N,N-Dimetylformamid (25 ml). O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (0,342 g, 0,901 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (2,073 g, 10,82 mmol), DIPEA (3,14 ml, 18,03 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (2,5 g, 9,01 mmol) ble raskt tilsatt i

blandingen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT over natten. Neste dag ble vann sakte tilsatt, og blandingen ble ekstrahert to ganger med DCM. De kombinerte organiske fasene ble ekstrahert tre ganger med vann, og DCM-laget ble fordampet. Produktet ble krystallisert fra acetonitril/vann-blanding og til slutt tørket med vakuum ved 40 °C. Utbytte 71,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,08 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,32-4,48 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 12,10 (bs, 1 H).

Eksempel 249.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0480] Tittelforbindelsen ble preparert ifølge framgangsmåten i eksempel 247 med start fra 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksylsyre og (S)-4-[1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klor-6-fluorbenzonitril (som kan prepareres ifølge eksempel 34(c)). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel ved å bruke CH₂Cl₂ - MeOH som gradienteluent (100:0 - 98:2) for å gi produktet, som ble trituret i dietyleter ved RT for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,06 (3H, d), 2,31 (3H, s), 4,28 (1H, forvrengt dd), 4,35-4,45 (2H, m), 7,02 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,07 (1H, d), 12,11 (1H, s).

Eksempel 250.

(S)-N-{2-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-2-metyl-1 H-imidazol-4-karboksamid

[0481] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 247 med start fra 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksylsyre og (S)-4-[1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klorbenzonitril. Råproduktet ble rensset ved triturering i DCM ved RT. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,44 (3H, d), 2,27 (3H, s), 3,57 (1H, m), 3,67 (1H, m), 4,68 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,95-7,99 (3H, m), 8,12 (1H, s), 12,1 (1H, bred s).

Eksempel 251.

(R)-N-{2-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-2-metyl-1 H-imidazol-4-karboksamid

a) (R)-tert-Butyl-2-hydroksypropylkarbammat

[0482] Di-tert-butyldikarbonat (10,17 g, 46,6 mmol) i DCM (30 ml) ble sakte tilsatt en løsning av (R)-(-)-1-amino-2-propanol (3,67 ml, 46,6 mmol) i DCM (60 ml). Etter tilsetning ble røring forsatt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med DCM (200 ml) og vasket med vann (2x100 ml). Det organiske laget ble tørket, filtrert og fordampet for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,18 (3H, d), 1,45 (9H, s), 2,47 (1H, bred s), 3,00 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,96 (1H, bred s)

b) (R)-4-[1-(1-Aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klorbenzonitril

[0483] (R)-4-[1-(1-Aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klorbenzonitril ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(c) med start fra 2-klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril og (R)-tert-butyl 2-hydroksypropylkarbammat. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,24 (2H, bred s), 1,54 (3H, d), 3,05 (1H, forvrengt dd), 3,17 (1H, forvrengt dd), 4,34 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,98 (1H, d).

c) (R)-N-{2-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0484] (R)-N-{2-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 247 med start fra 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre og (R)-4-[1-(1-amino-propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klorbenzonitril. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ - MeOH (98:2) som eluent. Det resulterende produktet ble trituret i DCM ved RT for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,61 (3H, d), 2,39 (3H, s), 3,74-3,81 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,63 (1H, m), 6,59 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,66 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 10,04 (1H, bred s).

Eksempel 252.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0485] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 247 med start fra 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre og (S)-4-[1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-klor-6-fluorbenzonitril (som kan prepareres ifølge eksempel 34(c)). Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ – MeOH som gradienteluent (100:0 - 99:1). Det resulterende produktet ble trituret i dietyleter ved RT for å gi tittelforbindelsen.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,21 (3H, d), 3,74 (3H, s), 4,26 (1H, forvrengt dd), 4,42 (1H, forvrengt dd), 4,56 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,87 (1H, m), 7,97 (1H, d).

Eksempel 253.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-etyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0486] (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid (250 mg, 0,705 mmol) i tørr DMF (3 ml) ble sakte tilsatt til blandingen av tørr DMF (1 ml) og 55 % NaH (61,4 mg, 1,41 mmol) ved 0 °C under nitrogenatmosfære. Deretter ble reaksjonsblandingen rørt ved RT i 30 min. Reaksjonsblandingen ble gjenkjølt til 0 °C. Jodetan (0,057 ml, 0,712 mmol) ble sakte tilsatt ved 0 °C, og så ble reaksjonsblandingen rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble quenched med saltlake (20 ml), pH ble justert til over 9 med NaOH, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ – MeOH som gradienteluent (100:0 - 99:1) ga tittelproduktet. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,07 (3H, d), 1,34 (3H, t), 4,02 (2H, q), 4,20 (1H, forvrengt dd), 4,34 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, d).

Eksempel 254.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0487] (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (700 mg, 1,90 mmol), EtOH (22 ml), KOH (151 mg, 2,70 mmol) og jodmetan (0,26 ml, 593 mg, 4,18 mmol) ble tilsatt til en mikrobølgeovn-reagensflakong. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 74 t. Deretter ble det tilsatt vann, og løsningen ble fordampet til tørrhet. Vann ble tilsatt igjen, og presipitatet ble filtrert og vasket med vann og heptan. Hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ – MeOH som gradienteluent (100:0-99: 1) ga produktet, som ble rekrySTALLISERT i etylacetat, filtrert ved RT ig vasket med heptaner for å få tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,22 (3H, d), 2,39 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,29 (1H, forvrengt dd), 4,38 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Eksempel 255.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-isopropyl-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0488] (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-isopropyl-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 253 med start fra (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid og 2-jodpropan. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (3H, d), 1,43 (6H, d), 2,42 (3H, s), 4,29 (2H, m), 4,39 (1H, forvrengt dd), 4,57 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 8,00 (1H, d).

Eksempel 256.

(S)-N-{2-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-1-isopropyl-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0489] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 253 med start fra (S)-N-{2-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid og 2-jodpropan. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,42 (3H, d), 1,43 (3H, d), 1,60 (3H, d), 2,37 (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,63 (1H, m), 6,58 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,59 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,00 (1H, d).

Eksempel 257.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0490] (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid (600 mg, 1,69 mmol) og metylvinylketon (0,42 ml, 5,18 mmol) ble tilsatt til en løsning av 1-metylimidazol (7 μl , 0,085 mmol) i DMSO (6 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 70 °C i 11 t. Deretter ble vann tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved hurtigkromatografi på silikagel med CH_2Cl_2 – MeOH som gradienteluent (100:0 - 98:2) for å oppnå tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,21 (3H, d), 2,16 (3H, s), 2,92 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,28 (1H, forvrengt dd), 4,39 (1H, forvrengt dd), 4,56 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,66 (1H, forvrengt d), 7,79 (1H, forvrengt dd), 7,86 (1H, d), 8,17 (1H, d).

Eksempel 258.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0491] (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i forrige eksempel med start fra (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid og metylvinylketon. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,21 (3H, d), 2,17 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,89 (2H, t), 4,13 (2H, t), 4,29 (1H, forvrengt dd), 4,38 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,66 (1H, forvrengt d), 7,85 (1H, forvrengt dd), 8,00 (1H, d).

Eksempel 259.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(3-hydroksy-3-metylbutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0492] (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid (100 mg, 1,18 mmol) i tørr THF (3 ml) ble tilsatt til 3,0 M metylmagnesiumbromidløsning i eter (0,39 ml) ved 30-40 °C. Deretter ble reaksjonsblandingen rørt ved 45 °C i 3 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble helt i mettet NH₄Cl-løsning. Løsemidlene ble fordampet, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, tørket og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel med EtOAc - MeOH (9:1) som eluent. Den endelige rensingen ble gjort ved preparativ HPLC for å oppnå tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,22 (3H, d), 1,30 (6H, s), 1,97 (2H, m), 4,14 (2H, m), 4,28 (1H, forvrengt dd), 4,41 (1H, forvrengt dd), 4,56 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,61 (1H, forvrengt d), 7,79 (1H, forvrengt dd), 7,86 (1H, d), 8,17 (1H, d).

Eksempel 260.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(3-hydroksy-3-metylbutyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0493] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i forrige eksempel med start fra (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid og metylmagnesiumbromid. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ – MeOH som gradienteluent (100:1 - 98:2).

Den endelige rensingen ble gjort ved preparativ HPLC for å oppnå tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (3H, d), 1,30 (6H, s), 1,65 (1H, bred s), 1,88 (2H, m), 2,42 (3H, s), 4,02 (2H, m), 4,30 (1H, forvrengt dd), 4,38 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Eksempel 261.

N-((S)-1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-1-(3-hydroksybutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0494] Natriumborhydrid (9,8 mg, 0,26 mmol) ble tilsatt til en løsning av (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid (100 mg, 0,24 mmol) i etanol (3 ml) ved RT. Deretter ble reaksjonsblandingen rørt ved RT i 3 t. Så ble vann tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann og tørket. Løsemiddelet ble fordampet for å oppnå tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,21 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,89 (2H, m), 2,31 (1H, bred s), 3,73 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,28 (1H, forvrengt dd), 4,40 (1H, forvrengt dd), 4,56 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,51 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,66 (1 H, forvrengt d), 7,79 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d).

Eksempel 262.

N-((S)-1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-1-(3-hydroksybutyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0495] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i forrige eksempel med start fra (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (6H, d), 1,81 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,45 (1H, bred s), 3,74 (1H, m), 4,03 (2H, m), 4,30 (1H, forvrengt dd), 4,38 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Eksempel 263.

N-((S)-1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-1-[(2-metyloksiran-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid og 1-(3-klor-2-hydroksy-2-metylpropyl)-N-((S)-1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0496] En blanding av (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid (120 mg, 0,338 mmol), 2-(klormetyl)-2-metyloksiran (2,88 g, 27,1 mmol og $Y(NO_3)_3 \times 6 H_2O$ (3,6 mg, 0,0093 mmol) ble rørt under MW ved 120 °C i 30 min. Etter fordampning av oksiran ble residuet renset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH_2Cl_2 - MeOH som gradienteluent (100:0 - 99:1) for å oppnå N-{(S)-1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-[(2-metyloksiran-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid som et hovedprodukt og 1-(3-klor-2-hydroksy-2-metylpropyl)-N-{(S)-1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid som et biprodukt.

[0497] N-{(S)-1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-[(2-metyloksiran-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, d), 1,31 (3H, s), 2,58 og 2,77 (to diastereomerer, 1H, d), 4,08 og 4,35 (to diastereomerer, 1H, forvrengt dd), 4,57 (1H, m), (1H, forvrengt dd), 6,62 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,66 (1H, forvrengt d), 7,79 (1H, forvrengt dd), 7,97 (1H, d), 8,20 (1H, d).

[0498] 1-(3-Klor-2-hydroksy-2-metylpropyl)-N-{(S)-1-[3-(3-klor-4-cyan-fenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,20 (to diastereomerer, 3H, m), 1,34 og 1,35 (to diastereomerer, 3H, s), 3,31-3,42 (to diastereomerer, 2H, m), 3,99-4,18 (to diastereomerer, 2H, m), 4,21-4,43 (to diastereomerer, 3H, m), 4,54 (1H, m), 6,61 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, forvrengt d), 7,76 (1H, s), 7,78 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,20 (1H, d).

Eksempel 264.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0499] Et mikrobølgeovn-reagensrør ble lastet med CuI (5,5 mg, 0,028 mmol), 1H-benzotriazol (6,7 mg, 0,056 mmol), DMSO (1 ml), 2-brompyridin (0,054 ml, 89 mg, 0,566 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid (200 mg, 0,564 mmol) og KOt-Bu (89 mg, 0,789 mmol).

Reaksjonsblandingen ble rørt i 30 min ved 150 °C i en mikrobølgeovn. Deretter ble blandingen avkjølt til RT, vann ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann og tørket. Etter fordampning av løsemiddelet ble residuet renset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH_2Cl_2 – MeOH som gradienteluent (100:0-99:1). Triturasjon i dietyleter ga det ønskede produktet. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (3H, d), 4,29 (1H, forvrengt dd), 4,45 (1H, forvrengt dd), 4,61 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,88 (1H, td), 8,00 (1H, m), 8,18 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, d).

Eksempel 265.**(S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid**

[0500] Under nitrogenatmosfære ble en reagensflaske lastet med K₂CO₃ (78 mg, 0,564 mmol), Cul (10,7 mg, 0,056 mmol), 1,3-di(2-pyridyl)-1,3-propandion (12,8 mg, 0,056 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-1H-imidazol-4-karboksamid (200 mg, 0,564 mmol), tørr DMF (4 ml) og 3-brompyridin (0,054 ml, 89 mg, 0,564 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 4 t ved 130 °C. 3-Brompyridin (0,025 ml, 41 mg, 0,260 mmol) ble tilsatt, og deretter ble oppvarming fortsatt i 2 t ved 130 °C. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til RT og ført gjennom en Celite-plugg. Etter å være blitt skylt med etylacetat ble de kombinerte filtratene vasket med mettet saltlake, tørket og konsentrert. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ - MeOH (98:2) som eluent. Rekrystallisering i CH₂Cl₂ - Et₂O ga det ønskede produktet. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, d), 4,29 (1H, forvrengt dd), 4,46 (1H, forvrengt dd), 4,62 (1H, m), 6,64 (1H, d), 7,50 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,68 (1H, forvrengt d), 7,74 (1H, m), 7,80 (1H, forvrengt dd), 7,87 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,71 (1H, dd), 8,78 (1H, d).

