



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **332265**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

C07D 471/04 (2006.01)

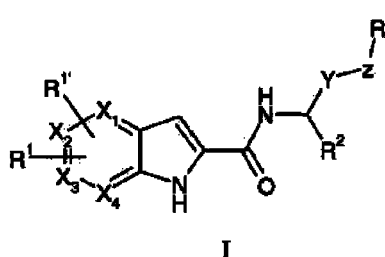
A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20055305	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.05.20 PCT/US2004/16243
(22)	Inng.dag	2005.11.10	(85)	Videreføringsdag	2005.11.10
(24)	Løpedag	2004.05.20	(30)	Prioritet	2003.05.21, US, 60/472,375 2004.03.08, US, 60/551,256
(41)	Alm.tilgj	2005.12.15			
(45)	Meddelt	2012.08.13			
(73)	Innehaver	Prosidion Ltd, Windrush Court, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, OXFORDSHIRE , Storbritannia Karen Lesley Schofield, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Stuart Edward Bradley, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Thomas Martin Krulle, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Peter John Murray, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Martin James Procter, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Robert John Rowley, c/o Prosidion Ltd, Windrush, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Colin Peter Sambrook Smith, c/o Prosidion Ltd, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia Gerard Hugh Thomas, c/o Prosidion Ltd, Windrush Court, Watlington Road, GB-OX46LT OXFORD, Storbritannia			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Pyrrolopyridin-2-karboksylysyreamidinhibitorer, fremstilling av og mellomprodukter ved fremstilling av slike, preparater og kombinasjoner omfattende slike, slike forbindelser og preparater som medikament samt slike forbindelser for behandling av sykdom			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Forbindelser representert ved Formel (I):
eller farmasøytisk akseptable salter
derav, er inhibitorer av glykogen-
fosforylase og er anvendelige i den
profylaktiske eller terapeutiske behandling
av diabetes, hyperglykemi,
hyperkolestero-lemi, hyperinsulinisme,
hyperlipidemi, hypertensjon,
aterosklerose eller vevsiskemi f.eks.
myokardial iskemi og som
kardiobeskyttere.



Foreliggende oppfinnelse omhandler pyrrolopyridin-2-karboksylysyreamidinhibitorer, fremstilling av og mellomprodukter ved fremstilling av slike, preparater og kombinasjoner omfattende slike, slike forbindelser og preparater som medikamenter samt slike forbindelser for behandling av sykdom.

Insulinavhengig Type I diabetes og ikke-insulinavhengig Type II diabetes fortsetter å presentere behandlingsvanskeligheter selv om klinisk aksepterte regimer som inkluderer diett, trening, hypoglykemiske midler og insulin er tilgjengelige. Behandling er pasientavhengig – derfor er det et kontinuerlig behov for nye hypoglykemiske midler, spesielt noen som kan bli bedre tolerert med færre ugunstige effekter.

Leveren og visse andre organer produserer glukose – og hever derved blodsukkernivået – ved å bryte ned glykogen eller ved å syntetisere glukose fra småmolekyl forløpere. Nedbrytningen av glykogen blir katalysert ved glykogen-fosforylase enzym. Følgelig, kan det å inhibere glykogen-fosforylase ("GP") redusere det forhøyede blodsukkernivået hos diabetiske pasienter.

Tilsvarende, har hypertensjon og dens assosierte patologier så som for eksempel aterosklerose, lipidemi, hyperlipidemi og hyperkolesterolemi blitt forbundet med forhøyede insulinnivåer (hyperinsulinisme), som kan føre til unormale blodsukkernivåer. Videre, kan myokardial iskemi resultere. Slike lidelser kan behandles med hypoglykemiske midler, inkludert forbindelser som inhiberer glykogen-fosforylase. De hjertebeskyttende effekter av glykogen-fosforylase inhibitorer, for eksempel etter reperfusjonsskade, er også beskrevet (se for eksempel Ross *et al.*, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Mars 2004, 286(3), H1177-84). Følgelig er det akseptert at forbindelser som inhiberer glykogen-fosforylase (se for eksempel U.S. Patent nr. 6.297.269) er anvendelige i behandlingen av diabetes, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperinsulinisme, hyperlipidemi, aterosklerose eller myokardial iskemi. Ikke desto mindre, ville det være ønskelig å oppnå andre nye forbindelser som inhiberer glykogen-fosforylase.

R. Kurukulasuriya, J.T. Link, *et al.*, *Current Medicinal Chem.*, **10**:99-121(2003) beskriver "Prospects for Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production." R. Kurukulasuriya, J.T. Link, *et al.*, *Current Medicinal Chem.*, **10**:123-153(2003) beskriver "Potential Drug Targets and Progress Towards Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production."

U.S. Patent nr. 6.297.269 og europeisk patentsøknad nr. EP 0832066 beskriver substituerte N-(indol-2-karbonyl)amider og derivater som glykogen-fosforylase inhibitorer. U.S. Patenter nr. 6.107.329 og 6.277.877 beskriver substituerte N-(indol-2-karbonyl)glysinamider og derivater som glykogen-fosforylaseinhibitorer. U.S. Patent nr. 6.399.601 beskriver bicykliske pyrrolylamider som glykogen-fosforylase inhibitorer. Europeiske patentsøknader nr. EP 0978276 og EP 1136071 beskriver inhibitorer av human glykogen-fosforylase og anvendelse av dem. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/68055 beskriver glykogen-fosforylase inhibitorer. U.S. Patent nr. 5.952.322 beskriver en metode for reduksjon av ikke-hjerte-iskemil vevsskade ved anvendelse av glykogen-fosforylase inhibitorer.

Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/55146 beskriver arylamidiner. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/62775 beskriver antiarrytmiske peptider. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/96346 beskriver tricykliske forbindelser. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 02/16314 beskriver substituerte polyaminforbindelser. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 02/20475 beskriver serinproteaseaktivitetshemmere. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 02/40469 beskriver bombesinreseptorantagonister. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 02/46159 beskriver guanidin og amidinderivater. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 00/69815 beskriver ureidosubstituerte cykliske aminderivater.

Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 00/43384 beskriver aromatiske heterocykliske forbindelser. Internasjonale patentpublikasjoner nr. WO 02/26697 og WO 00/76970 beskriver aromatiske derivater. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/32622 beskriver indoler. Europeisk patentsøknad nr. EP 1101759 beskriver fenylazolforbindelser. Europeisk patentsøknad nr. EP 1179341 beskriver cykliske aminoforbindelser. U.S. Patent nr. 6.037.325 beskriver substituerte heterocykliske forbindelser. U.S. Patent nr. 5.672.582 beskriver 4-substituerte cykloheksylaminderivater. Europeisk patentsøknad nr. EP 1201239 beskriver cykliske amin CCR3 antagonister. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 98/25617 beskriver substituerte arylpiperaziner. U.S. Patent nr. 5.756.810 beskriver fremstilling av 3-nitrobenzoat forbindelser.

U.S. Patent nr. 5.710.153 beskriver tetrazolforbindelser. U.S. Patenter nr. 6.174.887 og 6.420.561 beskriver amidforbindelser. S.P. Hiremath *et al.*, *Acta*

Ciencia Indica, **XVIII**:397(1992) beskriver syntesen og de biologiske aktiviteter av indolytiosemikarbazider og semikarbazider. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 96/36595 beskriver 3,4-disubstituerte fenylsulfonamider. U.S. Patent nr. 5.618.825 beskriver kombinatoriske sulfonamidbiblioteker. Europeisk patentsøknad nr. EP 0810221 beskriver oksygenholdige heterocykliske derivater. Europeisk patentsøknad nr. EP 0345990 beskriver polypeptidforbindelser. Europeisk patentsøknad nr. EP 0254545 beskriver diaminforbindelser.

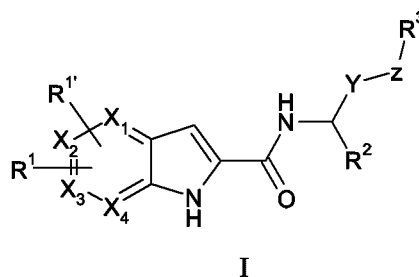
Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 97/31016 beskriver inhibitorer av SH2-medierte prosesser. U.S. Patent nr. 6.034.067 beskriver serinproteaseinhibitorer. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 97/17985 og U.S. Patent nr. 6.107.309 beskriver hemoregulerende forbindelser. U.S. Patent nr. 6.432.921 beskriver trombininhibitorer. U.K. Patentsøknad nr. GB 2292149 beskriver peptidinhibitorer av pro-interleukin-1 β omdannende enzym. U.S. Patent nr. 5.821.241 beskriver fibrinogen reseptorantagonister.

Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/02424 beskriver peptidborsyreforbindelser. U.S. Patenter nr. 6.001.811, 5.869.455 og 5.618.792 beskriver oksadiazol-, tiadiazol- og triazolpeptoider. U.S. Patenter nr. 5.885.967, 6.090.787 og 6.124.277 beskriver trombininhiberende peptidderivater. U.S. Patent nr. 6.455.529 beskriver adhesjonsreseptorantagonister. U.S. Patent nr. 6.410.684 beskriver serinproteaseinhibitorer.

Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 01/94310 beskriver bis-heterocykliske alkaloider. U.S. Patentpublikasjon nr. 20030004162A1, europeisk patentsøknad nr. EP 0846464 og internasjonal publikasjon nr. WO 96/39384 beskriver glykogen-fosforylaseinhibitorer. Internasjonal patentpublikasjon nr. WO 97/28798 beskriver pyrrolidinderivater. U.S. Patent nr. 5.346.907 beskriver aminosyreanaloger.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser representert ved Formel (I):



eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

én av X_1 , X_2 , X_3 og X_4 må være N og de andre må være C;

R^1 og $R^{1'}$ er hver uavhengig, halogen, hydroksy, cyano, C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl;

R^2 er C_{0-4} alkyl, $COOR^6$, COR^6 , C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl-, hydroksy C_{1-4} alkyl-, sykloalkyl C_{0-4} alkyl-, aryl C_{0-4} alkyl-, hetaryl C_{0-4} alkyl-, hvor hvilken som helst av aryl eller hetarylringene eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)-(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter;

Y er C_{0-2} alkyl eller $-CH(OH)-$;

Z er CH_2 , $-C(O)-$, $-O-$, $>N(C_{0-4}alkyl)$, $>N(C_{3-6}cykloalkyl)$ eller fraværende; men når Y er $-CH(OH)-$, må Z eller R^3 være bundet til Y gjennom en karbon-karbon binding;

R^3 er hydrogen, $-COOC_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $C_{1-4}alkyl$, aryl $C_{1-4}alkyltio-$, $-C_{0-4}alkylaryl$, $-C_{0-4}alkylhetaryl$, $-C_{0-4}alkylcykloalkyl$ eller $-C_{0-4}alkylheterocyklyl$, hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, $-C_{0-4}alkylNHC(O)-O(C_{1-4}alkyl)$, $-C_{0-4}alkylNR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $C_{1-4}alkoksyC_{0-4}alkyl-$, $-COOC_{0-4}alkyl$, $-C_{0-4}alkylNHC(O)R^9$, $-C_{0-4}alkylC(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}alkoksyC_{1-4}alkoksy$, hydroksy- $C_{0-4}alkyl-$, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenyl $C_{0-2}alkoksy$ eller fenyl $C_{0-2}alkyl$ substituerter, hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen kan eventuelt danne en okso ($=O$) substituent;

eller R^3 er $-NR^4(-C_{0-4}alkylR^5)$;