Eksempel 266.**(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid**

[0501] Under nitrogenatmosfære ble en reagensflaske lastet med K₂CO₃ (94 mg, 0,678 mmol), Cul (12,9 mg, 0,068 mmol), 1,3-di(2-pyridyl)-1,3-propandion (15,3 mg, 0,068 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (250 mg, 0,678 mmol), tørr DMF (5 ml) og 3-brompyridin (0,065 ml, 107 mg, 0,678 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 2 t ved 130 °C. 3-Brompyridin (0,070 ml, 115 mg, 0,727 mmol) ble tilsatt, og deretter ble oppvarming fortsatt i 4 t ved 140 °C. 3-Brompyridin (0,070 ml, 115 mg, 0,727 mmol) ble tilsatt igjen, og oppvarmingen ble fortsatt i 1 t ved 170 °C under mikrobølger. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til RT og ført gjennom en Celite-plugg. Etter å være blitt skylt med etylacetat ble de kombinerte filtratene vasket med mettet saltlake, tørket og konsentrert. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi på silikagel med CH₂Cl₂ - MeOH som gradienteluent (99,5:0,5 - 98:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, d), 2,40 (3H, s), 4,32 (1H, forvrengt dd), 4,43 (1H, forvrengt dd), 4,61 (1H, m), 6,63 (1H, d), 7,50 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,66 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,64 (1H, d), 8,74 (1H, dd).

Eksempel 267.**(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid**

[0502] Ved å følge framgangsmåten i eksempel 247, men substituere 4-imidazolkarboksylsyre med imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylsyre (beskrevet i WO 2005/030704), ble tittelforbindelsen oppnådd. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH som gradienteluent (100:0 - 99:1) og deretter ved triturasjon i dietyleter ved RT. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,28 (3H, d), 4,33 (1H, forvrengt dd), 4,45 (1H, forvrengt dd), 4,64 (1H, m), 6,61 (1H, d), 6,87 (1H, td), 7,28 (1H, td), 7,51 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,02 (1H, s), 8,04 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,15 (1H, dt).

Eksempel 268.**(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid**

[0503] Ved å følge framgangsmåten i eksempel 247, men substituere 4-imidazolkarboksylsyre med 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylsyre (preparert i WO 2007/108750 fra imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylsyre), ble tittelforbindelsen oppnådd. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂-MeOH (98:2) som eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,22 (3H, d), 1,94 - 2,04 (4H, m), 2,87 (2H, m), 3,99 (2H, t), 4,30 (1H, forvrengt dd), 4,38 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,99 (1H, d).

Eksempel 269.**(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-3-isopropyl-1H-pyrazol-5-karboksamid**

[0504] Ved å følge framgangsmåten i eksempel 247, men substituere 4-imidazolkarboksylsyre med 5-isopropyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (preparert i WO 03/037432 A1), ble tittelforbindelsen oppnådd. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi med CH₂Cl₂ - MeOH som gradienteluent (100:0 - 98:2). ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): 1,22 (3H, d), 1,30 (6H, d), 3,03 (1H, m), 4,27 (1H, forvrengt dd), 4,43 (1H, forvrengt dd), 4,58 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,61 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,67 (1H, forvrengt d), 7,76 (1H, forvrengt dd), 7,85 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,21 (1H, bred s).

Eksempel 270.

(S)-N-{1-[3-(3-Klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-3-vinyl-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0505] Trietylamin (3,0 ml, 21,8 mmol) ble tilsatt til en løsning av N-[(S)-1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl]-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid fra eksempel 56 (1,74 g, 4,36 mmol) i DCM (40 ml) ved 0 °C. Deretter ble metansulfonylchlorid (0,675 ml, 8,73 mmol) sakte tilsatt ved 0 °C. Etter tilsetning ble røring forsatt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med DCM og vasket med 1 M HCl. Det organiske laget ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert. Krystallisering i DCM ga tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + en dråpe MeOH-*d*₄): 1,25 (3H, d), 4,31 (1H, forvrengt dd), 4,39 (1H, forvrengt dd), 4,55 (1H, m), 5,38 (1H, d), 5,76 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 6,63 (1H, d), 6,79 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,70 (1H, forvrengt d), 7,73 (1H, d), 7,82 (1H, forvrengt dd), 7,96 (1H, d).

Eksempel 271.

3-Acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 2-Klor-4-formyl-3-metylbenzonitril

[0506] En blanding av 2-klor-4-jod-3-metylbenzonitril (150 g, 0,54 mol) og THF (1200 ml) ble avkjølt til -32 °C. En 2 M i-PrMgCl-THF-løsning (541 ml, 1,08 mol) ble sakte tilsatt i løpet av 1 t, og blandingen ble rørt ved -32 °C i 2 t. DMF (83 ml, 1,08 mol) ble tilsatt ved -32 °C, og reaksjonsblandingen ble latt oppvarmet til RT. Etter røring over natten ble 10 % HCl-løsning (1000 ml) tilsatt ved 0 °C. Lagene ble separert, og det vandige laget ble ekstrahert med dietyler (2 x 900 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet NaHCO₃-løsning (900 ml) og saltlake (750 ml). Det organiske laget ble tørket med Na₂CO₄, filtrert og fordampet. Det tørkede råproduktet (95 g) ble behandlet med varm n-heptan og aktivt karbon. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult fast stoff og brukt uten ytterligere rensing. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 2,78 (s, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,36 (s, 1H).

b) (E)-2-Klor-4-((hydroksyimin)metyl)-3-metylbenzonitril

[0507] 2-klor-4-formyl-3-metylbenzonitril (5,0 g, 27,8 mmol) ble løst i tørr THF (60 ml). Pyridin (6,7 ml, 84,0 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (3,87 g, 55,7 mmol) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble oppvarmet til 70 °C og rørt i 4 t. THF ble fordampet, og isvann (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 t, og presipitatet ble filtrert bort og vasket to ganger med kaldt vann. Etter tørking ble det oppnådd (5,3 g) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 2,48 (s, 3H), 7,79 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 11,93 (s, 1H).

c) (Z)-3-Klor-4-cyan-N-hydroksy-2-metylbenzimidylklorid

[0508] (E)-2-klor-4-((hydroksyimin)metyl)-3-metylbenzonitril (0,64 g, 3,27 mmol) ble løst i DMF (20 ml) og avkjølt til 0 °C. N-Klorsuksinimid (0,48 g, 3,60 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble latt oppvarmet ved RT. Blandingen ble rørt over natten ved RT og helt i isvann (100 ml), ekstrahert to ganger med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltlake, tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet (0,69 g) ble brukt uten rensing. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 2,42 (s, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 12,77 (s, 1H).

d) t-Butyl-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-karbammat

[0509] tert-Butyl-but-3-yn-1-ylkarbammat (1,0 g, 4,37 mmol) ble løst i tørr DCM (10 ml) og trietylamin (0,91 ml) ble tilsatt ved RT. Tert-butyl (2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)karbammat (1 g, 4,37 mmol) i DCM (5 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter én time i RT ble reaksjonsblandingen oppvarmet til å refluxe i 6 t. Vann (30 ml) ble tilsatt, og den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan, og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og saltlake og tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble renset ved hurtigkromatografi (Toluen-EtOAc 3/1) Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet for å gi tittelforbindelsen (0,71 g). ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,36 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,05 (bs, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

e) 4-(5-(2-aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril

[0510] tert-Butyl-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-karbammat (0,56 g, 1,55 mmol) ble løst til DCM (20 ml). Til denne blandingen ble det tilsatt TFA (1,15 ml) og rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet og løst til dietyleter. 1 M HCl i dietyleterløsning ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved RT i 2 t.

Tittelforbindelsens HCl-salt (0,20 g) ble filtrert og tørket. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,50 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,23 (bs, 3H).

f) 3-acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0511] 3-Acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (31 mg; 0,203 mmol) og DIPEA (0,106 ml) ble løst i 5 ml tørr DCM. HOBt-hydrat (47 mg; 0,304 mmol) og EDCI (58 mg; 0,304 mmol) ble tilsatt ved RT. 4-(5-(2-aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitril (53 mg; 0,203 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble rørt ved RT i 4 t. DCM 10 ml ble tilsatt, og organisk lag vasket med 1 M HCl, mettet NaHCO_3 og saltlake. Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet til tørrhet. Råproduktet ble tritureert med n-heptan og ga tittelproduktet 32 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,73 (bs, 1H), 14,20 (s, 1H).

Eksempel 272.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0512] N-(2-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid ble preparert fra 4-(5-(2-aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klor-3-metylbenzonitrilhydroklorid (54,8 g, 0,184 mmol), 3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (34,8 mg, 0,184 mmol), HOBt-hydrat (42,2 mg, 0,276 mmol), DIPEA (0,096 ml, 0,551 mmol) og EDCI (53 mg, 0,276 mmol) med DCM som løsemiddel som beskrevet i forrige eksempel. Råproduktet ble renset ved preparativ HPLC og ga tittelforbindelsen 13 mg. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 2,47 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,09 (bs, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,95 (bs, 1H).

Eksempel 273.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0513] Til en blanding av 1H-pyrazol-3-karboksylsyre (89 mg, 0,767 mmol) i DCM (5ml) ble det tilsatt DIPEA (0,40 ml, 2,30 mmol). O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HBTU, 291,0 mg, 0,767 mmol) ved RT. Blandingen ble rørt i 15 min, og fast (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble rørt over natten ved RT. Løsemiddelet ble fordampet, og vann ble tilsatt. Vannfasens pH ble justert til 9-10, og produktet ble ekstrahert til DCM. Det organiske laget ble vasket med vann og saltlake, tørket over Na₂SO₄ og fordampet. Råproduktet ble rensert ved hurtigkromatografi (DCM/EtOAc-gradient) og ga tittelforbindelsen 100 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,11 (d, 3H), 4,36 (m, 3H), 6,58 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,08 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,20 (s, 1H).

Eksempel 274.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4-metyl-2-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-5-karboksamid

[0514] 4-metyl-2-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-5-karboksylsyre (78 mg; 0,384 mmol) og DIPEA (0,20 ml, 1,151 mmol) ble løst i 5 ml tørr DMF. HOBt-hydrat (88 mg; 0,575 mmol) og EDCI (110 mg; 0,575 mmol) ble tilsatt ved RT. Fast (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (100 mg; 0,384 mmol) ble tilsatt i én porsjon, og reaksjonen ble rørt i 2 t ved 60 °C temperatur og rørt ved RT over natten. Vann (40 ml) ble tilsatt, og blandingen ble latt rørt 1 t ved RT. Det presipiterte produktet ble filtrert, tørket i vakuum ved 40 °C i 12 t, og ga tittelforbindelsen 136 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,12 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,40 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 9,13 (d, 1H), 12,85 (s, 1H).

Eksempel 275.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(4-metylpyridin-3-yl)tiofen-2-karboksamid

a) 5-(4-metylpyridin-3-yl)tiofen-2-karboksylsyre

[0515] Etyl-5-(4-metylpyridin-3-yl)tiofen-2-karboksylat (0,200 g, 0,809 mmol) ble løst i etanol (5 ml). 2 M natriumhydroksidløsning (0,809 ml, 1,617 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved RT over natten. Etanolen ble fordampet, og vann (5 ml) ble tilsatt. Produktet ble presipitert under tilsetningen av 2 M HCl. Produktet ble filtrert og tørket, og ga 98 mg. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,43 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,59 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(4-metylpyridin-3-

yl)tiofen-2-karboksamid

[0516] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,116 g, 0,446 mmol), 5-(4-metylpyridin-3-yl)tiofen-2-karboksylysyre (0,098 g, 0,446 mmol), DIPEA (0,233 ml, 1,337 mmol), HOBt-hydrat (0,102 g, 0,668 mmol) og EDCI (0,128 g, 0,668 mmol) som beskrevet i forrige eksempel, og ga 0,115 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

Eksempel 276.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid**

[0517] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,058 g, 0,307 mmol), 1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksylysyre (0,080 g, 0,307 mmol), DIPEA (0,160 ml, 0,921 mmol), HOBt-hydrat (0,071 g, 0,460 mmol) og EDCI (0,088 g, 0,460 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,120 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,18 (d, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,04 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,19 (d, 1H).

Eksempel 277.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksamid**

[0518] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,063 g, 0,384 mmol), 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksylysyre (0,100 g, 0,384 mmol), DIPEA (0,200 ml, 1,151 mmol), HOBt-hydrat (0,088 g, 0,575 mmol) og EDCI (0,110 g, 0,575 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,130 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 4,45 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,99 (m, 6H), 8,64 (s, 1H), 8,99 (d, 1H).

Eksempel 278.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(pyridin-4-yl)-1H-**

pyrazol-3-karboksamid

[0519] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,058 g, 0,307 mmol), 1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksytsyre (0,080 g, 0,307 mmol), DIPEA (0,160 ml, 0,921 mmol), HOBt-hydrat (0,071 g, 0,460 mmol) og EDCI (0,088 g, 0,460 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,110 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,75 (d, 1H).

Eksempel 279.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-karboksamid**

[0520] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,060g, 0,215 mmol), 3H-imidazo[4,5b]pyridin-5-karboksytsyre (0,035 g, 0,215 mmol), DIPEA (0,112 ml, 0,646 mmol), HOBt-hydrat (0,050 g, 0,323 mmol) og EDCI (0,062 g, 0,323 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,050 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,22 (d, 3H), 4,46 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 13,00 (bs, 1H).

Eksempel 280.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(pyridin-3-yl)thiazol-4-karboksamid**

[0521] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,060 g, 0,215 mmol), 2-(pyridin-3-yl)thiazol-4-karboksytsyre (0,044 g, 0,215 mmol), DIPEA (0,112 ml, 0,646 mmol), HOBt-hydrat (0,050 g, 0,323 mmol) og EDCI (0,062 g, 0,323 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,080 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,20 (d, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,25 (bs, 1H).