R^4 er C_{0-3} alkyl, $-C_{2-3}$ alkyl- NR^7R^8 , C_{3-6} cykloalkyl eventuelt substituert med hydroksy C_{0-4} alkyl– videre eventuelt substituert med hydroksy, C_{1-2} alkoksy C_{2-4} alkyl– eller C_{1-2} alkyl- $S(O)_n$ - C_{2-3} alkyl–;

n er 0, 1 eller 2;

R^5 er hydrogen, hydroksy C_{2-3} alkyl–, C_{1-2} alkoksy C_{0-4} alkyl– eller aryl, hetaryl eller heterocyklyl;

hvor en heterocyklisk nitrogenholdig R^5 ring eventuelt er mono-substituert på ringnitrogenet med C_{1-4} alkyl, benzyl, benzoyl, C_{1-4} alkyl- $C(O)$ –, $-SO_2C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, C_{1-4} alkoksykarbonyl eller aryl(C_{1-4} alkoksy)karbonyl; og hvor R^5 ringene eventuelt er mono-substituert på et ringkarbon med halogen, cyano, C_{1-4} alkyl- $C(O)$ –, C_{1-4} alkyl- SO_2 –, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, hydroksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy C_{0-4} alkyl– eller C_{0-4} alkylkarbamoyl–, forutsatt at intet kvaternisert nitrogen er inkludert; eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen eventuelt kan danne en okso ($=O$) substituent;

R^6 er C_{1-4} alkyl, aryl eller hetaryl;

R^7 og R^8 er uavhengig C_{0-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl eller $CO(C_{1-4}alkyl)$;

R^9 er C_{1-4} alkyl eller C_{3-6} cykloalkyl;

R^{10} er C_{0-4} alkyl eller C_{3-6} cykloalkyl;

R^{11} og R^{12} er uavhengig C_{0-4} alkyl eller kan sammen med nitrogenet som de er bundet til danne en 4- til 6-leddet heterocyklisk gruppe; og

hvor det er ingen nitrogen-oksygen, nitrogen-nitrogen eller nitrogen-halogen bindinger i forbindelse av de tre komponentene $-Y-Z-R^3$ til hverandre;

og hvor

“cykloalkyl” og “karbocyklisk ring” betyr C_{3-8} cykloalkylgrupper;

“aryl” betyr fenyl og naftyl;

“hetaryl” inkluderer 5- eller 6-leddede heteroarylringer inneholdende 1–4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen hvor oksygen og svovel ikke er nærmest hverandre valgt blant furyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl;

“hetaryl” inkluderer hetarylringer med kondenserte karbocykliske ringsystemer som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å

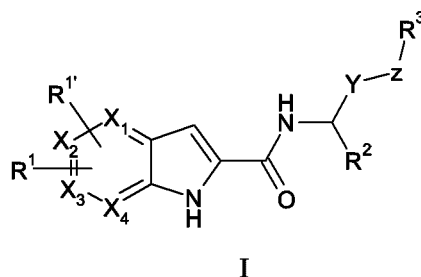
danne en benzokondensert hetaryl valgt blant benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzofuran, kinolin, isokinolin og kinoksalin;

“heterocyklisk ring”, “heterocyklyl” og “heterocyklisk gruppe” er ekvivalente og inkluderer 4–10-leddede, f.eks. 4–8-leddede, mettede eller delvis mettede ringer inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen valgt blant azetidin, oksetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oksepan, oksocan, tietan, tiazolidin, oksazolidin, oksazetidin, pyrazolidin, isoksazolidin, isotiazolidin, tetrahydrotiofen, tetrahydrotiopyran, tiepan, tiocan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperidin, azepan, 1,4-diazapan, azocan, [1,3]dioksan, oksazolidin, piperazin, homopiperazin, morfolin, tiomorfolin og 1,2,3,6-tetrahydropyridin; eller oksiderte former av de svovelholdige ringene valgt blant tetrahydrotiofen-1-oksidi, tetrahydrotiofen-1,1-dioksid, tiomorfolin-1-oksidi, tiomorfolin-1,1-dioksid, tetrahydrotiopyran-1-oksidi, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksid, tiazolidin-1-oksidi og tiazolidin-1,1-dioksid; eller kondenserte ringsystemer og kan omfatte en karbocyklisk ring som er delvis eller fullstendig umettet valgt blant 3,4-dihydro-1,4-benzodioksin, tetrahydrokinolin og tetrahydroisokinolin.

Videre omfatter oppfinnelsen fremstilling av og mellomprodukter ved fremstilling av slike forbindelser, preparater og kombinasjoner omfattende slike, slike forbindelser og preparater som medikament samt slike forbindelser for behandling av sykdom.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omhandler en forbindelse med formel (I):



eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

én av X_1, X_2, X_3 og X_4 må være N og de andre må være C;

R¹ og R^{1'} er hver uafhængig, halogen, hydroksy, cyano, C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl;

R² er C₀₋₄alkyl, COOR⁶, COR⁶, C₁₋₄alkoksyC₁₋₄alkyl-, hydroksyC₁₋₄alkyl-,
cykloalkylC₀₋₄alkyl-, arylC₀₋₄alkyl-, hetarylC₀₋₄alkyl-, hvor hvilken som helst av aryl

eller hetarylringene eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), -SO₂C₁₋₄alkyl, -SO₂N(C₀₋₄alkyl)-(C₀₋₄alkyl), hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter;

Y er C₀₋₂alkyl eller -CH(OH)-;

Z er CH₂, -C(O)-, -O-, >N(C₀₋₄alkyl), >N(C₃₋₆cykloalkyl) eller fraværende; men når Y er -CH(OH)-, må Z eller R³ være bundet til Y gjennom en karbon-karbon binding;

R³ er hydrogen, -COOC₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyltio-, -C₀₋₄alkylaryl, -C₀₋₄alkylhetaryl, -C₀₋₄alkylcykloalkyl eller -C₀₋₄alkylheterocyklyl, hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, -C₀₋₄alkylNHC(O)-O(C₁₋₄alkyl), -C₀₋₄alkylNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄alkoksyC₀₋₄alkyl-, -COOC₀₋₄alkyl, -C₀₋₄alkylNHC(O)R⁹, -C₀₋₄alkylC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄alkoksyC₁₋₄alkoksy, hydroksy-C₀₋₄alkyl-, -NH₂SO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alkyl), -SO₂NR¹¹R¹², 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenylC₀₋₂alkoksy eller fenylC₀₋₂alkylsubstituerter, hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), -SO₂C₁₋₄alkyl, -SO₂N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklyl-gruppen kan eventuelt danne en okso (=O) substituent;

eller R³ er -NR⁴(-C₀₋₄alkylR⁵);

R⁴ er C₀₋₃alkyl, -C₂₋₃alkyl-NR⁷R⁸, C₃₋₆cykloalkyl eventuelt substituert med hydroksyC₀₋₄alkyl- videre eventuelt substituert med hydroksy, C₁₋₂alkoksyC₂₋₄alkyl- eller C₁₋₂alkyl-S(O)_n-C₂₋₃alkyl-;

n er 0, 1 eller 2;

R⁵ er hydrogen, hydroksyC₂₋₃alkyl-, C₁₋₂alkoksyC₀₋₄alkyl- eller aryl, hetaryl eller heterocyklyl;

hvor en heterocyklisk nitrogenholdig R⁵ ring eventuelt er mono-substituert på ringnitrogenet med C₁₋₄alkyl, benzyl, benzoyl, C₁₋₄alkyl-C(O)-, -SO₂C₁₋₄alkyl, -SO₂N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), C₁₋₄alkoksykarbonyl eller aryl(C₁₋₄alkoksy)karbonyl; og hvor R⁵ ringene eventuelt er mono-substituert på et ringkarbon med halogen, cyano, C₁₋₄alkyl-C(O)-, C₁₋₄alkyl-SO₂-, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, hydroksy, -N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), hydroksyC₀₋₄alkyl- eller C₀₋₄alkylkarbamoyl-, forutsatt at

intet kvaternisert nitrogen er inkludert; eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen eventuelt kan danne en okso (=O) substituent;

R^6 er C_{1-4} alkyl, aryl eller hetaryl;

R^7 og R^8 er uavhengig C_{0-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl eller $CO(C_{1-4}alkyl)$;

R^9 er C_{1-4} alkyl eller C_{3-6} cykloalkyl;

R^{10} er C_{0-4} alkyl eller C_{3-6} cykloalkyl;

R^{11} og R^{12} er uavhengig C_{0-4} alkyl eller kan sammen med nitrogenet som de er bundet til danne en 4- til 6-leddet heterocyklisk gruppe; og

hvor det er ingen nitrogen-oksygen, nitrogen-nitrogen eller nitrogen-halogen bindinger i forbindelse av de tre komponentene $-Y-Z-R^3$ til hverandre;

og hvor

“cykloalkyl” og “karbocyklisk ring” betyr C_{3-8} cykloalkylgrupper;

“aryl” betyr fenyl og naftyl;

“hetaryl” inkluderer 5- eller 6-leddede heteroarylringer inneholdende 1–4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen hvor oksygen og svovel ikke er nærmest hverandre valgt blant furyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl;

“hetaryl” inkluderer hetarylringer med kondenserte karbocykliske ringsystemer som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å danne en benzokondensert hetaryl valgt blant benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzofuran, kinolin, isokinolin og kinoksalin;

“heterocyklisk ring”, “heterocyklyl” og “heterocyklisk gruppe” er ekvivalente og inkluderer 4–10-leddede, f.eks. 4–8-leddede, mettede eller delvis mettede ringer inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen valgt blant azetidin, oksetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oksepan, oksocan, tietan, tiazolidin, oksazolidin, oksazetidin, pyrazolidin, isoksazolidin, isotiazolidin, tetrahydrotiofen, tetrahydrotiopyran, tiepan, tiocan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperidin, azepan, 1,4-diazapan, azocan, [1,3]dioksan, oksazolidin, piperazin, homopiperazin, morfolin, tiomorfolin og 1,2,3,6-tetrahydropyridin; eller oksiderte former av de svovelholdige ringene valgt blant tetrahydrotiofen-1-oksid, tetrahydrotiofen-1,1-dioksid, tiomorfolin-1-oksid, tiomorfolin-1,1-dioksid, tetrahydrotiopyran-1-oksid, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksid, tiazolidin-1-oksid og

tiazolidin-1,1-dioksid; eller kondenserte ringsystemer og kan omfatte en karbocyklisk ring som er delvis eller fullstendig umettet valgt blant 3,4-dihydro-1,4-benzodioksin, tetrahydrokinolin og tetrahydroisokinolin.

Molekylvekten av forbindelsene med formel (I) er fortrinnsvis mindre enn 800, mer foretrukket mindre enn 600.

I det første aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_1 er N og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en utførelsesform av det første aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I), eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_1 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $-C(O)-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en annen utførelsesform av det første aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_1 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $-O-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I enda en annen utførelsesform av det første aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_1 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $>N(C_{0-4}alkyl)$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I et andre aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_2 er N og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en utførelsesform av det andre aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_2 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $-C(O)-$, og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I et tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en utførelsesform av det tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk

tisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $-C(O)-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en annen utførelsesform av det tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N, Y er $-CH(OH)-$ og Z er $-C(O)-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I enda en annen utførelsesform av det tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $-O-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I enda en annen utførelsesform av det tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er fraværende og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I ytterligere enda en annen utførelsesform av det tredje aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N, Y er C_{0-2} alkyl og Z er $>N(C_{0-4}alkyl)$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I et fjerde aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_4 er N og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

I en utførelsesform av det fjerde aspekt omhandler foreliggende oppfinnelse en forbindelse representert ved Formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_4 er N, Y er $-CH(OH)-$ og Z er $-C(O)-$ og de andre variablene er som definert over for Formel (I).

Når Y er en direkte binding så er Z fortrinnsvis forskjellig fra $-O-$, $>N(C_{0-4}alkyl)$ eller $>N(C_{3-6}cykloalkyl)$.

Fortrinnsvis er X_3 N.

Fortrinnsvis er R^1 og $R^{1'}$ hver uavhengig, halogen, cyano, hydrogen, metyl, metoksy eller etynyl. Mer foretrukket er R^1 og $R^{1'}$ hver uavhengig, halogen, cyano eller hydrogen.

Fortrinnsvis er minst én av R^1 og $R^{1'}$ hydrogen. Mer foretrukket er én av R^1 og $R^{1'}$ hydrogen.

En foretrukket gruppe forbindelser er de hvor X_3 er N, én av R^1 og $R^{1'}$ er hydrogen og den andre er en 5-halogen eller 5-cyanogruppe.

Fortrinnsvis er Y C_{0-2} alkyl, mer foretrukket er Y en direkte binding.

Fortrinnsvis er Z $-C(O)-$.

En foretrukket gruppe forbindelser er de hvor

X_3 er N;

Y er C_{0-2} alkyl; og

Z er $-C(O)-$.

Fortrinnsvis er R^2 C_{0-4} alkyl eller aryl C_{0-4} alkyl-, hvor arylringen eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluor-metyl, difluormetyl eller trifluormetylsubstituent. Mer foretrukket er R^2 benzyl eventuelt substituert med 1-2 halogensubstituent. En spesiell R^2 substituent som kan nevnes er $-(S)-(4-fluorbenzyl)$.

Fortrinnsvis er R^3 $-C_{0-4}alkylheterocyklyl$ eventuelt substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, $-C_{0-4}alkyl-NHC(O)O(C_{1-4}alkyl)$, $-C_{0-4}alkylNR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $C_{1-4}alkoksyC_{0-4}alkyl-$, $-COOC_{0-4}alkyl$, $-C_{0-4}alkylNHC(O)R^9$, $-C_{0-4}alkylC(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}alkoksyC_{1-4}alkoksy$, hydroksy $C_{0-4}alkyl-$, $-NH SO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenyl $C_{0-2}alkoksy$ eller fenyl $C_{0-2}alkylsubstituent$, hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetylsubstituent, eller to bindinger på et ring-karbon i heterocyklylgruppen kan eventuelt danne en okso ($=O$) substituent; eller R^3 er $-NR^4(-C_{0-4}alkylR^5)$.

Mer foretrukket er R^3 en nitrogenholdig heterocyklylgruppe, spesielt en 4-8-leddet nitrogenholdig heterocyklylgruppe, bundet til Z via et ring-nitrogenatom, eventuelt substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, $-C_{0-4}alkylNHC(O)O(C_{1-4}alkyl)$, $-C_{0-4}alkylNR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $C_{1-4}alkoksyC_{0-4}alkyl-$, $-COOC_{0-4}alkyl$, $-C_{0-4}alkylNHC(O)R^9$, $-C_{0-4}alkylC(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}alkoksyC_{1-4}alkoksy$, hydroksy $C_{0-4}alkyl-$, $-NH SO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenyl $C_{0-2}alkoksy$ eller fenyl $C_{0-2}alkylsubstituent$, hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano,

C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetylsubstituent, eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen kan eventuelt danne en okso ($=O$) substituent; eller R^3 er $-NR^4(-C_{0-4}alkylR^5)$.

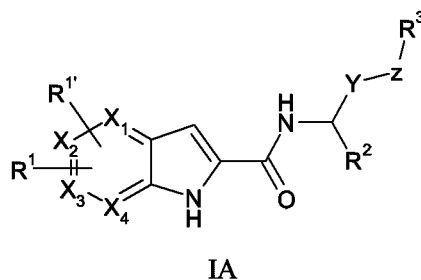
Eksempler på nitrogenholdige heterocyklylgrupper som R^3 kan representere inkluderer azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 1,4-diazapan-1-yl, piperazin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, 1,1-diokso-tiomorfolin-4-yl eller tiazolidin-3-yl; hvilke grupper eventuelt kan være substituert som beskrevet over

Foretrukne substituentgrupper for R^3 inkluderer $-C_{1-4}alkoksy$, hydroksy og okso.

Enda mer foretrukket er R^3 pyrrolidin-1-yl eller piperidin-1-yl eventuelt substituert med hydroksyl, f.eks. 4-hydroksypiperidin-1-yl og 3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl.

Spesifikke forbindelser ifølge oppfinnelsen som kan nevnes er de inkludert i eksemplene, spesielt 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid og 5-klor-1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid .

En spesiell gruppe forbindelser som kan nevnes er de representert ved Formel (IA):



eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

én av X_1 , X_2 , X_3 og X_4 må være N og de andre må være C;

R^1 og $R^{1'}$ er hver uavhengig, halogen, hydroksy, cyano, $C_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl;

R^2 er $C_{0-4}alkyl$, aryl $C_{0-4}alkyl$ -, hetaryl $C_{0-4}alkyl$ -, hvor enhver av aryl eller hetarylringene eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$,

-SO₂N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituent;

Y er C₀₋₂alkyl eller -CH(OH)-;

Z er CH₂, -C(O)-, -O-, >N(C₀₋₄alkyl), >N(C₃₋₆cykloalkyl) eller fraværende; men når Y er -CH(OH)-, må Z eller R³ være bundet til Y gjennom en karbon-karbon binding;

R³ er hydrogen, -COOC₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, arylC₁₋₄alkyltio-, -C₀₋₄alkylaryl, -C₀₋₄alkylhetaryl eller -C₀₋₄alkylheterocyklyl, hvor enhver av ringene eventuelt er substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, -C₀₋₄alkylN(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), -C(O)(C₀₋₄alkyl), C₁₋₄alkoksyC₀₋₄alkyl-, -COOC₀₋₄alkyl, C₀₋₄alkylkarbamoyl-, -C₁₋₄alkoksymetoksy, hydroksyC₀₋₄alkyl-, -SO₂(C₁₋₄alkyl) eller fenylC₀₋₂alkylsubstituent eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen kan eventuelt danne en okso (=O) substituent;

eller R³ er -NR⁴(-C₀₋₄alkylR⁵);

R⁴ er C₀₋₃alkyl, -C₂₋₃alkyl-N(C₁₋₃alkyl)(C₁₋₃alkyl), C₃₋₆cykloalkyl, hydroksy-C₂₋₃alkyl-, C₁₋₂alkoksyC₂₋₄alkyl- eller C₁₋₂alkyl-S(O)_n-C₂₋₃alkyl-;

n er 0, 1 eller 2;

R⁵ er hydrogen, hydroksyC₂₋₃alkyl-, C₁₋₂alkoksyC₂₋₄alkyl eller en aryl, hetaryl eller heterocyklyl;

hvor en heterocyklisk nitrogenholdig R⁵ ring eventuelt er mono-substituert på ringnitrogenet med C₁₋₄alkyl, benzyl, benzoyl, C₁₋₄alkyl-C(O)-, -SO₂C₁₋₄alkyl, -SO₂N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl) eller C₁₋₄alkoksykarbonyl aryl(C₁₋₄alkoksy)karbonyl; og hvor R⁵ ringene eventuelt er mono-substituert på et ringkarbon med halogen, cyano, C₁₋₄alkyl-C(O)-, C₁₋₄alkyl-SO₂-, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), hydroksyC₀₋₄alkyl- eller C₀₋₄alkylkarbamoyl-, forutsatt at intet kvaternisert nitrogen er inkludert; og

hvor det er ingen nitrogen-oksygen, nitrogen-nitrogen eller nitrogen-halogen bindinger i forbindelse av de tre komponentene -Y-Z-R³ til hverandre.

Mens de foretrukne grupper for hver variabel generelt har blitt listet opp over separat for hver variabel, inkluderer foretrukne forbindelser ifølge denne oppfinnelsen de hvor mange eller hver variabel i Formel (I) er valgt fra de foretrukne, mer foretrukne, mest foretrukne, særlig eller spesielt opplistede grupper for hver

variabel. Derfor, er denne oppfinnelsen tenkt å inkludere alle kombinasjoner av foretrukne, mer foretrukne, mest foretrukne, særlig og spesielt opplistede grupper.

Som anvendt her, hvis ikke angitt på annen måte angitt i kravene, betyr "alkyl" så vel som andre grupper som har prefikset "alk" så som for eksempel alkoksy, alkanyl, alkenyl og alkynyl, karbonkjeder som kan være lineære eller forgrenede eller kombinasjoner derav. Eksempler på alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek- og tert-butyl, pentyl, heksyl og heptyl. "Alkenyl", "alkynyl" og andre like betegnelser inkluderer karbonkjeder som har minst én umettet karbon-karbon binding.

Som anvendt her, anvendes for eksempel "C₀₋₄alkyl" for å bety en alkyl som har 0-4 karbonatomer – det vil si, 0, 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer i en lineær eller forgrenet konfigurasjon. En alkyl som ikke har noe karbon er hydrogen når alkylen er en terminal gruppe. En alkyl som ikke har noe karbon er en direkte binding når alkylen er en brodannende (forbindende) gruppe.

Betegnelsene "cykloalkyl" og "karbocyklisk ring" betyr karbocykliske grupper inneholdende ingen heteroatomer og inkluderer mono-, bi- og tricykliske mettede karbocykliske grupper, så vel som kondenserte og brodannede systemer. Slike kondenserte ringsystemer kan inkludere én ring som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å danne kondenserte ringsystemer, så som benzokondenserte karbocykliske grupper. Cykloalkyl inkluderer slike kondenserte ringsystemer som spirokondenserte ringsystemer. Eksempler på cykloalkyl og karbocykliske ringer inkluderer C₃₋₁₀cykloalkylgrupper, spesielt C₃₋₈cykloalkylgrupper, så som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl og dekahydronaftalen, adamantan, indanyl og 1,2,3,4-tetrahydronaftalen.

Betegnelsen "halogen" inkluderer fluor-, klor-, brom- og jodatomer.

Betegnelsen "karbamoyl" betyr, hvis ikke spesifikt beskrevet på annen måte -C(O)-NH- eller -NH-C(O)-.

Betegnelsen "aryl" er velkjent for kjemikere. De foretrukne arylgrupper er fenyl og naftyl, mer foretrukket fenyl.

Betegnelsen "hetaryl" er velkjent for kjemikere. Betegnelsen inkluderer 5- eller 6-leddede heteroarylringer inneholdende 1–4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen hvor oksygen og svovel ikke er nærmest hverandre. Eksempler på slike heteroarylringer er furyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl,

isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl. Betegnelsen "hetaryl" inkluderer hetarylringer med kondenserte karbocykliske ringsystemer som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å danne en benzokondensert hetaryl. For eksempel benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzofuran, kinolin, isokinolin og kinoksalin.