Eksempel 281.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(pyridin-3-yl)-**

1H-pyrazol-3-karboksamid

[0522] Tittelforbindelsen ble preparert fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,050 g, 0,179 mmol), 1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksytsyre (0,034 g, 0,179 mmol), DIPEA (0,094 ml, 0,538 mmol), HOBt-hydrat (0,041 g, 0,269 mmol) og EDCI (0,052 g, 0,269 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,079 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 1,19 (d, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 8,30 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,18 (d, 1H).

Eksempel 282.

3-Acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (E)-2-Klor-4-((hydroksyimin)benzonitril

[0523] 2-klor-4-formylbenzonitril (2,0 g, 12,08 mmol) ble løst i tørr THF (30 ml). Pyridin (2,9 ml, 36,2 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (1,68 g, 24,16 mmol) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble oppvarmet til 70 °C og rørt i 4 t. THF ble fordampet, og isvann (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 t, og presipitatet ble filtrert bort og vasket to ganger med kaldt vann. Etter tørking ved 35 °C over natten ble (2,04 g) av tittelforbindelsen oppnådd. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): 7,75 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,93 (s, 1H).

b) (Z)-3-Klor-4-cyan-N-hydroksybenzimidylklorid

[0524] (E)-2-klor-4-((hydroksyimin)benzonitril (2,04 g, 11,30 mmol) ble løst i DMF (20 ml) og avkjølt til 0 °C. N-Klorsuksinimid (1,66 g, 12,43 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble latt oppvarmet til RT. Reaksjonsblandingen ble rørt i 2 t ved RT og helt i isvann. Produktet ble filtrert og tørket, og ga 2,26 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d6-DMSO): δ 7,92 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 13,06 (s, 1H).

c) tert-Butyl-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)isoksazol-5-yl)etyl)karbammat

[0525] tert-Butyl-but-3-yn-1-ylkarbammat (0,7 g, 4,14 mmol) ble løst i toluen (20 ml), og trietylamin (0,87 ml) ble tilsatt ved RT. (Z)-3-klor-4-cyan-N-hydroksybenzimidylklorid (0,98 g, 4,55 mmol) ble tilsatt i DMF (2 ml) til reaksjonsblandingen. Etter én time i RT ble

reaksjonsblandingen oppvarmet til 40 °C i 2 t. Det hvite presipitatet ble filtrert, og filtratet ble vasket med 1 M HCl, vann og saltlake. Tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (heptan–EtOAc 2: 1). Produktfraksjonene ble kombinert og fordampet, og ga ren tittelforbindelse (0,78 g). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,35 (s, 9H), 2,95 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H).

d) 4-(5-(2-Aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klorbenzonitrilhydroklorid

[0526] tert-Butyl-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)isoksazol-5-yl)etyl)karbamat (078 g, 2,24 mmol) ble rørt med 13 vekt-% etylacetat HCl-løsning (20 ml) i 2 t ved RT. Blandingen ble filtrert, og presipitatet ble vasket med EtOAc, tørket i vakuum ved 30 °C over natten. Tittelforbindelsen 0,53 g ble oppnådd. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,21 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (bs, 3H).

e) 3-Acetyl-N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0527] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(5-(2-aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klorbenzonitrilhydroklorid (0,080 g, 0,282 mmol), 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,043 g, 0,282 mmol), DIPEA (0,196 ml, 1,126 mmol), HOBt-hydrat (0,065 g, 0,422 mmol) og EDCI (0,081 g, 0,422 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274, som ga 0,013 g av tittelforbindelsen etter preparativ HPLC-rensing. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2,53 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,33 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,97 (bs, 1H).

Eksempel 283.

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)isoksazol-5-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0528] Tittelforbindelsen ble preparert fra 4-(5-(2-aminoetyl)isoksazol-3-yl)-2-klorbenzonitrilhydroklorid (0,080 g, 0,282 mmol), 5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksylsyre (0,053 g, 0,282 mmol), DIPEA (0,196 ml, 1,126 mmol), HOBt-hydrat (0,065 g, 0,422 mmol) og EDCI (0,081 g, 0,422 mmol) ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 274. Tittelforbindelsen ble konvertert til HCl-salt ved å behandle 1 M HCl eterløsning i 2 t, som ga 0,056 g av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): 3,15 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (bs, 1H), 9,19 (s, 1H).

Eksempel 284.

Pyridin-2-karboksytsyre- $\{(E)-2-[5-(3,4\text{-diklorfenyl})\text{furan-2-yl}]\text{vinyl}\}$ -amid

a) 2-Brom-5- $\{(E)-2\text{-nitrovinyl}\}$ furan

[0529] 5-Brom-2-furaldehyd (5,26 g, 0,0300 mol) og nitrometan (2,2 ml, 2,43 g, 0,0300 mol) i metanol (40 ml) ble tilsatt til NaOH (1,20 g, 0,0300 mol) i vann (40 ml) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble rørt ved 0 °C i 2 t og deretter fortynnet med iskaldt vann (25 ml). Den resulterende løsningen ble sakte tilsatt til 10 % HCl (10 ml) ved <0 °C. Det separerte presipitatet ble filtrert bort, vasket med vann og heptan, og tørket for å gi tittelforbindelsen, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6,90 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,96 (1H, d)

b) 2-Brom-5- $\{(2\text{-nitro-1-fenylsulfanyletyl})\}$ furan

[0530] 2-Brom-5- $\{(E)-2\text{-nitrovinyl}\}$ furan (1,50 g, 0,006880 mol), tiofenol (0,91 ml, 0,99 g, 0,008945 mol) og N-isopropylsykloheksylamin (0,1 ml, 0,085 g, 0,0006017 mol) i tørt metylenklorid (150 ml) ble rørt i nitrogenatmosfære ved RT i 4,5 t. Deretter ble løsningen vasket med vann, tørket med Na₂SO₄ og fordampet. Produktet ble lagret i en fryser. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 4,94-5,01 (1H, m), 5,11-5,17 (2H, m), 6,37 (1H, d), 6,49 (1H, d), 7,38 (5H, m).

c) 2- $\{(5\text{-Bromfuran-2-yl})\}$ -2-fenylsulfanyletylamin

[0531] Zinkpulver (0,80 g, 0,01224 mol) ble tilsatt til 2-brom-5- $\{(2\text{-nitro-1-fenylsulfanyletyl})\}$ furan (0,60 g, 0,001828 mol) løst i blandingen av iseddik (24 ml) og konsentrert saltsyre (2,4 ml) ved 80 °C i nitrogenatmosfære. Blandingene ble oppvarmet ved 80 °C i 2,5 t. Deretter ble 0,40 g (0,00612 mol) zinkpulver tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i 1 t. Reaksjonsblandingene ble avkjølt, og 36 ml vann ble tilsatt. pH ble justert til 9 med 2,5 M NaOH. Produktet ble ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket og fordampet. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,87 (1H, forvrengt dd), 2,97 (1H, forvrengt dd), 4,41 (1H, t), 6,21 (1H, d), 6,45 (1H, d), 7,31 (5H, m).

d) Pyridin-2-karboksytsyre- $\{2-[(5\text{-bromfuran-2-yl})-2\text{-fenylsulfanyletyl}]\}$ amid

[0532] 2- $\{(5\text{-Bromfuran-2-yl})\}$ -2-fenylsulfanyletylamin (0,28 g, 0,0009389 mol), 2-pyridinkarboksytsyre (0,12 g, 0,001005 mol) og EDCI ble rørt i tørr THF (10 ml). Etter at

startmaterialet ble borte, ble løsemiddelet fordampet. Deretter ble det tilsatt kloroform, og løsningen ble vasket med 1 M Na_2CO_3 og vann, tørket med Na_2SO_4 og fordampet.

Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi med heptan–EtOAc som gradienteluent (85:15 - 70:30). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,75-3,80 (2H, m), 4,78-4,84 (1H, m), 6,33-6,37 (2H, m), 6,44 (1H, d), 7,26-7,40 (4H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,97-8,04 (2H, m), 8,62-8,64 (1H, m), 9,08 (1H, m).

e) Pyridin-2-karboksytsyre-[2-benzensulfinyl-2-(5-bromfuran-2-yl)etyl]-amid

[0533] Natriumperiodat (57 mg, 0,2677 mmol) i en liten mengde vann ble tilsatt til pyridin-2-karboksytsyre [2-(5-bromfuran-2-yl)-2-fenylsulfonyl]amid (90 mg, 0,2231 mmol) i metanol (13 ml). Etter refluxing i 4 t ble ytterligere 57 mg (0,2677 mmol) natriumperiodat tilsatt, og refluxing ble fortsatt i 4,5 t. Vann (30 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert inn i EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket med Na_2SO_4 og fordampet. Råproduktet ble brukt som sådan i neste trinn.

f) Pyridin-2-karboksytsyre-[(E)-2-(5-bromfuran-2-yl)vinyl]amid

[0534] Blandingen av pyridin-2-karboksytsyre-[2-benzensulfinyl-2-(5-brom-furan-2-yl)etyl]amid (0,11 g, 0,2623 mmol) og Na_2CO_3 (0,03 g, 0,2623 mmol) i toluen ble refluxet i nitrogenatmosfære i 2 t. Toluensløsningen ble vasket med 1 M NaOH (25 ml), tørket med Na_2SO_4 og fordampet. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi med heptan–EtOAc som gradienteluent (90:10 - 80:20). E-isomeren ble brukt i neste trinn.

g) Pyridin-2-karboksytsyre-[(E)-2-[5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl]-vinyl]amid

[0535] Pyridin-2-karboksytsyre-[(E)-2-(5-bromfuran-2-yl)vinyl]amid (0,014 g, 0,0477 mmol) ble løst i 1,4-dioksan (4,2 ml) i en mikrobølgeresaktorsflakong. 3,4-Diklorfenylboronsyre (0,0091 g, 0,0477 mmol), kaliumfosfat tribasisk (0,020 g, 0,0954 mmol), 0,7 ml vann og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (0,005 g, 0,0047 mmol) ble tilsatt. Etter fjerning av oksygen ble reaksjonsblandingen bestrålt i 10 min ved 160 °C. Deretter ble det tilsatt vann (7 ml). Produktet ble ekstrahert inn i EtOAc (2x 15 ml). Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket over Na_2SO_4 og fordampet. Råproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi (eluent: heptan–EtOAc 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6,26 (1H, d), 6,29 (1H, d), 6,66 (1H, d), 7,45 (1H, forvrengt d), 7,48-7,52 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 7,91 (1H, td), 8,27 (1H, d), 8,61 (1H, dd), 9,88 (1H, d).

Eksempel 285.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-isopropyl-1,2,4-

oksadiazol-5-karboksamid

[0536] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,33 g, 1,28 mmol), 3-isopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksytsyre (0,2 g, 1,28 mmol), HOBt (0,26 g, 1,92 mmol), DIPEA (0,7 mL, 3,84 mmol) og EDCI (0,37 g, 1,92 mmol) med DMF (10 mL) som løsemiddel. Utbytte 0,197 g. ¹H NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,24 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 3,15 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H).

Eksempel 286.**(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid****a) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid**

[0537] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34 (d) med start fra 2-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (0,497 g, 3,94 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (1,2 g, 4,31 mmol) i eksempel 116(f). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 10,21 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,07 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,25-4,46 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 12,11 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0538] 1-Metylimidazol (1,030 µl, 0,013 mmol) og DMSO (3 ml) ble tilsatt i en flaske. (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (100 mg, 0,259 mmol) løst i 3 ml DMSO ble tilsatt. Til slutt ble metylvinylketon (0,065 ml, 0,776 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble rørt i 70 °C i 2,5 t. Blandingen ble rørt ved RT om natten, og neste morgen ble temperaturen igjen økt til 70 °C i 3,5 t. Under siste del av reaksjonen ble totalt 0,195 ml metylvinylketon og 16,48 µl 1-metylimidazol tilsatt, og blandingen ble rørt ved 70 °C i tre dager. 10 ml vann ble helt i blandingen, og den resulterende hvite løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Kombinerte etylacetatfaser ble tørket, filtrert og fordampet. Produktet ble rensset ved henholdsvis hurtigkromatografi og rekrySTALLISERING fra ACN/vann. Utbytte 42,3 %. ¹H-NMR

(400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,05 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,23-4,45 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (d, 1H).

Eksempel 287.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(3-hydroksy-3-metylbutyl)-2-metyl-1 H-imidazol-4-karboksamid

[0539] Metylmagnesiumbromid 3 M i Et₂O-løsning (0,128 ml, 0,383 mmol) og tørr THF (1 ml) ble tilsatt i en flaske og oppvarmet til 30 °C. (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1-(3-oksobutyl)-1H-imidazol-4-karboksamid (35 mg, 0,077 mmol) fra eksempel 286(b) løst i THF (5 ml) ble tilsatt svært sakte.

Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 45 °C og rørt i 5 t. Ytterligere en batch metylmagnesiumbromid 3 M i EtO₂-løsning (0,128 ml, 0,383 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved RT over natten. Neste dag ble reaksjonsblandingen helt i 10 ml mettet ammoniumklorid, THF ble fordampet og den gjenværende vannfasen ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatfasene ble kombinert, tørket og fordampet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 19,32 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,06 (d, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,25-4,46 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,03 (d, 1H).

Eksempel 288.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid

a) Imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylsyre

[0540] I en flaske inneholdende en blanding av etylimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylat (1 g, 5,26 mmol), THF (5 ml) og vann (5 ml) ble det tilsatt litiumhydroksid (0,378 g, 15,77 mmol) og rørt over natten ved RT. Reaksjonsblandingsens pH ble justert til 2 med 2 M HCl, og THF ble fordampet. Den gjenværende vannfasen ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte etylacetatfasene ble tørket. Produktet var presipitert inn i vannfasen. Vannet ble fordampet, og det gjenværende faste stoffet rekrySTALLISERT fra metanol. Produktet ble brukt som et salt i neste trinn. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,23-7,26 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,73-8,77 (m, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid

[0541] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra imidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksylsyre (0,853 g, 5,26 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (1,0 g, 3,59 mmol). Produktet ble renset ved henholdsvis hurtigkromatografi og rekrystallisering fra acetonitril/vann. Utbytte 39,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,47-4,57 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,55-8,58 (m, 1H), 8,61 (d, 1H).