Hvis ikke annet er angitt, er betegnelsene "heterocyklisk ring", "heterocyklyl" og "heterocyklisk gruppe" ekvivalente og inkluderer 4–10-leddede, f.eks. 4–8-leddede, mettede eller delvis mettede ringer inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen. Svovel- og oksygen heteroatomene er ikke direkte bundet til hverandre. Hvilke som helst nitrogen heteroatomer i ringen kan eventuelt være substituert med C₁₋₄alkyl. Eksempler på heterocykliske ringer inkluderer azetidin, oksetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oksepan, oksocan, tietan, tiazolidin, oksazolidin, oksazetidin, pyrazolidin, isoksazolidin, isotiazolidin, tetrahydrotiofen, tetrahydrotiopyran, tiepan, tiocan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, N-metylpiiperidin, azepan, 1,4-diazapan, azocan, [1,3]dioksan, oksazolidin, piperazin, homopiperazin, morfolin, tiomorfolin og 1,2,3,6-tetrahydropyridin. Andre eksempler på heterocykliske ringer inkluderer de oksiderte former av de svovelholdige ringene. Således, blir tetrahydrotiofen-1-oksid, tetrahydrotiofen-1,1-dioksid, tiomorfolin-1-oksid, tiomorfolin-1,1-dioksid, tetrahydrotiopyran-1-oksid, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksid, tiazolidin-1-oksid og tiazolidin-1,1-dioksid også betraktet som å være heterocykliske ringer. Betegnelsen "heterocyklisk" inkluderer også kondenserte ringsystemer og kan omfatte en karbocyklisk ring som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å danne benzokondenserte heterocykliske grupper. For eksempel 3,4-dihydro-1,4-benzodioksin, tetrahydrokinolin og tetrahydroisokinolin.

Forbindelser beskrevet her kan inneholde ett eller flere asymmetriske sentre og kan således gi opphav til diastereomerene og de optiske isomerer. Foreliggende oppfinnelse inkluderer alle slike mulige diastereomerer så vel som deres racemiske blandinger, deres hovedsakelig rene reoppløste enantiomerer, alle mulige geometriske isomerer og farmasøytisk akseptable salter derav. Formelen over (I) er vist uten en definitiv stereokjemi ved visse stillinger. Foreliggende oppfinnelse inkluderer alle stereoisomerer med formel (I) og farmasøytisk akseptable

salter derav. Ytterligere blandinger av stereoisomerer så vel som isolerte spesifikke stereoisomerer er også inkludert. Under forløpet av synteseprosedyrene anvendt for å fremstille slike forbindelser eller ved anvendelse av racemiserings- eller epimeriseringsprosedyrer kjent for fagfolk på området, kan produktene av slike prosedyrer være en blanding av stereoisomerer.

Når en tautomer av forbindelsen med formel (I) eksisterer, omfatter foreliggende oppfinnelse hvilke som helst mulige tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav og blandinger derav, unntatt at hvor spesifikt tegnet eller angitt på annen måte.

Når forbindelsen med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav eksisterer i form av solvater eller polymorfe former omfatter foreliggende oppfinnelse hvilke som helst mulige solvater og polymorfe former. En type av et løsemiddel som danner solvatet er ikke spesielt begrenset så lenge løsemidlet er farmakologisk akseptabelt. For eksempel kan vann, etanol, propanol eller aceton anvendes.

Oppfinnelsen omfatter også et farmasøytisk preparat som er omfattet av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Fortrinnsvis er preparatet omfattet av en farmasøytisk akseptabel bærer og en ikke-toksisk terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre omfatter oppfinnelsen forbindelsene som beskrevet over e for profylaktisk eller terapeutisk behandling av diabetes, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperinsulinisme, hyperlipidemi, hypertensjon, aterosklerose eller vevsiskemi f.eks. myokardial iskemi.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer. Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er sur, kan dens tilsvarende salt hensiktsmessig fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksisk baser, inkludert uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra slike uorganiske baser inkluderer aluminium, ammonium, kalsium, kobber (I og II), jern(III), jern(II), litium, magnesium, kalium, natrium og sink. Spesielt foretrukket er ammonium, kalsium, magnesium, kalium og natriumsaltene. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable organiske

ikke-toksiske baser inkluderer salter av primære, sekundære og tertiære aminer, så vel som cykliske aminer og substituerte aminer så som naturlig forekommende og syntetiserte substituerte aminer. Andre farmasøytisk akseptable organiske ikke-toksiske baser, som salter kan dannes fra, inkluderer arginin, betain, koffein, kolin, N'N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminooetanol, 2-dimetylaminooetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyamin harpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin og trometamin.

Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er basisk, kan dens tilsvarende salt hensiktsmessig fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer, inkludert uorganiske og organiske syrer. Slike syrer inkluderer for eksempel eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydrogenbromidsyre, saltsyre, isetionsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, slimsyre, salpetersyre, pamoinsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre og p-toluensulfonsyre. Spesielt foretrukket er sitronsyre, hydrogenbromidsyre, saltsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre og vinsyrer.

Ettersom forbindelsene med formel (I) er ment for farmasøytisk anvendelse er de fortrinnsvis tilveiebrakt i hovedsakelig ren form, for eksempel minst 60% ren, mer hensiktsmessig minst 75% ren spesielt minst 98% ren (% er på en vekt for vekt basis).

De farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse representert ved Formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en aktiv bestanddel, en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre terapeutisk bestanddeler eller adjuvantia. Preparatene inkluderer de egnet for oral, rektal, topisk og parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær og intravenøs) administrering, selv om den mest egnede rute i ethvert gitt tilfelle vil avhenge av den spesielle vert og natur og alvorlighetsgraden av lidelsene som den aktive bestanddelen blir administrert for. Preparatene er fortrinnsvis egnet for oral administrering. De farmasøytiske preparater kan være hensiktsmessig presentert i enhetsdoseform og fremstilt ved hvilken som helst av metodene velkjent innen farmasifaget.

I praksis, kan forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, kombineres som den aktive bestanddel i grundig blanding med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske formuleringsteknikker. Bæreren kan ta en rekke former avhengig av preparatformen ønsket for administrering, f.eks. oral eller parenteral (inkludert intravenøs). Derfor, kan de farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse presenteres som atskilte enheter egnet for oral administrering så som kapsler, porsjonspakker eller tabletter hver inneholdende en forutbestemt mengde av den aktive bestanddel. Videre kan preparatene presenteres som et pulver, som granuler, som en løsning, som en suspensjon i en vandig væske, som en ikke-vandig væske, som en olje-i-vann emulsjon eller som en vann-i-olje flytende emulsjon. I tillegg til de vanlige doseformer angitt over, kan forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, også administreres ved kontrollert frigjøringsmetoder og/eller leveringsanordninger. Preparatene kan fremstilles ved hvilken som helst av farmasimetodene. Generelt, inkluderer slike metoder et trinn av å bringe til assosiering den aktive bestanddel med bæreren som utgjør én eller flere nødvendige bestanddeler. Generelt, blir preparatene fremstilt ved jevn og grundig blanding av den aktive bestanddel med flytende bærere eller findelte faste bærere eller begge. Produktet kan deretter bli hensiktsmessig formet til den ønskede presentasjon.

Således, kan de farmasøytiske preparater ifølge denne oppfinnelsen inkludere en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, kan også inkluderes i farmasøytiske preparater i kombinasjon med én eller flere andre terapeutisk aktive forbindelser.

Den farmasøytiske bæreren som anvendes kan for eksempel være et fast stoff, væske eller gass. Eksempler på faste bærere inkluderer laktose, kaolin, sukrose, talkum, gelatin, agar, pektin, akasie, magnesiumstearat og stearinsyre. Eksempler på flytende bærere er sukkersirup, jordnøttolje, olivenolje og vann. Eksempler på gassformige bærere inkluderer karbondioksid og nitrogen.

Ved fremstilling av preparatene for oral doseform, kan hvilke som helst hensiktsmessige farmasøytiske media anvendes. For eksempel kan vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksgivende midler, konserveringsmidler og fargemidler anvendes for å danne orale flytende preparater så som suspensjoner, eliksirer og

løsninger; mens bærere så som stivelser, sukkere, mikrokrystallinsk cellulose, fortynningsmidler, granuleringsmidler, glattemidler, bindemidler og desintegreringsmidler kan anvendes for å danne orale faste preparater så som pulvere, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrering, er tabletter og kapsler de foretrukne orale doseenheter hvorved faste farmasøytiske bærere anvendes. Eventuelt, kan tabletter belegges ved standard vandige eller ikke-vandige teknikker.

En tablett som inneholder preparatet ifølge denne oppfinnelsen kan fremstilles ved kompresjon eller støping, eventuelt med én eller flere tilleggsbestanddel eller adjuvantia. Sammenpressede tabletter kan fremstilles ved sammenpressing, i en egnet maskin, av den aktive bestanddelen i en fritt-flytende form så som pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel, overflateaktivt eller dispergerende middel. Støpte tabletter kan fremstilles ved støping i en egnet maskin, av en blanding av den pulveriserte forbindelse fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Hver tablett inneholder fortrinnsvis fra omkring 0,05 mg til omkring 5 g av den aktive bestanddel og hver porsjonspakke eller kapsel inneholder fortrinnsvis fra omkring 0,05 mg til omkring 5 g av den aktive bestanddel.

For eksempel kan en formulering ment for oral administrering til mennesker inneholde fra 0,5 mg til 5 g aktivt middel, formulert med en passende og hensiktsmessig mengde av bærermateriale, som kan variere fra 5 til 95% av det totale preparat. Enhetsdoseformer vil generelt inneholde fra 1 mg til 2 g av den aktive bestanddel, typisk 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg eller 1000 mg.

Farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse egnet for parenteral administrering kan fremstilles som løsninger eller suspensjoner av de aktive forbindelser i vann. Et egnet overflateaktivt middel kan inkluderes så som for eksempel hydroksypropylcellulose. Dispersjoner kan også fremstilles i glyserol, flytende polyetylenglykoler og blandinger derav i oljer. Videre kan et konserveringsmiddel inkluderes for å forhindre den skadelige veksten av mikroorganismer.

Farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for injiserbar anvendelse inkluderer sterile vandige løsninger eller dispersjoner. Videre kan preparatene være i form av sterile pulvere for den ektemporane frem-

stilling av slike sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner. I alle tilfeller, må den endelige injiserbare form være steril og må være effektivt fluid for lett sprøythet. De farmasøytiske preparater må være stabile under betingelsene for fremstilling og lagring; og skulle således, fortrinnsvis bli konserverte mot den forurensende virkningen av mikroorganismer så som bakterier og sopp. Bæreren kan være et løsemiddel eller dispergeringssmedium inneholdende, for eksempel vann, etanol, polyol (f.eks. glyserol, propylenglykol og flytende polyetylglykol), vegetabiliske oljer og egnede blandinger derav.

Farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i en form egnet for topisk anvendelse så som for eksempel en aerosol, krem, salve, losjon eller støvende pulver. Videre kan preparatene være i en form egnet for anvendelse i transdermale anordninger. Disse formuleringer kan fremstilles, ved anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, via konvensjonelle prosesseringsmetoder. Som et eksempel, fremstilles en krem eller salve ved blanding av hydrofilt materiale og vann, sammen med 5 vekt-% til 10 vekt-% av forbindelsen, for å produsere en krem eller salve som har en ønsket konsistens.

Farmasøytiske preparater ifølge denne oppfinnelsen kan være i en form egnet for rektal administrering hvor bæreren er et fast stoff. Det er foretrukket at blandingen danner enhetsdosesuppositorier. Egnede bærere inkluderer kakao-smør og andre materialer vanlig anvendt på området. Suppositoriene kan hensiktsmessig dannes ved først å blande preparatet med de(n) myknede eller smeltede bærer(e) fulgt av avkjøling og forming i former.

I tillegg til ovennevnte bærerbestanddeler, kan de farmasøytiske formuleringer beskrevet over omfatte, ettersom passende, én eller flere ytterligere bærerbestanddeler så som fortynningsmidler, buffere, smaksgivende midler, bindemidler, overflateaktive midler, fortykningsmidler, glattemidler og konserveringsmidler (inkludert antioksidanter). Videre, kan andre adjuvantia inkluderes for å gjøre formuleringen isotonisk med blodet til den tilsiktede mottager. Preparater inneholdende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan også fremstilles i pulver eller væske konsentrat form.

Generelt, er dosenivåer i rekkefølgen av 0,01 mg/kg til 150 mg/kg kroppsvekt pr. dag anvendelige ved behandling av tilstandene angitt over eller al-

alternativt 0,5 mg til 7 g pr. pasient pr. dag. For eksempel kan diabetes og hyperglykemi effektivt behandles ved administrering av fra 0,01 til 50 mg av forbindelsen pr. kg. kroppsvekt pr. dag eller alternativt 0,5 mg til 3,5 g pr. pasient pr. dag. Tilsvarende, kan hyperkolesterolemi, hyperinsulinisme, hyperlipidemi, hypertensjon, aterosklerose eller vevsiskemi f.eks. myokardial iskemi effektivt behandles ved administreringen av fra 0,01 til 50 mg av forbindelsen pr. kg. kroppsvekt pr. dag eller alternativt 0,5 mg til 3,5 g pr. pasient pr. dag.

Det er imidlertid forstått at det spesifikke dosenivå for enhver spesiell pasient vil avhenge av en rekke faktorer inkludert alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, administreringstid, administreringsvei, utskillingshastighet, medikamentkombinasjon og alvorlighetsgraden av den spesielle sykdom som gjennomgår terapi.

Forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav, kan anvendes i behandlingen av sykdommer eller lidelser hvor glykogen-fosforylase spiller en rolle.

Forbindelsene med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan anvendes for behandlingen av en sykdom eller lidelse hvor glykogen-fosforylase spiller en rolle .

Sykdommer eller lidelser hvor glykogen-fosforylase spiller en rolle inkluderer diabetes (inkludert Type I og Type II, svekket glukosetoleranse, insulinresistens og diabetiske komplikasjoner så som nevropati, nefropati, retinopati og katarakter), hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperinsulinisme, hyperlipidemi, hypertensjon, aterosklerose, vevsiskemi f.eks. myokardial iskemi.

Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i behandlingen av en lidelse som definert over.

Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i fremstillingen av et medikament for behandlingen av en lidelse som definert over.

Ved metodene ifølge oppfinnelsen inkluderer betegnelsen "behandling" både terapeutisk og profylaktisk behandling.

Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav, kan administreres alene eller i kombinasjon med én eller flere andre terapeutisk

aktive forbindelser. De andre terapeutisk aktive forbindelser kan være for behandling av den samme sykdom eller lidelse som forbindelsene med formel (I) eller en forskjellig sykdom eller lidelse. De terapeutisk aktive forbindelser kan administreres samtidig, sekvensielt eller separat.

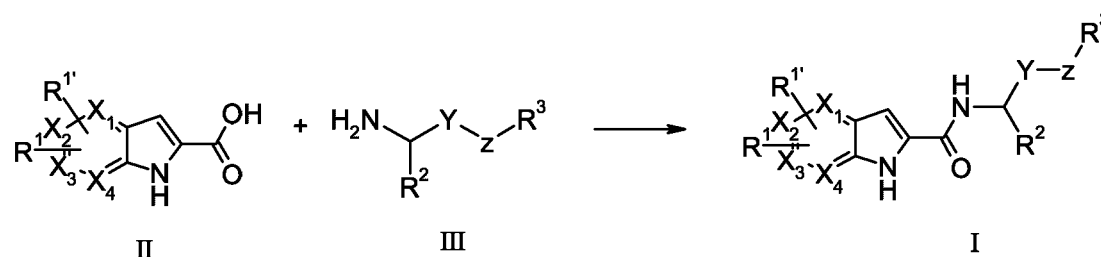
Forbindelsene med formel (I) kan administreres med andre aktive forbindelser for behandlingen av diabetes, for eksempel insulin og insulinanaloger, sulfonyl urinstoffer og analoger, biguanider, α_2 agonister, fettsyre oksidasjonsinhibitorer, α -glukosidase inhibitorer, β -agonister, fosfodiesterase inhibitorer, lipidnedsettende midler, antiobesitetsmidler, amylinantagonister, lipoksygenase inhibitorer, somostatinanaloger, glukokinase aktivatorer, glukagonantagonister, insulinsignaliseringsagonister, PTP1B inhibitorer, glukoneogenese inhibitorer, antilypolitiske midler, GSK inhibitorer, galaninreseptoragonister, anorektiske midler, CCK reseptoragonister, leptin, CRF antagonist eller CRF bindingsproteiner.

Forbindelsene med formel (I) kan også administreres i kombinasjon med tyromimetiske forbindelser, aldosereduktase inhibitorer, glukokortikoid reseptorantagonister, NHE-1 inhibitorer eller sorbitoldehydrogenase inhibitorer.

Forbindelsene med formel (I) kan vise fordelaktige egenskaper sammenlignet med kjente glykogen-fosforylase inhibitorer, for eksempel kan forbindelsene vise forbedret oppløselighet og forbedrer således absorpsjonsegenskaper og biotilgjengelighet. Videre kan forbindelsene med formel (I) vise ytterligere fordelaktige egenskaper så som redusert inhibering av cytokrom P450 enzymer, hvilket betyr at det er mindre sannsynlig at de forårsaker ugunstige medikament-medikament vekselvirkninger enn kjente glykogen-fosforylase inhibitorer.

I henhold til foreliggende oppfinnelse, kan forbindelsene med formel (I) fremstilles som beskrevet i **Skjema 1** nedenfor hvor R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y og Z er som definert over for Formel (I):

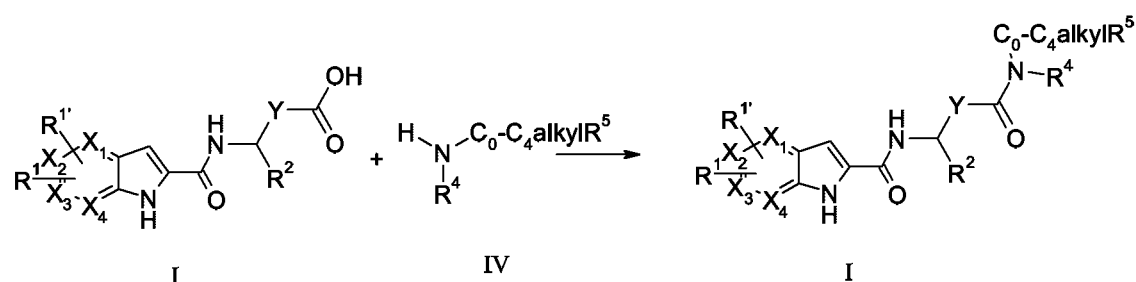
Skjema 1



I henhold til Skjema 1, kan forbindelsene med formel (I) fremstilles ved kobling at den passende pyrrolopyridin-2-karboksytsyre med formel (II) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav, med det passende amin med formel (III). Forbindelser med formel (II) kan oppnås ved syntesene beskrevet i **Skjemaene 3 og 5** nedenfor. Forbindelser med formel (III) er generelt kommersielt tilgjengelig eller kan oppnås ved syntesene beskrevet i **Skjemaer 8 og 9** nedenfor.

Typisk, kombineres forbindelsen med formel (II) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav, med en forbindelse med formel (III) i nærvær av et egnet koblingsmiddel. Eksempler på egnede koblingsreagenser er 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid/hydroksybenzotriazol (EDCI/HOBt), 1,1-karbo-nyldiimidazol (CDI), dicykloheksylkarbodiimid/hydroksybenzotriazol (DCC/HOBt), O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafluorborat (R. Knorr *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1927–1930) og polymerbåren karbodiimid-1-hydroksybenzotriazol (for representative prosedyrer, se for eksempel Argonaut Technical Note 501 tilgjengelig fra Argonaut Technologies, Inc., Foster City, California). Koblingene blir utført i et inert løsemiddel, fortrinnsvis et aprotisk løsemiddel ved en temperatur på omkring 0°C til omkring 45°C i omkring 1 til 72 timer i nærvær av en tertiær amin base så som diisopropyletylamin (DIPEA) eller trietylamin. Eksempler på løsemidler inkluderer acetonitril, kloroform, diklormetan, N,N-dimetylformamid (DMF) eller blandinger derav. Anvendelse av disse koblingsmidler og passende valg av løsemidler og temperaturer er kjent for fagfolk på området eller kan lett bestemmes fra litteraturen. Disse og andre eksempler på tilstander som er anvendelige for kobling av karboksylsyrer er beskrevet i Houben-Weyl, Bind XV, del II, E. Wunsch, Ed., G. Thieme Verlag, 1974, Stuttgart og M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984 og The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (Ed., E. Gross og J. Meienhofer), Bind 1-5, Academic Press NY 1979-1983.

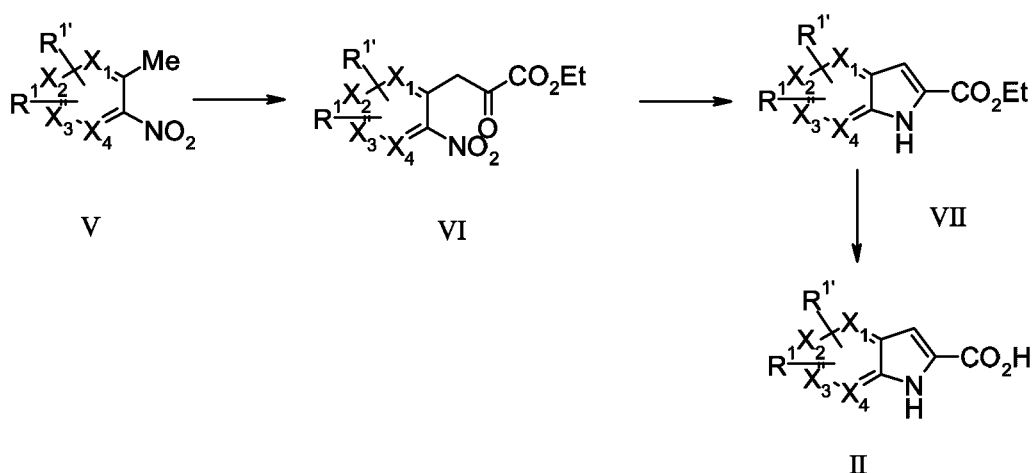
Skjema 2



I en andre prosess, kan forbindelsene med formel (I) (hvor Z er C=O og R³ er –NR⁴(–C₀₋₄alkylR⁵)) fremstilles i henhold til **Skjema 2** ved kobling av den passende karboksylsyre med formel (I) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav, (hvor Z er fraværende og R³ er –CO₂H) med det passende amin med formel (IV). Eksempler på egnede koblingsmidler og betingelser er som beskrevet over. Forbindelser med formel (IV) er kommersielt tilgjengelig eller blir lett fremstilt ved kjente teknikker.