Eksempel 289.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-metoksyfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

a) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0542] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksylsyre (0,096 g, 0,560 mmol) fra eksempel 77(a) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluor-benzonitril (0,12 g, 0,431 mmol) fra eksempel 116(f). Produktet ble renset ved rekrystallisering fra etanol. Utbytte 36,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, 3H), 1,47 (s, 6H), 4,32 (d, 2H), 4,39-4,51 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-metoksyfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0543] En blanding av (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (50 mg, 0,116 mmol), 5 ml tørr metanol og cesiumkarbonat (75 mg, 0,232 mmol) ble reagert med røring i 6 dager, der temperaturen ble holdt ved 60 °C om dagen og ved RT om natten. Blandingen ble fordampet, løst i DCM, ekstrahert med vann og tørket. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 60,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,15 (d, 3H), 1,46 (s, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,32 (d, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

Eksempel 290.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0544] 3-Pyridinboronsyre-1,3-propandiolester (43,7 mg, 0,268 mmol), (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid (50 mg, 0,134 mmol), vannfritt kopper(II)acetat (36,5 mg, 0,201 mmol), pyridin (0,022 ml, 0,268 mmol) og DCM (1 ml) ble tilsatt i en flaske og rørt ved RT i 47 t. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket, filtrert og fordampet. Produktet ble renset ved kolonnekromatografi. Utbytte 16,57 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H), 4,28 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,79 (d, 1H).

Eksempel 291.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamid

[0545] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 1H-benzo[d]imidazol-2-karboksylsyre (100 mg, 0,617 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (161 mg, 0,617 mmol) med N,N-dimetylformamid som løsemiddel. Produktet ble renset ved henholdsvis hurtigkromatografi og rekrystallisering fra kloroform. Utbytte 20,03 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,33 (d, 3H), 4,32 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Eksempel 292.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3,3'-bipyridin-6-karboksamid

[0546] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(pyridin-3-yl)pikolinsyre (130 mg, 0,549 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (150 mg, 0,577 mmol) med N,N-dimetylformamid som løsemiddel. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 45,2 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 3H), 4,38 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 9,01-9,07 (m, 2H), 9,14 (d, 1H).

Eksempel 293.**1-(5-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)-1H-pyrazol-3-yl)etylacetat**

[0547] En flaske inneholdende N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (400 mg, 1,003 mmol) og DMAP (12,25 mg, 0,100 mmol) ble satt under nitrogenatmosfære. Pyridin (10 ml) ble tilsatt, reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C, og eddiksyreanhydrid (0,099 ml, 108 mg) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble latt oppvarmet til RT og rørt over natten. Neste dag ble blandingen fordampet og renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 58,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,15 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,02 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 1H), 5,88 (q, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,24 (s, 1H).

Eksempel 294.**1-(1-acetyl-3-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-1H-pyrazol-5-yl)etylacetat**

[0548] Tittelforbindelsen ble isolert som et biprodukt fra reaksjonen beskrevet i eksempel 293. Utbytte 1,920 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,17 (d, 3H), 1,47 (dd, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,29-4,41 (m, 2H), 4,42-4,53 (m, 1H), 6,28 (q, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,9-7,94 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (d, 1H).

Eksempel 295.**(S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid**

[0549] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-acetylthiazol-4-karboksylsyre (1,444 g, 8,44 mmol) og (S)-4-(1-(2-amino-propyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (2,0 g, 7,67 mmol). Produktet ble renset ved rekrySTALLISERING fra etanol. Utbytte 93 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,20 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,37 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).

Eksempel 296.

1-(4-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-yl)etylacetat

a) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid

[0550] I en flaske inneholdende (S)-2-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (1 g, 2,416 mmol) løst i etanol (10 ml) ble det tilsatt natriumborhydrid (0,137 g, 3,62 mmol) i små deler under nitrogenatmosfære. Den følgende blandingen ble rørt over natten i RT. Neste morgen ble det tilsatt vann (1 ml) dråpevis, og blandingens pH ble justert til 7 med 1 M HCl, og blandingen ble fordampet. 30 ml etylacetat ble tilsatt og rørt i 30 min, filtrert, og filtratet ble fordampet og tørket i vakuum ved 40 °C. Produktet ble rensset ved å rekrystallisere det to ganger fra dietyler/etanol, og ga 41,6 % av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,10-1,16 (m, 3H), 1,44-1,48 (m, 3H), 4,29-4,52 (m, 3H), 4,94-4,02 (m, 3H), 6,22-6,26 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,33-4,39 (m, 1H).

b) 1-(4-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)thiazol-2-yl)etylacetat

[0551] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid (250 mg, 0,601 mmol), 4-dimetylamino-pyridin (7,34 mg, 0,060 mmol) og pyridin (3 ml) ble tilsatt i en flaske, og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Eddiksyreanhydrid (0,063 ml, 0,661 mmol) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble latt oppvarmet til RT med røring. Reaksjonen ble latt reagere over natten. Neste morgen ble det tilsatt mer eddiksyreanhydrid (10 µl, 0,106 mmol), og reaksjonen ble rørt i ytterligere en time i RT. Blandingen ble fordampet og tørket over natten i vakuum ved 40 °C. Produktet ble rensset ved å rekrystallisere det to ganger fra etanol/heptan, og ga 24,09 % av sluttproduktet. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,14 (d, 3H), 1,62 (dd, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,29-4,53 (m, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38-4,49 (m, 1H).

Eksempel 297.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid

[0552] Følgende framgangsmåte gjør det mulig å preparere rene diastereomerer fra optisk rene 1-hydroksylpropionamider. Prosedyren med start fra racemisk startmateriale er beskrevet her.

a) 2-(tert-butyldifenylsilyloksy)propanamid

[0553] 2-hydroksy-propanamid (227 mg, 2,55 mmol), DMF (2 ml), tert-butyldiklorodifenylsilan (1,0 ml, 1057 mg), imidazol (266 mg, 3,91 mmol) og 4-dimetylamino-pyridin (93 mg, 0,764 mmol) løst i DMF (2 ml) ble rørt under nitrogenatmosfære over helgen. Etter helgen ble temperaturen økt til 90 °C, og ble latt reagere i ytterligere 4 t. Blandingen ble deretter fordampet og ekstrahert med DCM/vann, og de kombinerte organiske fasene ble fordampet. Produktet ble rensset ved kolonnekromatografi. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,04 (d, 9H), 1,12 (d, 3H), 4,00 (q, 1H), 7,04 (bs, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,40-7,51 (m, 6H), 7,58-7,66 (m, 4H).

b) 2-(tert-butyldifenylsilyloksy)propantioamid

[0554] En flaske inneholdende 2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (387 mg, 0,957 mmol) ble satt under nitrogenatmosfære. 2-(tert-butyldifenylsilyloksy)propanamid (622 mg, 1,899 mmol) løst i tørr THF (10 ml) ble tilsatt, temperaturen ble økt til 60 °C, og blandingen ble latt reagere i 3 t. Løsemiddelet ble fordampet, og produktet ble ekstrahert fra DCM/vann. Produktet ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS: [M+1] = 344,56.

c) 2-(1-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)tiazol-4-karboksylysyre

[0555] En flaske inneholdende 3-brompyrodruesyre (317 mg, 1,901 mmol) ble satt under nitrogenatmosfære. 2-(tert-butyldifenylsilyloksy)propantioamid (653 mg, 1,901 mmol) ble løst i tørr THF (8 ml) og tilsatt gjennom et septum. Den følgende blandingen ble refluksert i to timer og deretter latt avkjøle til RT. Løsemiddelet ble fordampet og ekstrahert med DCM/vann, og de kombinerte organiske fasene ble fordampet. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,07 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 5,14 (q, 1H), 7,39-7,54 (m; 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,26-7,69 (m, 2H), 8,38 (s, 1H).

d) 2-(1-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)-N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)tiazol-4-karboksamid

[0556] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(1-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)tiazol-4-karboksylysyre (326 mg, 0,792 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (105 mg, 0,403 mmol). Etter

ekstraksjon, basert på LC-MS-dataene, ble produktet estimert å være rent nok til neste trinn. LC-MS: $[M+1] = 655,30$.

e) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hydroksyetyl)thiazol-4-karboksamid

[0557] 2-(1-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)-N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid (264 mg, 0,403 mmol) løst i THF (20 ml) og tetrabutylammoniumfluorid, 1,0 M løsning i THF (0,41 ml, 0,410 mmol), ble tilsatt i en flaske og rørt ved RT over natten. Etter å ha reagert i en time ble mer tetrabutylammoniumfluorid, 1,0 M løsning i THF (0,41 ml, 0,410 mmol), tilsatt. Råproduktet ble tørket ved fordampning og ekstrahert med DCM/vann. Den organiske fasen ble isolert med faseseparator og fordampet. Produktet ble renset ved henholdsvis hurtigkromatografi og rekrystallisering fra etylacetat/heptan. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,10-1,15 (m, 3H), 1,46 (t, 3H), 4,29-4,52 (m, 3H), 4,93-5,01 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,33-8,39 (m, 1H).

Eksempel 298.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) 5-(3,4-diklorfenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol

[0558] 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronsyre-pinakolester (6,16 g, 22,13 mmol) og 4-Brom-1,2-diklor-benzen (2,84 ml, 22,13 mmol) ble løst i DMF (20 ml) under nitrogenatmosfære. Bis(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid (0,777 g, 1,107 mmol) ble tilsatt sammen med natriumkarbonat (22,13 ml, 44,3 mmol), og den resulterende blandingen ble rørt ved 50 °C i 3 t. DMF ble fordampet, vann ble tilsatt (15 ml) og ekstrahert med etylacetat. Kombinerte organiske faser ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og tørket med vakuum ved 40 °C. Produktet ble renset ved rekrystallisering fra henholdsvis dietyleter og dietyleter/heptan. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,50-1,69 (m, 3H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,31-2,44 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 5,23 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H).

b) 5-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol

[0559] 5-(3,4-Diklorfenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (2,840 g, 9,56 mmol) og 10 % HCl i EtOH (1,9 mmol/ml) (10 ml) ble tilsatt i en flaske og rørt over helgen ved RT.

Blandingen ble deretter fordampet. Vann (45 ml) ble tilsatt, og blandingen ble nøytralisert med mettet NaHCO_3 . Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske fasene tørket med Na_2SO_4 . Tørkemiddelet ble filtrert bort, og den resulterende blandingen fordampet og tørket med vakuum ved 40 °C. Produktet ble brukt som sådan uten ytterligere rensing. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 6,83-6,86 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,72-7,86 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 13,06 (s, 1H).

c) (S)-1-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-amin

[0560] I en flaske inneholdende 5-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol (1,5 g, 7,04 mmol), (S)-tert-butyl 1-hydroksypropan-2-ylkarbammat (1,357 g, 7,74 mmol) og trifenyfosfin (2,77 g, 10,56 mmol) ble det tilsatt tørr THF (30 ml) under nitrogenatmosfære. Etter noen minutters røring ble DIAD (2,77 ml, 14,08 mmol) tilsatt dråpevis gjennom et septum samtidig som det ble brukt isbad for å hindre temperaturen i å stige. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT over natten. Blandingen ble fordampet Boc-beskyttelsen ble fjernet ved å tilsette etanol (7 ml), 10 % HCl/EtOH (50 ml), konsentrert HCl (5 ml) og røre blandingen over helgen. Blandingen ble fordampet, ekstrahert med DCM/vann. Vannfasens pH ble justert til $\square$ 12 med 2 M NaOH og ekstrahere fasen igjen med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,00 (d, 3H), 4,70-4,87 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 8,02 (d, 1H).

d) (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0561] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (71,9 mg, 0,466 mmol) og (S)-1-(3-(3,4-diklorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-amin (126 mg, 0,466 mmol). Produktet ble rensert ved rekrySTALLISERING fra acetonitril. Utbytte 12,61 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,05-1,25 (m, 3H), 4,18-4,53 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,57-7,85 (m, 3H), 7,89-7,98 (m, 1H), 8,39-8,54 (m, 1H), 14,05&14,12 (2 bred s, 1H).

Eksempel 299.

(S,E/Z)-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-(hydroksyimin)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0562] I en flaske inneholdende (S)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (50,0 mg, 0,126 mmol) fra eksempel 78 løst i etanol (3 ml) og THF (1 ml) ble det tilsatt hydroksylamin HCl (10,47 mg, 0,151 mmol) og vannfritt natriumacetat (12,36 mg, 0,151 mmol). Den følgende blandingen ble rørt ved RT i

5 t, hvorefter 5 dråper dimetylamin ble tilsatt. Røring fortsatte over natten. Neste dag ble blandingen fordampet og ekstrahert med etylacetat/vann. De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Råproduktet ble tørket med vakuum ved 40 °C over helgen. Produktet var rent nok uten ytterligere rensingstrinn. Produktet ble oppnådd som en blanding av E/Z-isomerer av oksim. Utbytte 82 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13-1,19 (m, 3H), 2,11 (s, 2H, E/Z), 2,16 (s, 1H, E/Z), 4,26-4,37 (m, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 8,26 (bs, 1H), 11,07 (bs, □0,5H), 11,27 (bs, □0,5H), 13,48 (bs, 1H).

Eksempel 300.

N-((S)-1-(4-klor-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0563] I en 0 °C løsning inneholdende natriumtetrahydroborat (0,022 g, 0,580 mmol) løst i etanol (1 ml) ble (S)-3-acetyl-N-(1-(4-klor-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (0,125 g, 0,290 mmol) fra eksempel 224 løst i 2 ml etanol sakte tilsatt. Blandingen ble rørt ved 0 °C noen minutter, hvorefter blandingen ble latt oppvarmet til RT og røringen ble fortsatt i 4,5 t. Noen dråper vann ble sakte tilsatt. pH ble justert til under 4 med 2 M HCl. Løsemiddelet ble fordampet, og residuet ekstrahert med DCM/vann. Organisk fase ble isolert med faseseparator og fordampet. Produktet ble rensert ved rekrySTALLISERING fra etanol. Utbytte 51,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,14 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 4,23-4,37 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,05-8,14 (m, 3H), 13,03 (s, 1H).

Eksempel 301.

(R,E/Z)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(1-(hydroksyimin)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) (R)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0564] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,229 g, 1,486 mmol) og (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-difluorbenzonitril (0,380 g, 1,449 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. Utbytte 64,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,62 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,31 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (bs, 1H), 10,97 (bs, 1H).

b) (R,E/Z)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(1-(hydroksyimin)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0565] I en løsning inneholdende (R)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (50,2 mg, 0,126 mmol) løst i etanol (3 ml) ble det tilsatt hydroksylaminhydroklorid (10,51 mg, 0,151 mmol) og vannfritt natriumacetat (12,40 mg, 0,151 mmol). Etter røring av det resulterende ved RT i 5 t ble det tilsatt 5 dråper dimetylamin, og røring ble fortsatt over natten. Blandingen ble fordampet, ekstrahert med etylacetat/vann, kombinerte organiske faser tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Sluttproduktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Produktet ble oppnådd som en blanding av E/Z-isomerer av oksim. Utbytte 81 %. 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,48 (d, 3H), 2,10 (s, 2,25H, E/Z), 2,14 (s, 0,75H, E/Z), 3,56-3,72 (m, 2H), 4,62-4,76 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (bs, □0,5H), 8,55 (bs, □0,5H), 10,98 (bs, □0,5H), 11,31 (bs, □0,5H), 13,48 (s, 1H).

Eksempel 302.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0566] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(2-furyl)-2H-pyrazol-3-karboksylsyre (3,42 g, 19,18 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (5 g, 19,18 mmol). Produktet ble rensset ved henholdsvis hurtigkromatografi og rekrySTALLISERING fra acetonitril. Utbytte 16,97 %. 1H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 13,70 (bred s, 1H).

Eksempel 303.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-4-cyan-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

a) 4-(4-brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-klorbenzo-nitril

[0567] 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (10 g, 34,8 mmol) og acetonitril (120 ml) ble tilsatt i en flaske, og temperaturen ble justert til 0 °C med et isbad. N-bromsuksinimid (6,80 g, 38,2 mmol) ble tilsatt i små batcher, slik at temperaturen

ble holdt under 5 °C. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 t. 10 % NaHSO₃ (100 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket, filtrert og fordampet. Produktet ble rensset ved rekrySTALLISERING fra etanol. Utbytte 82 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,51-1,59 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 5,49 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

b) 5-(3-klor-4-cyanfenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-karbonitril

[0568] 4-(4-brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-klorbenzonitril (3 g, 8,18 mmol), kobber(I)cyanid (0,733 g, 8,18 mmol) og N,N-dimetylformamid (15 ml) ble lastet i et mikrobølge-reagensrør. Blandingen ble oppvarmet 190 °C i 5 t. Reaksjonen ble quenched ved å helle blandingen i 200 ml 12 % ammoniakkløsning og røre i 30 min. Presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket i vakuum ved 40 °C. Produktet ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS: [M+1] = 313,75.

c) 5-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonitril

[0569] Til en løsning inneholdende 5-(3-klor-4-cyanfenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-karbonitril (2,686 g, 8,59 mmol) løst i etanol (25 ml) ble det tilsatt 10 % HCl-løsning i etanol (50 ml), og den resulterende blandingen ble rørt over natten. Råproduktet ble ekstrahert med DCM/vann. Vannfasens pH ble justert til 12 ved å tilsette 2 M NaOH. Vannfasen ble igjen ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 8,00-8,05 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 14,24 (s, 1H).

d) (S)-1-(2-aminopropyl)-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonitril

[0570] 5-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonitril (0,9 g, 3,94 mmol) løst i tørr THF (15 ml), (S)-tert-butyl 1-hydroksipropan-2-ylkarbammat (0,690 g, 3,94 mmol) og trifenyfosfin (1,549 g, 5,90 mmol) løst i tørr THF (15 ml) ble lastet inn i en flaske og avkjølt til 0 °C med et isbad. Di-tert-butylazodikarboksylat (1,360 g, 5,90 mmol) ble sakte tilsatt og rørt i 10 min mens temperaturen ble holdt ved 0 °C. Temperaturen ble latt stige til RT, og blandingen ble rørt over natten. Neste dag ble blandingen fordampet, og mellomproduktet avbeskyttet ved å tilsette 10 % HCl/EtOH-løsning (40 ml) og røre over natten ved RT. Blandingen ble igjen fordampet, og residuet ekstrahert med DCM/vann. Vannfasens pH ble justert til 12 ved å tilsette 2 M NaOH og ekstrahert igjen med DCM. Den organiske fasen ble isolert med faseseparator og fordampet. Produktet ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,14 (d, 3H), 4,27-4,39 (m, 3H), 6,50 (s, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

e) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-4-cyan-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0571] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksylysyre (53,0 mg, 0,420 mmol) og (S)-1-(2-aminopropyl)-3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonitril (100 mg, 0,350 mmol). Produktet ble rensset ved rekrystallisering fra henholdsvis dietyleter og dietyleter/etanol. Til slutt ble produktet også kjørt gjennom hurtigkromatografi. Utbytte 34,1 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,15 (d, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,36-4,51 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,69 (s, 1H).

Eksempel 304.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-hydroksypropan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0572] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(2-hydroksypropan-2-yl)oksazol-4-karboksylysyre (184 mg, 1,076 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (250 mg, 0,897 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 79 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 1,52 (s, 6H), 4,31 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,97-7,98 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Eksempel 305.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-hydroksypropan-2-yl)oksazol-4-karboksamid

[0573] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2-(2-hydroksypropan-2-yl)oksazol-4-karboksylysyre (197 mg, 1,151 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (250 mg, 0,959 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 57,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H), 1,53 (s, 6H), 4,31 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Eksempel 306.

1-(5-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl-karbamoyl)-1H-pyrazol-3-yl)etyl-pivalat

[0574] I en løsning inneholdende N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (53 mg, 0,133 mmol) løst i tørr pyridin (2 ml) ble 2,2-dimetylpropionsyre-anhydrid (0,031 ml, 0,153 mmol) tilsatt dråpevis under nitrogenatmosfære. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 2 t, hvorefter DMAP (2,5 mg, 0,020 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble latt reagere over natten. Neste morgen ble mer 2,2-dimetylpropionsyre-anhydrid (0,027 ml, 0,132 mmol) tilsatt, og blandingen ble igjen latt reagere over natten med røring. Blandingen ble fordampet, ekstrahert med DCM/vann, og de kombinerte organiske fasene ble fordampet. Produktet ble renset ved kolonnekromatografi og ga 51 % utbytte. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,18 (d, 9H), 1,21 (d, 3H), 1,65 (d, 3H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 5,85-5,91 (m, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Eksempel 307.

N-((S)-1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

[0575] (S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid (200 mg, 0,50 mmol) ble løst i etanol (10 ml), og natriumborhydrid (95 mg, 2,51 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble reflukset i 2 t, avkjølt, og mettet ammoniumklorid (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat, og de kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med vann, tørket og fordampet. Residuet ble renset to ganger med reversfase-hurtigkromatografi, som ga (6,7 mg, 3 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,13 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,39-4,53 (m, 1H), 4,72-4,84 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,79-7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Eksempel 308.

(S)-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

[0576] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)-benzonitril (120 mg, 0,408 mmol) og 5-metylisoksazol-3-karboksylsyre (62 mg, 0,489 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 88 mg (53 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,16 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,32-4,34 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,02 (d, 1H),

7,84 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).

Eksempel 309.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) Etyl-5-metoksy-2,4-dioksopentanoat

[0577] Under nitrogenatmosfære ble natrium (1,61 g, 70,0 mmol) løst i små deler i en flaske inneholdende tørr etanol (150 ml). Dietyloksalat (8,15 ml, 60 mmol) og metoksyacetone (5,52 ml, 60,0 mmol) ble tilsatt med en sprøyte. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 1 t. Flasken ble satt i et isbad, og en blanding av svovelsyre og isvann ble tilsatt dråpevis i den. Det resulterende presipitatet ble filtrert og vasket med DCM. Etanol/DCM-filtratet ble fordampet. Residuet ble løst i DCM, ekstrahert med saltlake, og DCM-fasen tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,28 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,19-4,23 (m, 2H), 4,27 (q, 2H).

b) Etyl-3-(metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

[0578] Etyl-5-metoksy-2,4-dioksopentanoat (2,168 g, 11,52 mmol) ble løst i etanol (100 ml), og hydrazindihydroklorid (4,84 g, 46,1 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble reflukset i 2 t. 200 ml vann ble tilsatt, og blandingens pH ble nøytralisert med NaHCO_3 . Blandingene ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake, tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Produktet ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,29 (t, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 13,62 (s, 1H).

c) 3-(Metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0579] Etyl-3-(metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (2,44 g, 13,25 mmol) løst i metanol (40 ml) og cesiumkarbonat (8,63 g, 26,5 mmol) løst i vann (40 ml) ble lastet i en flaske og rørt over natten ved RT under nitrogenatmosfære. Etylacetat (100 ml) og vann (100 ml) ble tilsatt, og pH ble justert til 3 med 10 % sitronsyre. Fasene ble separert, og vannfasen ble ekstrahert med mer etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 36,5 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 3,25 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 13,16 (bs, 2H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0580] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-(metoksymetyl)-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (0,119 g, 0,759 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,165 g, 0,633 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 5,07 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,54-4,62 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,17 (d, 1H).

Eksempel 310.

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid

[0581] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)-benzonitril (110 mg, 0,374 mmol) og 3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (58 mg, 0,374 mmol). Produktet ble rensset to ganger ved hurtigkromatografi. Utbytte 8 mg (4 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 2,48 (m, 3H), 4,29-4,38 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,15-7,19 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,44-8,50 (m, 2H), 14,13 (m, 1H).

Eksempel 311.

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

[0582] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (R)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (240 mg, 0,921 mmol) og 5-metylisoksazol-3-karboksytsyre (140 mg, 1,105 mmol). Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 46 mg (13 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Eksempel 312.

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-

hydroksypropyl)isoksazol-3-karboksamid**a) 2-(Pent-4-yn-2-yloksy)tetrahydro-2H-pyran**

[0583] (+/-)-4-Pentyn-2-ol (5,58 ml, 59,4 mmol) og 3,4-dihydro-2H-pyran (8,08 ml, 89 mmol) ble løst i DCM (100 ml). 4-Toluensulfonsyre-pyridinsalt (1,494 g, 5,94 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble rørt i 4 t ved RT med CaCl₂-rør. Blandingen ble konsentrert. 50 ml dietyleter ble tilsatt, ekstrahert med saltlake og tørket med MgSO₄, filtrert og fordampet. Produktet ble brukt i de etterfølgende trinnene uten ytterligere rensing. LC-MS: [M+1] = 169,23.

b) Etyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)propyl)isoksazol-3-karboksylat

[0584] Etylkloroksimidacetat (1 g, 6,60 mmol) og 2-(pent-4-yn-2-yloksy)tetrahydro-2H-pyran (3,33 g, 19,80 mmol) ble løst i dietyleter (20 ml), og blandingen ble rørt grundig. Trietylamin (0,920 ml, 6,60 mmol) fortynnet med dietyleter ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med vann, og den organiske fasen tørket med MgSO₄, filtrert og fordampet. Produktet ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS: [M+1] = 284,32.

c) 5-(2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)propyl)isoksazol-3-karboksylsyre

[0585] Etyl-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)isoksazol-3-karboksylat (1,87 g, 6,60 mmol) ble løst i THF (20 ml). Litiumhydroksidmonohydrat 1 M (6,60 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble rørt over natten ved RT. Neste dag ble mer litiumhydroksidmonohydrat 1 M (3,3 ml + 13,20 ml) tilsatt, og blandingen ble igjen rørt over natten. THF ble fordampet, vann ble tilsatt, og pH ble justert til 4 med sitronsyreløsning. Blandingen ble ekstrahert fire ganger med etylacetat, og de kombinerte organiske fasene tørket og fordampet. LC-MS: [M+1] = 256,27.

d) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)propyl)isoksazol-3-karboksamid

[0586] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)isoksazol-3-karboksylsyre (0,392 g, 1,534 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble rensset ved reversfase-hurtigkromatografi. LC-MS: [M+1] = 498,97.

e) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-

hydroksypropyl)isoksazol-3-karboksamid

[0587] N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)isoksazol-3-karboksamid (0,1 g, 0,201 mmol), etanol (2 ml) og hydrogenklorid, 10 % i EtOH (0,5 ml, 1,350 mmol) ble blandet sammen og rørt over helgen ved RT. Blandingen ble fordampet, mer etanol ble tilsatt og fordampet igjen. Produktet var rent nok uten ytterligere rensing. Utbytte 51,7 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,09 (dd, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,48-6,50 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,73 (d, 1H).