Forbindelser med formel (II) kan fremstilles som illustrert i **Skjema 3**.

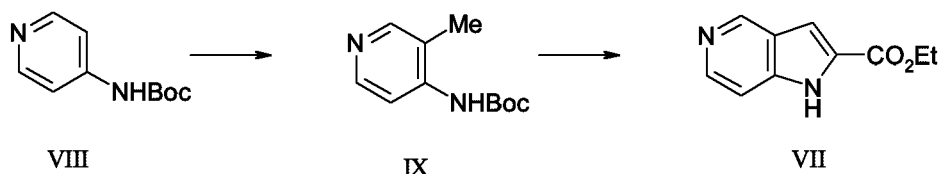
Skjema 3



Forbindelser med formel (VI) kan fremstilles ved kondensering av ortometyl nitroforbindelser med formel (V) med en oksalatester i et løsemiddel så som di-etyleter i nærvær av en base så som kaliumetoksid eller DBU. Forbindelser med formel (VII) blir fremstilt fra forbindelser med formel (VI) under reduserende betingelser, så som jernpulver og ammoniumklorid eller ved hydrogenering i etanol ved anvendelse av palladiumkatalyse. Forbindelser med formel (VII) gjennomgår esterhydrolyse ved anvendelse av vandig alkali, for å gi pyrrolopyridin-2-karboksylysyre med formel (II). Ytterligere informasjon om omdannelsen av forbindelser med formel (V) til forbindelser med formel (II) er beskrevet i litteraturen (Kermack, *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1921**, 119, 1602; Cannon *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 238; Julian *et al.*, i *Heterocyclic Compounds*, Bind 3 (Wiley, New York, NY, 1962, R.C. Elderfield, Ed.) side 18.

Alternativt, kan forbindelsen med formel (VII) hvor X₂ er nitrogen fremstilles som illustrert i **Skjema 4**.

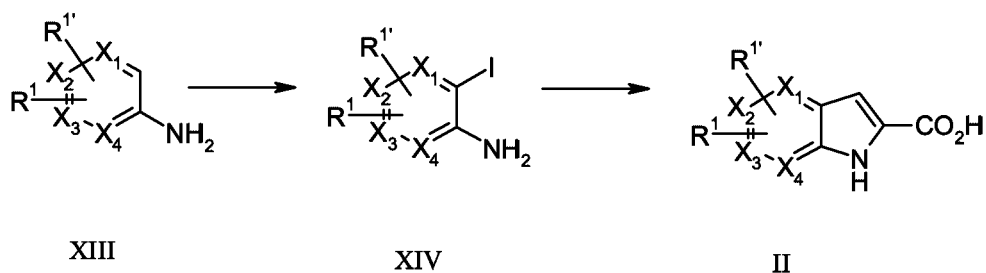
Skjema 4



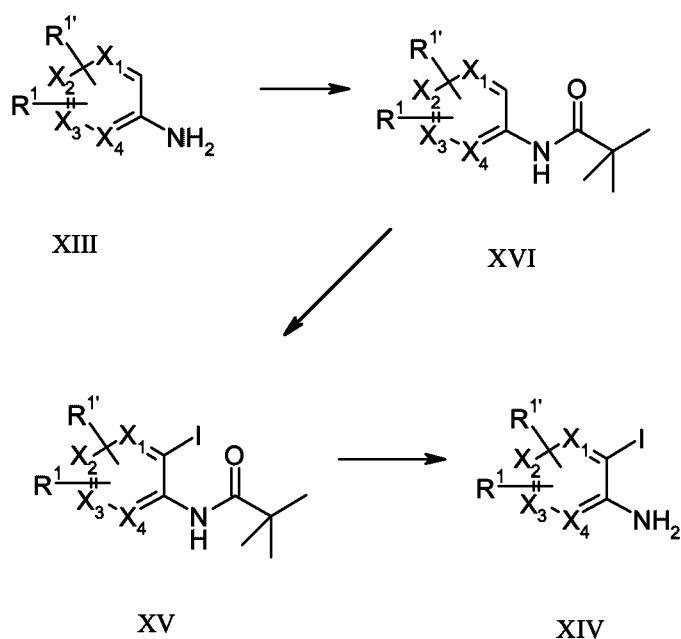
Deprotonering av forbindelser med formel (VIII) med et organolitium så som n-butyllitium i et egnet løsemiddel så som THF, fulgt av quenching med metyljodid gir forbindelser med formel (IX). Slike forbindelser kan gjennomgå ytterligere deprotonering med tert-butyllitium, i et egnet løsemiddel så som THF, fulgt av quenching med dietyloksalat og påfølgende oppvarming av mellomproduktet under tilbakebake-løp i saltsyre, for å gi forbindelser med formel (VII).

Forbindelser med formel (II) kan også fremstilles i henhold til **Skjema 5** ved Heck-kobling av et orto-jod aminopyridin (XIV) fulgt av cyclisering ved en temperatur på mellom 100 til 150°C i nærvær av katalysator så som palladiumacetat og en base så som DABCO i et løsemiddel så som DMF (Se Chen et al, J. Org. Chem. 1997, 62, 2676). Orto-jod aminopyridinene (XIV) kan fremstilles ved direkte jodering av det passende aminopyridin (XIII) ved anvendelse av jod i nærvær av sølvsulfat i et løsemiddel så som etanol ved omgivelsestemperatur (se Sy, W., *Synth. Commun.*, 1992, 22, 3215).

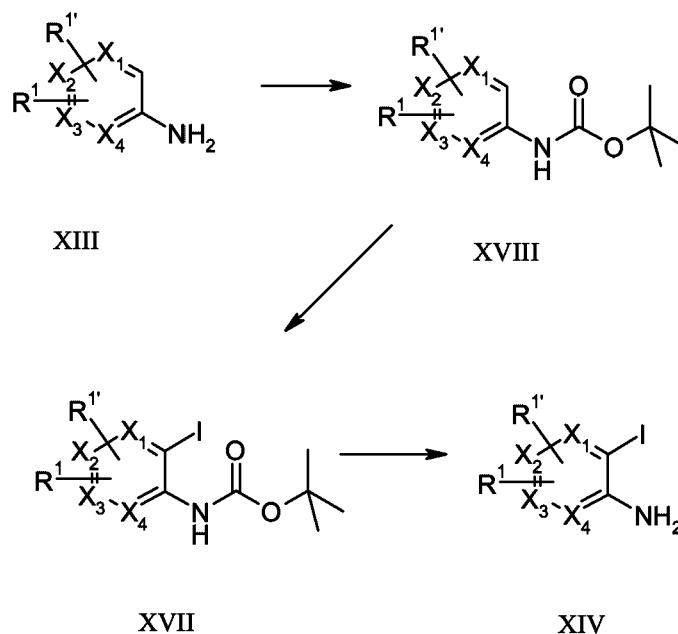
Skjema 5



Alternativt kan forbindelser med formel (XIV) fremstilles i henhold til **Skjema 6** ved avbeskyttelse av N-pivaloylforbindelser (XV) ved oppvarming under tilbakebake-løp ved anvendelse av saltsyre. N-pivaloylforbindelsene (XV) blir i sin tur laget ved deprotonering av forbindelser med formel (XVI) med et organolitium så som tert-butyllitium i et egnet løsemiddel så som THF, fulgt av quenching med jod at en lav temperatur. Forbindelser med formel (XVI) kan fremstilles ved beskyttelse av kommersielt tilgjengelig aminopyridiner (XIII) med trimetylacetylklorid og en base så som trietylamin i et løsemiddel så som diklormetan.

Skjema 6

Alternativt kan forbindelser med formel (XIV) fremstilles i henhold til **Skjema 7** ved avbeskyttelse av N-BOC beskyttede forbindelser (XVII) ved anvendelse av en syre så som trifluoreddiksyre i et løsemiddel så som diklormetan ved omgivelsestemperatur. N-BOC forbindelsene (XVII) blir i sin tur laget ved deprotonering av forbindelser med formel (XVIII) med et organolitium så som n-butyllitium i nærvær av N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (TMEDA) i et egnet løsemiddel så som eter ved temperaturer rundt -70°C fulgt av tilsetning av jod ved temperaturer rundt -10°C . N-BOC aminopyridinene (XVIII) blir rutinemessig fremstilt fra de kommersielt tilgjengelige aminopyridiner (XIII) ved anvendelse av di-tert-butyldikarbonat ved oppvarming i et løsemiddel så som 1,4-dioksan.

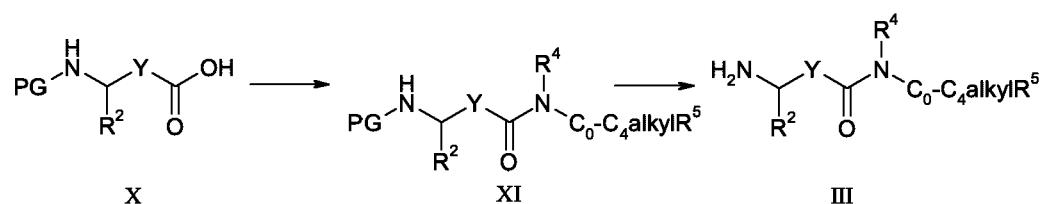
Skjema 7

Beskyttede eller aktiverte derivater av forbindelsene med formel (II) kan fremstilles ved metoder kjent for fagfolk på området.

Forbindelser med formel (III) kan fremstilles som illustrert i **Skjema 8**.

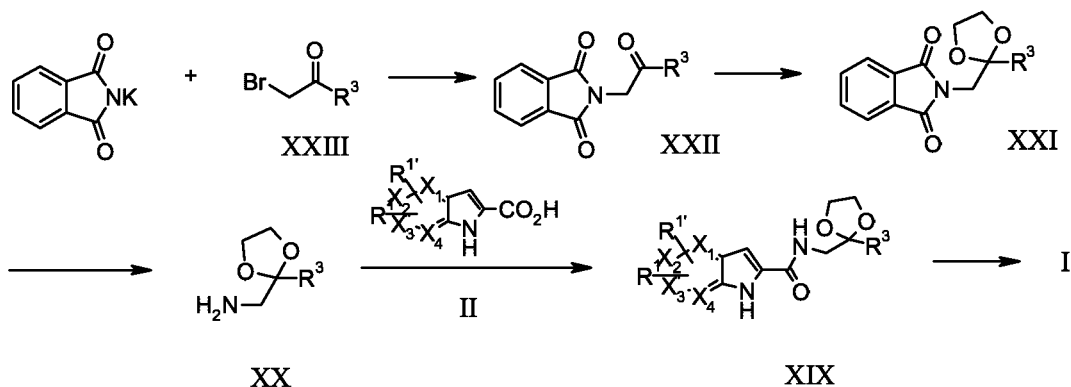
Forbindelser med formel (X) er generelt kommersielt tilgjengelig eller blir lett fremstilt ved kjente teknikker. PG representerer en beskyttelsesgruppe så som for eksempel tert-butyloksykarbonyl (Boc). Forbindelser med formel (XI) blir fremstilt fra karboksylsyrer med formel (X) ved anvendelse av standard koblingsbetingelser som beskrevet over for **Skjema 1**.

Forbindelser med formel (III) kan fremstilles som illustrert i **Skjema 8**.

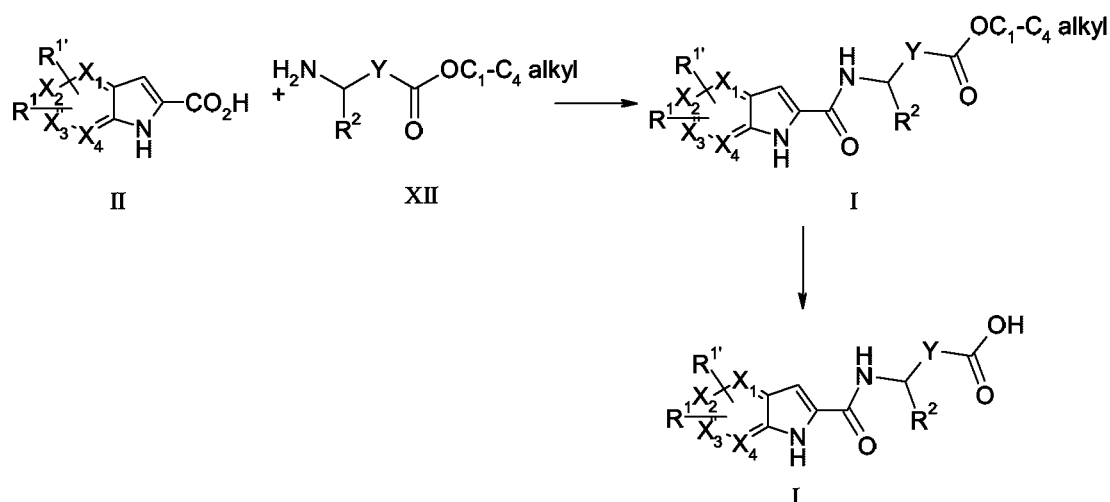
Skjema 8

Forbindelser med formel (III) kan fremstilles fra forbindelser med formel (XI) ved fjerning av beskyttelsesgruppen, hvor PG = Boc, under sure betingelser ved anvendelse av for eksempel trifluoreddiksyre i diklormetan ved temperaturer på rundt 25°C.

Forbindelser med formel (III) hvor R^2 er H, Y er C_0 alkyl, Z er $-C(O)-$ og R^3 er $-C_0alkylaryl$ eller $-C_0alkylhetaryl$ kan fremstilles i henhold til **Skjema 9**.

Skjema 9

Forbindelser med formel (XXIII) blir reagert med kaliumftalimid i et løsemiddel så som DMF, for å gi forbindelser med formel (XXII) som deretter kan reageres med etylenglykol i nærvær av en katalytisk mengde syre så som p-toluen sulfonsyre i et løsemiddel så som toluen mens vann fjernes, for å gi forbindelser med formel (XXI). Ftalimid beskyttelsesgruppen kan deretter fjernes ved anvendelse av hydrazinhydrat ved oppvarming som en ren løsning eller ved oppvarming i et løsemiddel så som etanol, for å gi forbindelser med formel (XX). Disse aminene blir deretter koblet med forbindelser med formel (II) under standard koblingsbetingelser som beskrevet i **Skjema 1** og deretter blir ketalgruppen fjernet i nærvær av syre så som saltsyre i et løsemiddel så som aceton ved tilbakelepstemperatur, for å gi forbindelsene med formel (I).

Skjema 10

Forbindelser med formel (I) (hvor Z er C=O og R³ er C₁₋₄alkoksy) kan fremstilles som illustrert i **Skjema 10** ved kombinasjon av forbindelser med formel (II) og forbindelser med formel (XII) under standard koblingsbetingelser som beskrevet i **Skjema 1**.

vet for **Skjema 1**. Forbindelser med formel (XII) er generelt kommersielt tilgjengelige eller blir lett fremstilt ved kjente teknikker

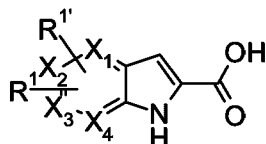
Forbindelser med formel (I) (hvor Z er fraværende og R^3 er $-\text{CO}_2\text{H}$) kan fremstilles ved esterhydrolyse av forbindelser med formel (I) (hvor Z er $\text{C}=\text{O}$ og R^3 er en C_{1-4} alkoksygruppe) ved anvendelse av vandig alkali typisk ved en temperatur på rundt 25°C i 30 min til 20 timer.

Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles enkeltvis eller som forbindelsesbiblioteker omfattende minst 2, for eksempel 5 til 1.000 forbindelser og mer foretrukket 10 til 100 forbindelser med formel (I). Forbindelsesbiblioteker kan fremstilles ved en kombinatorisk "splitt og bland" tilnærming eller ved multipl parallel syntese ved anvendelse av enten løsning eller fastfase kjemi, ved anvendelse av prosedyrer kjent for fagfolk på området.

Under syntesen av forbindelsene med formel (I), kan labile funksjonelle grupper i mellomproduktforbindelsene, f.eks. hydroksy, karboksy og aminogrupper, beskyttes. Forbindelsene med formel (II) kan beskyttes i 1-stillingen f.eks. med en arylmetyl, acyl, alkoksykarbonyl, sulfonyl eller silylgruppe. Beskyttelsesgruppene kan fjernes ved hvilket som helst trinn i syntesen av forbindelsene med formel (I) eller kan være til stede på den endelige forbindelse med formel (I). En omfattende omtale av måtene forskjellige labile funksjonelle grupper kan beskyttes på og metoder for å spalte de resulterende beskyttede derivater er gitt i for eksempel Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene og P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2. utgave.

Hvilke som helst nye mellomprodukter som definert over er også inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse med formel (IIA):



IIA

eller en C_{1-4} alkylester eller beskyttet derivat derav, hvor:

én av X_1 , X_2 , X_3 og X_4 må være N og de andre må være C;

R^1 og $R^{1'}$ er hver uavhengig, halogen, hydroksyl, cyano, C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl eller fraværende;

forutsatt at når X_1 , X_3 eller X_4 er N, så er R^1 og $R^{1'}$ ikke begge hydrogen.

Foretrukne forbindelser med formel (IIA) inkluderer de hvor X_3 er N.

Fortrinnsvis er én av R^1 og $R^{1'}$ hydrogen og den andre er halogen eller cyano, spesielt, når X_1 , X_3 eller X_4 er N, 5-halogen f.eks. 5-klor eller 5-cyano.

Spesifikke forbindelser med formel (IIA) omfatter:

5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;

5-brom-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;

5-cyano-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;

5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;

1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;

6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;

6-cyano-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;

5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;

5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;

5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;

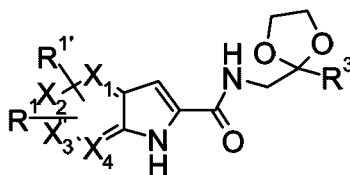
5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre;

6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre; og

6-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse med formel (XIX):



XIX

hvor R^1 , $R^{1'}$, X_1 , X_2 , X_3 og X_4 er som definert over for Formel (I) og R^3 er $-C_0$ alkylaryl eller $-C_0$ alkylhetaryl.

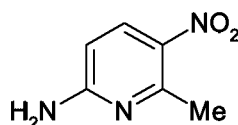
Oppfinnelsen tilveiebringer også den nye forbindelsen 4(S)-(4-fluorbenzyl)-oksazolidin-2,5-dion, som kan fremstilles som beskrevet i den eksperimentelle delen under.

EKSPERIMENTELT

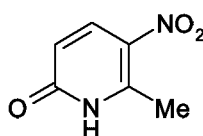
Materialer & metoder

Kolonnekromatografi ble utført på SiO₂ (40–63 mesh). LCMS data ble oppnådd ved anvendelse av en Waters Symmetry 3,5μ C₁₈ kolonne (2,1 × 30,0 mm, strømningshastighet = 0,8 ml/min) under eluering med en (5% MeCN i H₂O)–MeCN løsning inneholdende 0,1% HCO₂H over 6 min og UV deteksjon ved 220 nm. Gradientinformasjon: 0,0–1,2 min: 100% (5% MeCN i H₂O); 1,2–3,8 min: stigning opp til 10% (5% MeCN i H₂O)–90% MeCN; 3,8–4,4 min: holding ved 10% (5% MeCN i H₂O)–90% MeCN; 4,4–5,5 min: stigning opp til 100% MeCN; 5,5–6,0 min: retur til 100% (5% MeCN i H₂O). Massespektrene ble oppnådd ved anvendelse av en elektropray ioniseringskilde i den positive (ES⁺) ionemodus. NMR spektra ble ervervet ved 27°C på et Varian Mercury 400 spektrometer som opererer ved 400 MHz eller på et Bruker AMX2 500 spektrometer som opererer ved 500 MHz. Massedirigert rensing ble utført på en Mikromass Platform LC med "cone" spenning 30v, ved anvendelse av en elektropray ioniseringskilde i den positive (ES⁺) ionemodus, Waters 996 Fotodiode matrisedetektor (210–390 nm), Xterra Prep MS, C₁₈, 5μ 19x50 mm kolonner og en mobil fase av MeCN + 0,1% Mursyre/H₂O + 5% MeCN+0,1% Mursyre

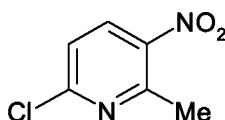
Forkortelser og akronymer: BOC: tert-butyloksykarbonyl; DABCO: bicyklo-(2,2,2)-1,4-diazaoktan; DBU: 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en; DCM: Diklormetan; DIPEA: N,N-diisopropyletylamin; DMAP: 4-(N,N-dimetylamino)pyridin; DMF: N,N-dimetylformamid; DMSO: Dimetylsulfoksid; DMTMM: 4-(4,6-dimetoksy[1.3.5]-triazin-2-yl)-4-metylmorfoliniumklorid hydrat; EDCI: 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid; GP: Glykogen-fosforylase; HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium heksafluorofosfat; HOBt: 1-hydroksybenzotriazol; MDP: Massestyrt rensing; MgSO₄: Magnesiumsulfat; PS: Polymerbåren; rt: romtemperatur; RT: Retensjonstid; THF: Tetrahydrofuran, TBTU: O-(benzotriazol-1-yl) N, N, N',N'-tetrametyluronium tetrafluorborat

Fremstilling 1: 6-metyl-5-nitropyridin-2-ylamin

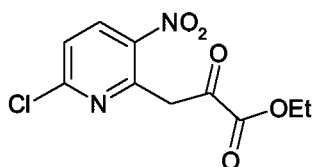
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Parker og Shive (*J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 63) som et brunt pulver. δ_{H} (d_6 DMSO): 2,6 (3H, s), 6,37 (1H, d, 9,13 Hz), 7,31 (2H, s), 8,08 (1H, d, 9,13 Hz); m/z (ES^+) = 154,06 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 0,57 min.

Fremstilling 2: 6-metyl-5-nitro-1H-pyridin-2-on

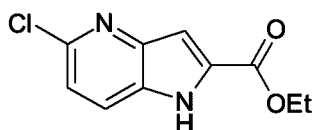
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Baumgarten og Su (*J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3828) som et brunt pulver. δ_{H} (d_6 DMSO): 2,62 (3H, s), 6,28 (1H, d, 9,94 Hz), 8,10 (1H, d, 9,94 Hz).