Eksempel 313.**(S)-5-((1H-imidazol-1-yl)metyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid**

[0588] (S)-5-(brommetyl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid (0,328 g, 0,731 mmol) fra eksempel 197(a) ble løst i acetonitril (10 ml), og imidazol (0,31 g, 4,55 mmol) løst i acetonitril (3 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved RT over natten. Blandingen ble fordampet, residuet løst i etylacetat og ekstrahert med vann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og fordampet. Produktet ble rensed ved rekrySTALLISERING fra etylacetat. Utbytte 13,81 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,15 (d, 3H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

Eksempel 314.**(S)-3-acetyl-4-klor-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid****a) Metyl-3-acetyl-4-klor-1H-pyrazol-5-karboksylat**

[0589] I en flaske inneholdende metyl-3-acetyl-1H-pyrazol-5-karboksylat (4,0 g, 0,0238 mol) i etansyre (60 ml) ble det tilsatt 5 % natriumhypokloritt (284 ml, 0,190 mol) dråpevis ved 10-12 °C. Blandingen ble rørt ved RT over tre netter ved tilsetning av mer 5 % natriumhypokloritt (177 ml, 0,119 mol totalt) i løpet av andre og tredje dag. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. Organisk lag ble tørket

med vannfritt Na_2SO_4 og konsentrert. Råproduktet ble rekrystallisert to ganger fra n-heksan. Utbytte 23 %. LC-MS: $[\text{M}+1] = 203,5$.

b) 3-Acetyl-4-klor-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0590] Til en blanding inneholdende metyl-3-acetyl-4-klor-1H-pyrazol-5-karboksylat (1,3 g, 0,0064 mol) i THF (30 ml) ble det tilsatt litiumhydroksid (1,35 g, 0,032 mol) i vann (15 ml) dråpevis ved 5-10 °C. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 18 t. Kaldt vann (15 ml) ble tilsatt, og pH ble justert til ≈ 4 med 1N kaliumbisulfat. Produktet ble ekstrahert med etylacetat, det organiske laget tørket med vannfritt Na_2SO_4 og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved rekrystallisering fra dietyleter/n-heksan. Utbytte 56 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2,57 (s, 3H), 13,91 (bs, 1H), 14,69 (s, 1H).

c) (S)-3-acetyl-4-klor-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0591] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-acetyl-4-klor-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,527 g, 2,79 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,56 g, 2,148 mmol). Produktet ble rensed ved reversfase-hurtigkromatografi. Utbytte 30,8 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,16 (d, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,27 (bs, 1H), 14,45 (s, 1H).

Eksempel 315.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-oksopropyl)isoksazol-3-karboksamid

a) Etyl-5-(2-hydroksypropyl)isoksazol-3-karboksylat

[0592] Etylkloroksimidacetat (4 g, 26,4 mmol) og 4-pentyn-2-ol (10,00 ml, 107 mmol) ble løst i dietyleter (30 ml). En løsning av trietylamin (3,68 ml, 26,4 mmol) i dietyleter (20 ml) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Etter 1 t røring ved RT ble reaksjonsblandingen vasket med saltlake og vann, tørket med MgSO_4 og fordampet til tørrhet. Residuet ble rensed ved hurtigkromatografi med en gradient av metanol i metylenklorid, som ga 2,51 g (48 %) av tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ , 1,11 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,82-2,94 (m, 2H), 3,93-4,03 (m, 1H) 4,35 (q, 2H), 4,89 (d, 1H), 6,67 (s, 1H).

b) Etyl-5-(2-oksopropyl)isoksazol-3-karboksylat

[0593] Etyl-5-(2-hydroksypropyl)isoksazol-3-karboksylat (1,5 g, 7,53 mmol) ble løst i aceton (40 ml) og avkjølt til 0 °C. Jones' reagent (5,90 ml, 7,91 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i 30 min. Deretter ble reaksjonsblandingen latt oppvarmet til RT og rørt 18 t. Blanding av metanol (30 ml) og vann (30 ml) ble tilsatt, og så ble volatilene fordampet. Residuet ble ekstrahert med DCM, tørket med Na₂SO₄ og fordampet til tørrhet, som ga 1,38 g (93 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ, 1,32 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,29-4,44 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,67 (s, 1H).

c) 5-(2-Oksopropyl)isoksazol-3-karboksylsyre

[0594] Etyl-5-(2-oksopropyl)isoksazol-3-karboksylat (0,65 g, 3,30 mmol) ble løst i etanol (10 ml). En løsning av cesiumkarbonat (1,611 g, 4,94 mmol) i vann (5 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og den ble rørt i 7 t ved RT. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med vann, og pH ble justert til 2 med sitronsyre. Vannfasen ble ekstrahert med etylacetat, tørket med Na₂SO₄ og fordampet til tørrhet, som ga 0,203 g (36 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ, 2,21 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,67 (s, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-oksopropyl)isoksazol-3-karboksamid

[0595] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og 5-(2-oksopropyl)isoksazol-3-karboksylsyre (169 mg, 0,997 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi med en gradient av metanol i DCM, som ga 101 mg (32 %) av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 1,54 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,20-4,49 (m, 2H), 4,53-4,64 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,65-6,69 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79-7,90 (m, 2H), 8,04 (d, 1H).

Eksempel 316.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-karboksamid

[0596] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-karboksylsyre (166 mg, 0,997 mmol). Produktet ble trituret med etanol. Utbytte 111 mg (35 %). ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ 1,09 (d, 3H),

1,58-1,72 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 4H), 4,24-4,46 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,05-8,08 (m, 2H), 12,68 (s, 1H).

Eksempel 317.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazol[5,1-c][1,4]oksazin-2-karboksamid

[0597] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og 6,7-dihydro-4H-pyrazol[5,1-c][1,4]oksazin-2-karboksytsyre (166 mg, 0,997 mmol). Produktet ble triturerert med acetonitril. Utbytte 95 mg (46 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,09 (d, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97-7,99 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

Eksempel 318.

4-Klor-N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0598] I en blanding inneholdende natriumborhydrid (0,044 g, 1,159 mmol) i etanol (10 ml) ble det sakte tilsatt (S)-3-acetyl-4-klor-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid (0,5 g, 1,159 mmol) fra eksempel 314, og temperaturen ble økt til 50 °C i 10 min. Reaksjonsblandingen ble rørt ved RT i 19 t. Mettet ammoniumklorid (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, kombinerte organiske lag tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 45,6 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H), 1,58 (dd, 3H), 2,88 (bs, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 5,04-5,12 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H), 11,27 (bs, 1H).

Eksempel 319.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoksazol-3-karboksamid

[0599] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med

start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (90 mg, 0,345 mmol) og 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoksazol-3-karboksytsyre (75 mg, 0,449 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 111 mg (78 %). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,24 (d, 3H), 1,69-1,83 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 4H), 4,25-4,43 (m, 2H), 4,52-4,61 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

Eksempel 320.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-prazol-1-yl)propan-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]isoksazol-3-karboksamid

[0600] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]isoksazol-3-karboksytsyre (0,101 g, 0,598 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,12 g, 0,460 mmol). Produktet ble renset ved reversfase-hurtigkromatografi. Utbytte 9,50 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,26 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,50-4,62 (m, 1H), 4,86-4,90 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H).

Eksempel 321.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(6-metylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0601] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (220 mg, 0,844 mmol) og 1-(6-metylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksytsyre (223 mg, 1,097 mmol). Produktet ble trituret med acetonitril. Utbytte 153 mg (40 %). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,59 (s, 1H), 4,28-4,45 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Eksempel 322.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksamid

[0602] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med

start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksytsyre (163 mg, 0,997 mmol). Produktet ble trituret med acetonitril. Utbytte 168 mg (54 %). ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ 1,18 (d, 3H), 4,32-4,45 (m, 2H), 4,49-4,56 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,97-8,99 (m, 1H).

Eksempel 323.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-fluorimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid

[0603] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og 3-fluorimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksytsyre (180 mg, 0,997 mmol). Produktet ble trituret med acetonitril. Utbytte 217 mg (67 %). ¹H-NMR (400 MHz; *d*₆-DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 4,31-4,44 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,31 (1H, d), 8,55 (d, 1H).

Eksempel 324.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksamid

[0604] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksytsyre (0,076 g, 0,466 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,1 g, 0,359 mmol). Produktet ble rensset ved rekrystallisering fra acetonitril. Utbytte 46,0 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,32 (d, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H).

Eksempel 325.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-fluorimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksamid

[0605] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,1 g, 0,359

mmol) og 3-fluorimidazo[1,2-a]pyridin-2-karboksytsyre (0,084 g, 0,466 mmol). Produktet ble renset ved rekrystallisering fra acetonitril. Utbytte 37,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,59-3,69 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

Eksempel 326.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-karboksamid

[0606] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-karboksytsyre (0,078 g, 0,466 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,1 g, 0,359 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 65,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,11 (d, 3H), 1,55-1,71 (m, 4H), 2,53-2,60 (m, 4H), 4,27 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,38-3,46 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,90-7,97 (m, 2H), 12,66 (s, 1H).

Eksempel 327.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazol[5,1-b][1,3]oksazin-2-karboksamid

[0607] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 6,7-dihydro-5H-pyrazol[5,1-b][1,3]oksazin-2-karboksytsyre (0,078 g, 0,466 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,1 g, 0,359 mmol). Produktet ble renset ved henholdsvis rekrystallisering fra acetonitril og hurtigkromatografi. Utbytte 53,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,19 (d, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 4,18-4,34 (m, 5H), 4,41 (dd, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H).

Eksempel 328.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-karboksamid

[0608] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazol-3-karboksytsyre (0,078 g, 0,466 mmol) og

(S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,1 g, 0,359 mmol). Produktet ble renset ved rekrystallisering fra acetonitril. Utbytte 32,5 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 2,79 (t, 2H), 3,89-3,94 (m, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,84-4,94 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H).

Eksempel 329.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-4-hydroksypikolinamid

[0609] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-Hydroksy-2-pyridinkarboksytsyre (0,139 g, 0,997 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble renset ved rekrystallisering fra etanol/vann. Utbytte 22,19 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,10 (d, 3H), 4,29-4,49 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,82 (d, 1H).

Eksempel 330.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(6-metylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksamid

[0610] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 1-(6-metylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-karboksytsyre (0,190 g, 0,933 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,2 g, 0,718 mmol). Produktet ble renset ved rekrystallisering fra acetonitril. Utbytte 55,3 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,31-4,52 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87-7,96 (m, 3H), 8,02-8,04 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

Eksempel 331.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid

a) (S)-tert-butyl-2-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-karboksylat

[0611] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med

start fra 7-(tert-butoksykarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksytsyre (0,044 g, 0,165 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-benzonitril (0,033 g, 0,127 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. LC-MS: $[M+1] = 510,988$.

b) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid, HCl

[0612] (S)-tert-butyl-2-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ylkarbamoyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-karboksylat (0,029 g, 0,057 mmol) ble løst i etanol (2 ml), og hydrogenklorid (gass i EtOH) $\square 10\%$ (0,173 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT i 6 dager, med tilsetning av mer hydrogenklorid (gass i EtOH) $\square 10\%$ (0,173 + 0,173 + 2 ml) under reaksjonens siste dager. Løsemiddelet ble fordampet, etanol (5 ml) ble tilsatt, og løsemiddelet ble fordampet igjen. Dette ble gjentatt én gang til. Produktet ble renset ved rekrystallisering fra acetonitril. LC-MS: $[M+1] = 447,332$.

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid

[0613] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-2-karboksamid (23 mg, 0,056 mmol) ble løst i metanol (2 ml). Trietylamin (0,078 ml, 0,561 mmol), formaldehyd, 37 vekt-% løsning i vann (0,067 ml, 0,561 mmol) og natriumcyanborhydrid (35,3 mg, 0,561 mmol) ble tilsatt i løsningen. Den resulterende blandingen ble rørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingene ble fortynnet med DCM, ekstrahert med NaHCO_3 -løsning, kombinerte organiske faser ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Produktet ble renset med LC/MS-trigger. Utbytte 33,6 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,26 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,06 (s, 1H).

Eksempel 332.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]isoksazol-3-karboksamid

[0614] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]isoksazol-3-karboksytsyre (0,174 g, 1,026 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (0,22 g, 0,789 mmol). Produktet ble renset med LC/MS-trigger. Utbytte 13,26 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ

1,23 (d, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,89 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,76-7,77 (m, 1H).

Eksempel 333.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

a) 1H-imidazol-4-karbonitril

[0615] En blanding av 4-formylimidazol (5 g, 52,0 mmol), pyridin (30 ml) og hydroksylaminhydroklorid (4,07 g, 58,5 mmol) ble rørt i 2 t ved RT. I neste trinn ble blandingen oppvarmet til 100 °C, og eddiksyreanhydrid (9,29 ml, 99 mmol) ble tilsatt dråpevis. Til slutt ble reaksjonsblandingens temperatur sakte senket til RT med røring. Blandingens pH ble justert til 7,9 med 30 % NaOH. Vannfasen ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake og fordampet. Toluen ble tilsatt to ganger og fordampet. Restene ble rekrystallisert fra toluen, filtrert, og krystallene ble vasket med diisopropyleter. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

b) 1-trityl-1H-imidazol-4-karbonitril

[0616] I en blanding inneholdende trifenylmetylklorid (1,647 g, 5,91 mmol), 1H-imidazol-4-karbonitril (0,5 g, 5,37 mmol) og tørr acetonitril (17 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,295 ml, 9,29 mmol) dråpevis, og den resulterende blandingen ble rørt over natten ved RT. Heksan (1,6 ml) og vann (17 ml) ble helt i blandingen, og røringen ble fortsatt i ytterligere 30 min. Presipitatet ble filtrert og tørket med vakuum. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,06-7,12 (m, 6H), 7,35-7,40 (m, 10H), 7,49 (d, 1H).

c) (Z)-N'-hydroksy-1-trityl-1H-imidazol-4-karboksimidamid

[0617] En blanding inneholdende 1-trityl-1H-imidazol-4-karbonitril (1,6 g, 4,77 mmol), etanol (20 ml), trietylamin (1,995 ml, 14,31 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (0,663 g, 9,54 mmol) ble oppvarmet til 70 °C og rørt 4 t. Blandingens ble avkjølt med et isbad, litt vann (10 ml) ble tilsatt, og det presipiterte produktet filtrert og vasket godt med vann. Produktet ble tørket med vakuum ved 40 °C. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 5,43-5,50 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 6H), 7,36-7,46 (m, 10H), 9,10 (d, 1H).

d) Etyl-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylat

[0618] En blanding inneholdende (Z)-N'-hydroksy-1-trityl-1H-imidazol-4-karboksimid-amid (1,08 g, 2,93 mmol) og pyridin (20 ml) ble avkjølt til 0 °C. Etyloksalyklorid (0,426 ml, 0,520 g) ble tilsatt dråpevis, og den resulterende blandingen ble rørt i 10 min og deretter latt oppvarmet til RT. Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet til 70 °C og rørt i 2,5 t. Flaskens innhold ble så helt i 50 ml isvannblanding og ekstrahert med tert-butylmetyleter. Den organiske fasen ble tørket og fordampet. Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,33 (t, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,14-7,19 (m, 6H), 7,39-7,48 (m, 9H), 7,53 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

e) 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre

[0619] Etyl-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylat (1,1 g, 2,442 mmol) ble løst i etanol (60 ml), og den resulterende løsningen ble avkjølt til 0 °C. Cesiumkarbonat (6,36 g, 19,53 mmol) ble løst i vann (25 ml) og tilsatt i løsningen. Reaksjonsblandingen ble reflukset i 1 t. Etanol ble fordampet, fortynnet med vann, filtrert og vasket med vann. Det faste stoffet ble tørket i vakuum ved 40 °C. Produktet ble renset ved rekrystallisering fra henholdsvis THF og etylacetat. LC-MS: [M+1] = 423,435.

f) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0620] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksylsyre (0,211 g, 0,499 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,1 g, 0,384 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. LC-MS: [M+1] = 666,142.

g) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid

[0621] I en flaske inneholdende (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid (0,148 g, 0,223 mmol) ble det tilsatt en løsning av THF (9 ml), maursyre (1 ml, 0,223 mmol) og vann (0,1 ml). Den resulterende blandingen ble rørt ved RT. I løpet av de neste 2 dager ble det tilsatt 7 ml maursyre. Løsemidlene ble fordampet, acetonitril ble tilsatt og fordampet, og denne prosedyren ble gjentatt to ganger. Produktet ble renset med LC/MS-trigger. Utbytte 42,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; MeOD): δ 1,33 (d, 3H), 4,36 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,55-4,66 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,78-7,92 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

Eksempel 334.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) etyl-5-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylat

[0622] En løsning av dietyloksalpropionat (9,15 ml, 49,5 mmol) og hydrazindihydroklorid (6,23 g, 59,3 mmol) i etanol (50 ml) ble refluksert i 1 t. Blandingen ble deretter avkjølt, og vann (150 ml) ble tilsatt. Løsningen ble nøytralisert med fast NaHCO_3 og ekstrahert fire ganger med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med saltlake og vann, tørket med Na_2SO_4 og fordampet til tørrhet, som ga 7,81 g (80 %) av tittelforbindelsen. LC-MS: $[\text{M}+1] = 199,22$.

b) 5-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylsyre

[0623] 2 M løsning av natriumhydroksid (98 ml, 197 mmol) ble tilsatt til en løsning av 5-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylat (7,8 g, 39,4 mmol) i etanol (70 ml) og THF (30 ml). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 3 t, og deretter ble løsemidlene fordampet, og vann (200 ml) ble tilsatt til residuet. Det ble forsurt til pH 1 med kons. HCl og ekstrahert tre ganger med EtOAc. Presipitatet dannet i ekstraksjonen ble filtrert og vasket med EtOAc, og filtratet fordampet til tørrhet, som ga 4,2 g (62 %) av tittelforbindelsen. LC-MS: $[\text{M}+1] = 171,17$.

c) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0624] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-etoksy-4-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,117 g, 0,690 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,15 g, 0,575 mmol). Produktet ble rensert ved reversfase-hurtigkromatografi. Utbytte 4,21 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,16 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,28-4,33 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 12,08 (s, 1H).

Eksempel 335.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

a) Etyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)etyl)isoksazol-3-karboksylat

[0625] Etylkloroksimidacetat (1 g, 6,60 mmol) og 2-(but-3-ynyloksy)tetrahydro-2H-pyran (3,05 g, 19,80 mmol) ble løst i dietyleter (20 ml). Tri-etylamin (0,668 g, 6,60 mmol) ble fortynnet med dietyleter (10 ml) og tilsatt dråpevis i forrige blanding. Etter tilsetning ble reaksjonsblandingen ekstrahert med vann, og det organiske laget ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet. LC-MS: [M+1] = 172,17.

b) 5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)etyl)isoksazol-3-karboksylsyre

[0626] Etyl-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)isoksazol-3-karboksylat (1,77 g, 6,57 mmol) ble løst i THF (20 ml). 1 M litiumhydroksidmonohydrat (6,57 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen rørt ved RT i 2 t. I løpet av samme dag ble mer 1 M litiumhydroksidmonohydrat (19,71 ml totalt) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt over natten. THF ble fordampet, vann ble tilsatt, og pH ble justert til 4 med sitronsyreløsning. Blandingen ble ekstrahert fire ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket og fordampet. LC-MS: [M+1] = 242,24.

c) N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)etyl)isoksazol-3-karboksamid

[0627] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)isoksazol-3-karboksylsyre (0,222 g, 0,921 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble rensert ved reversfase-hurtigkromatografi. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, 3H), 1,34-1,51 (m, 4H), 1,52-1,69 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,85-3,93 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,41-4,50 (in, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid

[0628] I en løsning inneholdende N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)isoksazol-3-karboksamid (0,04 g, 0,083 mmol) og etanol (4 ml) ble det tilsatt hydrogenklorid, 10 % i EtOH (0,5 ml, 1,350 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt i 2 t ved RT. Blandingen ble fordampet, 2 ml dietyleter ble

tilsatt og rørt. Det presipiterte produktet ble filtrert og vasket med kald heptan. Produktet var rent nok uten ytterligere rensing. Utbytte 85 %. ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1,16 (d, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,73 (d, 1H).

Eksempel 336.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazol[5,1-b][1,3]oksazin-2-karboksamid

[0629] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (200 mg, 0,767 mmol) og 6,7-dihydro-5H-pyrazol[5,1-b][1,3]oksazin-2-karboksylsyre (168 mg, 0,997 mmol). Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. Utbytte 251 mg (80 %). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,21 (d, 3H), 2,27-2,32 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,26-4,43 (m, 4H), 4,51-4,60 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 8,03 (d, 1H).

Eksempel 337.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksamid

[0630] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klor-6-fluorbenzonitril (120 mg, 0,431 mmol) og 5-(2-hydroksypropan-2-yl)isoksazol-3-karboksylsyre (96 mg, 0,560 mmol). Produktet ble trituret med etanol. Utbytte 67 mg (36 %). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1,17 (d, 3H), 1,47 (s, 6H), 4,31-4,33 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

Eksempel 338.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksamid

a) (Z)-etyl-2-hydroksy-2-(4-okso-2H-pyran-3(4H,5H,6H)-yliden)acetat

[0631] Litiumbis(trimetylsilyl)amid 1 M løsning (30,0 ml, 30,0 mmol) og dietyleter (40 ml)

ble tilsatt i en flaske under nitrogenatmosfære og avkjølt til -72°C med tørris/acetone-bad. Tetrahydro-4H-pyran-4-on (3 g, 30,0 mmol) ble fortynnet med dietyleter (10 ml) og sakte tilsatt til den tidligere avkjølte blandingen. Den resulterende blandingen ble rørt ved -70°C i én time. Dietyloksalat (4,07 ml, 30,0 mmol) fortynnet med dietyleter (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble latt oppvarmet til RT og rørt over natten. Det dannede gule presipitatet ble filtrert, vasket med kald dietyleter og tørket med vakuum ved 40°C . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,16 (d, 3H), 1,92 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 4,19 (s, 2H).

b) Etyl-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksylat

[0632] (Z)-etyl-2-hydroksy-2-(4-okso-2H-pyran-3(4H,5H,6H)-yliden)acetat (2,5 g, 12,49 mmol) ble løst i metanol (10 ml). Hydrazinhydroklorid (2,57 g, 37,5 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble refluksert i én time. Blandingene ble latt oppvarmet til RT, og løsemiddelet ble fordampet. Residuet ble løst i DCM og ekstrahert to ganger med vann. Det organiske laget ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet. Produktet ble rensert ved hurtigkromatografi. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,27 (d, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,24 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 13,40 (bs, 1H).

c) 2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksylsyre

[0633] Etyl-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksylat (0,97 g, 4,94 mmol) ble løst i metanol (20 ml) og avkjølt til 0°C med et isbad. Natriumhydroksid 2 M løsning (4,94 ml, 9,89 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble latt avkjølt til RT med røring. Blandingene ble rørt i 26 t, og i løpet av denne tiden ble det tilsatt ytterligere 7 ml natriumhydroksid 2 M løsning. Løsemiddelet ble fordampet, og pH ble justert til 2 med 1 M HCl. Det dannede presipitatet ble filtrert og vasket med vann. Det hvite faste stoffet ble tørket med vakuum ved 40°C . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 2,69 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 13,09 (bs, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksamid

[0634] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksylsyre (0,168 g, 0,997 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble tritureert to ganger med acetonitril. Utbytte 65,7 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,11 (d, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,56-4,68 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 12,98 (s, 1H).

Eksempel 339.

(S)-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

a) Litium-(Z)-4-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1-etoksy-1,4-dioksobut-2-en-2-olat

[0635] 5-acetyl-1-benzylimidazol (5 g, 24,97 mmol) ble løst i tørr dietyleter (100 ml). Blandingen ble avkjølt til -78 °C med tørris/acetone-bad. Litiumbis(trimetylsilyl)amid (27,5 ml, 27,5 mmol) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble rørt ved -78 °C i 1 t. Dietyloksalat (4,41 ml, 32,5 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble latt oppvarmet til RT. Den følgende blandingen ble rørt over natten ved RT. Det presipiterte produktet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1,22 (t, 3H), 4,11 (q, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,49 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

b) Etyl-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

[0636] I en suspensjon inneholdende litium-(Z)-4-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1-etoksy-1,4-dioksobut-2-en-2-olat (3,0 g, 9,80 mmol) og etanol (20 ml) ble det tilsatt hydrazindihydroklorid (1,337 g, 12,74 mmol), og den resulterende blandingen ble refluksert i 3 t under røring. Blandingen ble latt avkjølet til RT, og blandingen ble fordampet. Residuet ble suspendert i etanol, rørt og filtrert. Presipitatet ble vasket med kald etanol og tørket med vakuum ved 40 °C. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1,31 (t, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,18-7,37 (m, 6H), 8,19 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 14,53 (bs, 1H).

c) 3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0637] Etyl-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (0,5 g, 1,687 mmol) ble løst i metanol (10 ml). Blandingen ble avkjølt til 0 °C, og natriumhydroksid 2 M løsning (1,687 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble latt oppvarmet til RT med røring. Røring varte i to dager, og i løpet av denne tiden ble det tilsatt mer natriumhydroksid 2 M løsning (3,4 ml totalt). Den siste timen ble det rørt ved 40 °C. Metanol ble fordampet, og vann ble tilsatt. pH ble justert til 1 med 1M HCl, som presipiterte produktet ut av løsningen. Blandingen ble filtrert, presipitatet vasket med vann og tørket i vakuum ved 40 °C. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 5,82 (s, 2H), 7,17-7,38 (m, 6H), 8,17 (d, 1H), 9,39 (s, 1H), 14,35 (bs, 1H).

d) (S)-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid

[0638] Tittelforbindelsen ble preparert ved hjelp av framgangsmåten i eksempel 34(d) med start fra 3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (0,268 g, 0,997 mmol) og (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-klorbenzonitril (0,2 g, 0,767 mmol). Produktet ble renset ved hurtigkromatografi. Utbytte 44,9 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,49 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 11,75 (bs, 1H).

Eksempel 340.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(2,2-difluoretyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0639] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (100 mg, 0,271 mmol) ble suspendert i acetonitril (5 ml). 1,1-Difluor-2-jodetan (0,053 ml, 116 mg) og cesiumkarbonat (124 mg, 0,380 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble rørt over natten ved RT. Neste dag ble 2 ml THF og 50 µl 1,1-difluor-2-jodetan tilsatt, og røringen ble fortsatt i tre netter til. Ytterligere 0,2 ml 1,1-difluor-2-jodetan ble tilsatt, og reaksjonsblandingene ble rørt over natten. Reaksjonsblandingene ble fordampet. 3 ml N,N-dimetylformamid ble tilsatt, og blandingen filtrert. Filtratet ble renset med LC/MS-trigger. Utbytte 27,4 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22 (d, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,19-4,33 (m, 3H), 4,39 (dd, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 5,82-6,13 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H).

Eksempel 341.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1-(2-fluoretyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

[0640] (S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (100 mg, 0,271 mmol) suspendert i acetonitril (5 ml). I blandingen ble det tilsatt cesiumkarbonat (124 mg, 0,380 mmol) og 1-jod-2-fluoretan (0,049 ml, 0,596 mmol), og den resulterende blandingen ble rørt over natten ved RT. Vann (2 ml) ble tilsatt, og blandingen ble fordampet. Produktet ble renset med LC/MS-trigger. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,23 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,58-4,73 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H).

Eksempel 342.

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(2-hydroksypropan-2-yl)thiazol-4-karboksamid

[0641] (S)-etyl 4-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)karbamoylthiazol-2-karboksylat (0,28 g, 0,611 mmol) ble løst i tørr THF under nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til -78 °C med acetontørresbad. Metylmagnesiumbromid, 3 M løsning i Et₂O (0,408 ml, 1,223 mmol), ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble rørt i RT over natten. Neste dag ble blandingen igjen avkjølt til -78 °C, og 1,019 ml metylmagnesiumbromid, 3 M løsning i Et₂O, ble tilsatt. Blandingen ble rørt i RT over natten. Mettet ammoniumklorid ble tilsatt, og blandingen ble fortynnet med vann og DCM. Den organiske fasen ble vasket med saltlake og vann. Produktet ble rensset ved hurtigkromatografi. Utbytte 19,08 %. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,28 (d, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

Forkortelser

[0642]

THF = tetrahydrofuran

TFA = trifluoretansyre

TEAB = tetraetylammoniumbromid

DCM = diklormetan

DMF = dimetylformamid

EDCI = 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid

HOBt = 1-hydroksybenzotriazol

DIAD = diisopropylazodikarboksylat

DIPEA = N,N-diisopropyletylamin

DMSO = dimetylsulfoksid

DMAP = 4-dimetylaminopyridin

TLC = tynnlagskromatografi

IPA = isopropylalkohol

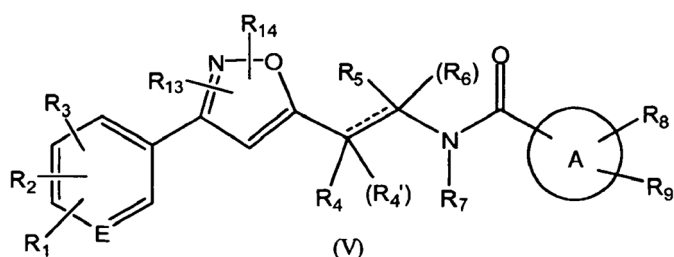
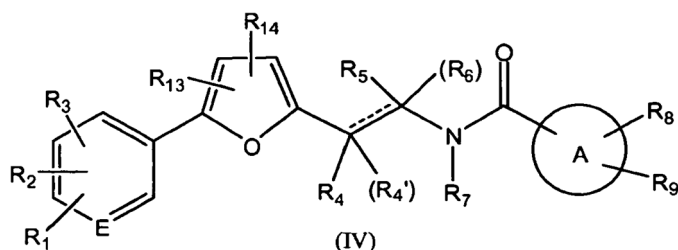
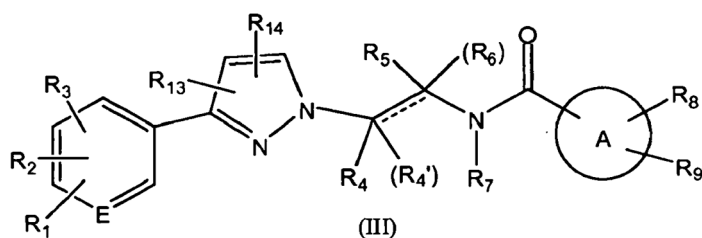
BOC = tert-butyloksykarbonyl

RT = romtemperatur

DCC = disykloheksylkarbodiimid

Patentkrav

1. Forbindelse på formelen (III), (IV) eller (V)



der

R₁ er hydrogen, halogen, cyan, nitro eller valgfritt substituert 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring;

R₂ er hydrogen, halogen, cyan, nitro, amino, C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, tio-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkoksy;

R₃ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl,

eller R₂ og R₃ sammen med karbonatomene de er festet til, danner en valgfritt substituert 5- eller 6-leddet karbosyklisk eller heterosyklisk ring;

der minst to av R₁, R₂ og R₃ ikke er hydrogen;

R₄, R_{4'}, R₅, R₆ og R₇ er, uavhengig, hydrogen, C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl eller hydroksy-C₁₋₇-alkyl;

ringatom E er C eller N;

stiplet linje vil si en valgfri dobbeltbinding;

A er en 5–12-leddet heterosyklisk ring;

R₈ er hydrogen, hydroksy, halogen, nitro, amino, cyan, okso, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, halo-C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyan-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, okso-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, metylsulfonamid-C₁₋₇-alkyl, oksiran-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylamino, hydroksy-C₁₋₇-alkylamino, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkylamino, C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl,

hydroksy- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl, hydroksyimin- C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkylhydroksy- C_{1-7} -alkyl, $-C(O)R_{10}$, $-OC(O)R_{17}$, $-NH-C(O)R_{18}$ eller en valgfritt substituert 5–12-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring, der hver gruppe er valgfritt knyttet til A-ring via C_{1-7} -alkylen-forbinder;

R_9 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, okso, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, okso- C_{1-7} -alkyl eller en valgfritt substituert 5- eller 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring, der hver gruppe er valgfritt knyttet til A-ring via C_{1-7} -alkylen-forbinder;

R_{10} er hydrogen, hydroksy, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, $NR_{11}R_{12}$, eller en valgfritt substituert 5–12-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring;

R_{11} er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl,

R_{12} er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R_{13} og R_{14} er, uavhengig, hydrogen, C_{1-7} -alkyl, halogen, cyan eller hydroksy- C_{1-7} -alkyl;

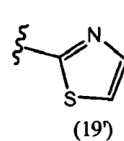
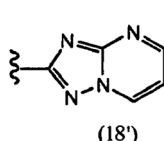
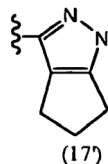
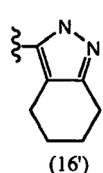
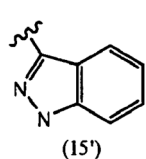
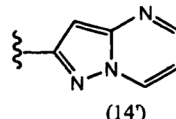
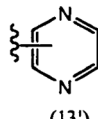
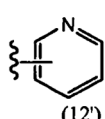
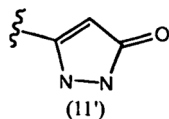
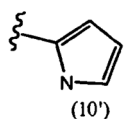
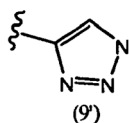
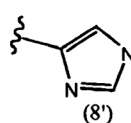
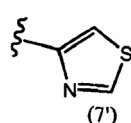
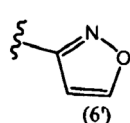
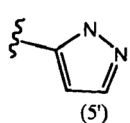
R_{17} er C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy, amino- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl;

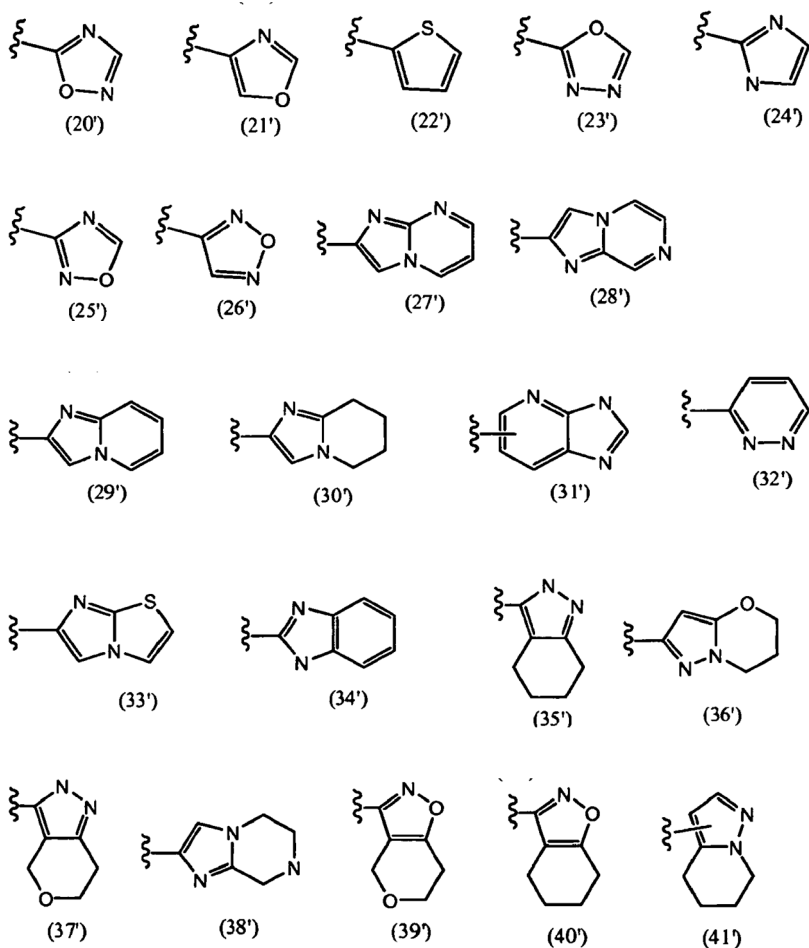
R_{18} er C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkyl; eller er et farmasøytisk akseptabelt salt av dette

der C_{1-7} -alkyl er en mettet rettkjedet, forgrenet eller syklisert kjederadikal som har 1 til 7 karbonatomer, og

C_{1-7} -alkylen-forbinder er en mettet rettkjedet eller forgrenet C_{1-7} -alkylkjede som forbinder to grupper.

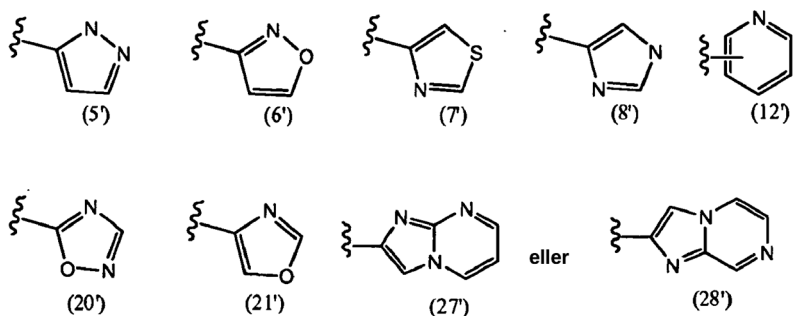
2. Forbindelse ifølge krav 1, der ring A er en hvilken som helst av følgende grupper eller tautomerer av disse





3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der ringatom E er C,
 R_1 er halogen, C_{1-7} -alkyl, cyan, nitro eller halo- C_{1-7} -alkyl,
 R_2 er cyan, halogen eller nitro,
 R_3 er hydrogen, halogen eller C_{1-7} -alkyl,

A er en hvilken som helst av



eller tautomerer av disse,

R_{13} og R_{14} er hydrogen,

R_4 (og eventuelt R_4') er hydrogen eller metyl,

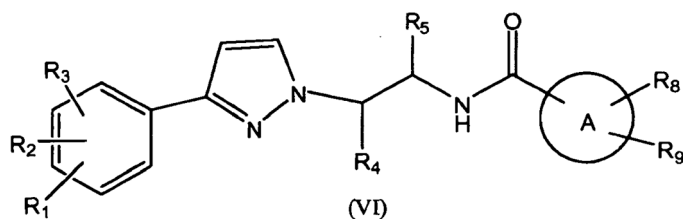
R_5 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl,

R₆ (eventuelt) er hydrogen,

R₈ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksyimin-C₁₋₇-alkyl, eller 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring eller -C(O)R₁₀ der R₁₀ er C₁₋₇-alkyl, og

R₉ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, som har formelen (VI)



der R₁ er halogen, metyl, cyan, nitro eller trifluormetyl; R₂ er cyan, halogen eller nitro; R₃ er hydrogen, halogen eller metyl; R₄ er hydrogen eller metyl; og R₅ er hydrogen eller C₁₋₃-alkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4, der R₁ er halogen, R₂ er cyan; R₃ er hydrogen, halogen eller metyl; R₄ er hydrogen, og R₅ er metyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1 som er

N-(2-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)etyl)-3-(morfolin-4-karbonyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;
(*S/R*)-N-(1-(5-(3,4-diklorfenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid;

(*S*)-N-(1-(3-(4-cyan-3-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(*S*)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid;

(*S*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isoksazol-3-karboksamid;

N-(2-(3-(3,4-dicyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(*R*)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-((*S*)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-3-(1-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(*S*)-2-amino-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid;

(*R*)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)-1 H-pyrazol-5-karboksamid;

(*R*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid;

(*S*)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-

karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

3-tert-butyl-N-(1-(5-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)furan-2-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

3-tert-butyl-N-(2-(5-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)furan-2-yl)etyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-(2-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-5-acetyl-N-(1-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(4-cyan-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-3-acetyl-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(1-hidroksyetyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)thiazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-(furan-2-yl)-1H-pyrazol-5-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(2-metyltiazol-4-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid;

(R)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-morfolintiazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-karboksamid;

(S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-5-(1-hidroksyetyl)isoksazol-3-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-karboksamid;

N-((S)-1-(3-(3-klor-4-cyan-2-metylfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2-(1-hidroksyetyl)thiazol-4-karboksamid;

(R)-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-2-(cyanmetyl)thiazol-4-

karboksamid;

(S)-N-{1-[3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-2-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid;

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyan-5-fluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-karboksamid;

(S)-3-acetyl-N-(2-(3-(4-cyan-3,5-difluorfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-5-karboksamid; eller

(S)-N-(1-(3-(3-klor-4-cyanfenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydropyran[4,3-c]pyrazol-3-karboksamid.

7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et av de foregående kravene sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 6 til bruk i en framgangsmåte for behandling eller forebygging av en androgenreseptor-avhengig tilstand, som omfatter å administrere til et individ som trenger det, en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen.

9. Forbindelse til bruk ifølge krav 8, der den androgenreseptoravhengige tilstanden er prostatakreft.

10. Forbindelse til bruk ifølge krav 9, der den androgenreseptoravhengige tilstanden er kastrasjonsresistent prostatakreft.

11. Bruk av en forbindelse ifølge et av kravene 1 til 6 i produksjonen av et medikament til forebygging eller behandling av en androgenreseptor (AR)-avhengig lidelse.

12. Bruk ifølge krav 11, der den androgenreseptoravhengige tilstanden er prostatakreft.

13. Bruk ifølge krav 12, der den androgenreseptoravhengige tilstanden er kastrasjonsresistent prostatakreft.