Fremstilling 3: 2-klor-6-metyl-5-nitropyridin

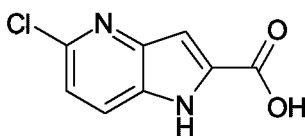
En suspensjon av 6-metyl-5-nitro-1H-pyridin-2-on (**Fremstilling 2**, 3,53 g, 22,9 mmol) i fosforoksyklorid (20 ml) ble oppvarmet til 115°C (oljebadtemperatur) i 3 timer og deretter tillatt å avkjøles til rt. Fosforoksykloridet ble fjernet *in vakuum* og residuet hellet i isvann (100 ml). Blandingen ble quenched ved tilsetning av mettet natriumbikarbonatløsning, deretter ble den vandige blandingen ekstrahert med etylacetat (3x 100 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum* for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 2,86 (3H, s), 7,36 (1H, d, 8,59 Hz), 8,27 (1H, d, 8,32 Hz).

Fremstilling 4: 3-(2-klor-5-nitropyridin-6-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

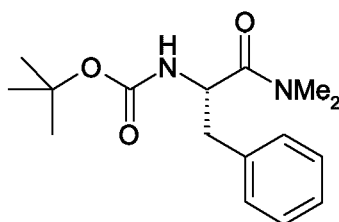
Til en løsning av kaliumetoksid (134 mg, 1,59 mmol) i dietyleter (5 ml) og etanol (1 ml) ble det tilsatt dietyloksalat (218 μ l, 1,59 mmol) i én porsjon og den resulterende løsningen ble omrørt i 30 min ved rt. 2-klor-6-metyl-5-nitropyridin (**Fremstilling 3**, 250 mg, 1,45 mmol) ble tilsatt som en suspensjon i dietyleter (2 ml, vannfri) og omrøring ble fortsatt i 17 timer ved rt. Blandingen ble filtrert på en sinter, vasking med kald dietyleter. Det oppsamlede bunnfall ble oppløst i iseddik deretter inndampet til tørrhet *in vakuum* for å gi tittelforbindelsen som et brunt pulver. δ_H ($CDCl_3$): 1,40 (3H, t, 7,27 Hz), 4,38 (2H, q, 7,25 Hz), 7,33 (1H, d, 8,59 Hz), 7,37 (1H, s), 8,40 (1H, d, 8,86 Hz).

Fremstilling 5: 5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre-etylester

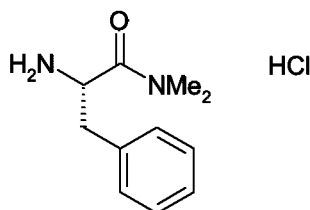
Til en løsning av 3-(2-klor-5-nitropyridin-6-yl)-2-oksopropionsyre-etylester (**Fremstilling 4**, 1,53 g, 5,6 mmol) i THF (65 ml) og etanol (30 ml) ble det tilsatt mettet vandig ammoniumkloridløsning (30 ml) og suspensjonen ble kraftig omrørt ved rt. Jernpulver (1,95 g, 34,8 mmol) ble tilsatt porsjonsvis og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer og fikk deretter avkjøles før filtrering gjennom en celittplugg og vasket gjennom med varm THF. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, for å gi en vandig suspensjon, som ble filtrert gjennom en sinter, vasking med vann. Det våte faste stoff ble vasket med metanol og tørket. Residuet ble adsorbent på silikagel og renset ved "flash" kromatografi under eluering med etylacetat/heksan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (CD_3OD): 1,42 (3H, t, 7,03 Hz), 4,42 (2H, q, 7,32 Hz), 7,15 (1H, s), 7,30 (1H, d, 8,79 Hz), 7,89 (1H, d, 8,35 Hz); m/z (ES^+) = 225,03 [$M + H$] $^+$; RT = 3,32 min.

Fremstilling 6: 5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre

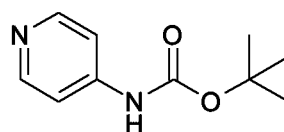
Til en omrørt løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre-etyler (Fremstilling 5, 151 mg, 0,67 mmol) i etanol (10 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (0,35 ml, 2M) og den omrørte løsningen ble oppvarmet ved 70°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter tillatt å avkjøles til rt og fikk stå i 16 timer. pH ble regulert til 4 ved tilsetning av iseddik, løsemidlene fjernet *in vakuum*, for å gi et hvitt, fast stoff, som ble suspendert i diklormetan og filtrert gjennom en sinter, vasking med ytterligere diklormetan. Filterkaken ble vasket med etylacetat (3x 30 ml) og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 6,97 (1H, s), 7,17 (1H, d, 8,35 Hz), 7,83 (1H, d, 8,35 Hz); m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺; RT = 2,82 min.

Fremstilling 7: N-tert-butyloksykarbonyl-(S)-fenylalanin dimetylamid

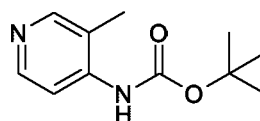
En løsning av dimetylamin-hydroklorid (1,45 g, 17,8 mmol) i DMF (46 ml) ble avkjølt til -10°C og trietylamin (2,7 ml, 19,4 mmol) ble tilsatt. N-Boc-L-fenylalanin (4,59 g, 17,3 mmol, Aldrich) og HOBt (3,49 g, 26 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 5 min før tilsetning av EDCI (3,33 g, 17,4 mmol). Reaksjonsblandingen fikk omrøres i 16 timer deretter fortynnet med etylacetat (400 ml), vasket sekvensielt med vandig natriumhydroksidløsning (2M, 2x 100 ml), saltsyre (2N, 2x 100 ml), saltvann (250 ml) og deretter tørket (MgSO₄). Inndampning *in vakuum* ga tittelforbindelsen som en blekgul olje. δ_H (CDCl₃): 1,41 (9H, s), 2,61, 2,85 (6H, 2s), 2,91-2,99 (2H, m), 4,83 (1H, m), 5,40 (1H, br d), 7,18-7,29 (5H, m).

Fremstilling 8: 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid

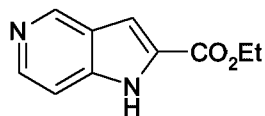
Til en løsning av N-tert-butyloksykarbonyl-(S)-fenylalanin dimetylamid (**Fremstilling 7**, 24,8 g, 84 mmol) i metanol (50 ml) ble det tilsatt en løsning av saltsyre (4N, i dioksan, 40 ml) og blandingen omrørt ved rt i 3 timer. Den resulterende løsningen ble konsentrert *in vakuum* deretter oppløst i vann (300 ml). Den vandige løsningen ble vasket med etylacetat (3x 100 ml) og konsentrert igjen. Suksessive omkrystalliseringer med metanol (200 ml) og en blanding av metanol og toluen (1:1, 200 ml) ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. δ_{H} (D_2O) 2,75, 2,90 (6H, 2 x s), 3,18 (2H, m), 4,72 (1H, t), 7,28-7,45 (5H, m).

Fremstilling 9: Pyridin-4-ylkarbaminsyre-tert-butylester

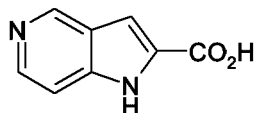
Pyridin-4-ylkarbaminsyre-tert-butylester ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Spivey et al., (*J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9430), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, krystallinsk fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 1,52 (9H, s), 7,08 (1H, br s), 7,32 (2H, d), 8,43 (2H, d).

Fremstilling 10: (3-metylpyridin-4-yl)karbaminsyre-tert-butylester

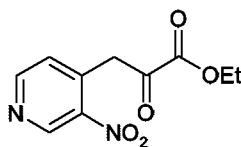
(3-metylpyridin-4-yl)karbaminsyre-tert-butylester ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Hands et al., (*Synthesis*, **1996**, 7, 877), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 1,55 (9H, s), 2,22 (3H, s), 6,52 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,36 (1H, d).

Fremstilling 11: 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyler

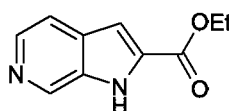
En løsning av (3-metylpyridin-4-yl)karbaminsyre-tert-butylester (**Fremstilling 10**, 1,0 g, 4,8 mmol) i vannfri THF (10 ml) ble avkjølt til -40°C og tert-butyllitium (5,9 ml, 10,1 mmol) tilsatt dråpevis. Temperaturen ble opprettholdt ved -40°C i 1 time og deretter ble en løsning av dietyloksalat (0,72 ml, 5,3 mmol) i THF (20 ml) satt til blandingen. Reaksjonen ble oppvarmet til 0°C , holdt ved denne temperaturen i 2 timer, oppvarmet til rt og omrørt i 16 timer. Saltsyre (2N, 40 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakesløp i 90 min, konsentrert *in vacuo* og regulert til pH 8 med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x 100 ml) og den organiske løsningen tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*, for å gi tittelforbindelsen. δ_{H} (d_6 DMSO): 1,33 (3H, t), 4,35 (2H, q), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z (ES^+) = 191 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Fremstilling 12: 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylysyre

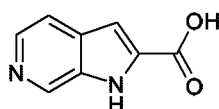
Vandig natriumhydroksidløsning (2,4 ml, 2M, 4,8 mmol) ble satt til en løsning av 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyler (**Fremstilling 11**, 0,76 g, 4,0 mmol) i etanol (40 ml) og blandingen oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer før den blir avkjølt og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble oppløst i en minimumsmengde av vann, iseddik (1 ml) ble tilsatt og løsningen avkjølt i et kjøleskap i 3 dager. Det resulterende bunnfall ble samlet ved filtrering vasket med eter og tørket *in vacuo*, for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget, fast stoff. δ_{H} (D_2O): 7,05 (1H, s), 7,63 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,94 (1H, s).

Fremstilling 13: 3-(3-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

Til en løsning av kaliumetoksid (3,1 g, 36,2 mmol) i dietyleter (70 ml) og etanol (10 ml) under en argonatmosfære ble det tilsatt dietyloksalat (4,9 ml, 36,2 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 30 min. En løsning av 4-metyl-3-nitropyridin (5,0 g, 36,2 mmol) i dietyleter (20 ml) ble tilsatt hvilket resulterer i den umiddelbare dannelse av et mørke rødt bunnfall. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 72 timer, deretter avkjølt til 0°C og filtrert. Det faste stoffet ble oppløst i vann (500 ml) surgjort til pH 4 med eddiksyre og bunnfallet oppsamlet og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et rødt, fast stoff. δ_H (d_6 DMSO): 1,27 (3H, t), 4,25 (2H, q), 6,74 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,98 (1H, s); m/z (ES^+) = 239 $[M + H]^+$.

Fremstilling 14: 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etylester

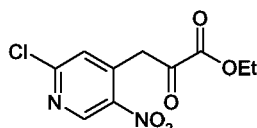
Til en løsning av 3-(3-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester (**Fremstilling 13**, 500 mg, 2,1 mmol) i etanol (20 ml) og THF (10 ml) ble det tilsatt mettet ammoniumkloridløsning (10 ml) og jernpulver (700 mg, 12,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time, deretter filtrert gjennom celitt og vasket gjennom med varm etylacetat (3x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble vasket med saltvann (20 ml), tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *in vacuo*, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_H (CD_3OD): 1,44 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,21 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,80 (1H, s).

Fremstilling 15: 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre

Til en løsning av 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etylester (**Fremstilling 14**, 310 mg, 1,6 mmol) i etanol (20 ml) ble det tilsatt 2N natriumhydroksid-

løsning (1 ml, 2,0 mmol) og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer deretter konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i vann (10 ml) og surgjort med eddiksyre for å gi et umiddelbart brunt bunnfall. Det faste stoffet ble filtrert og tørket for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H (D_2O): 7,11 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,85 (1H, s); m/z (ES^+) = 163 [$M + H$] $^+$.

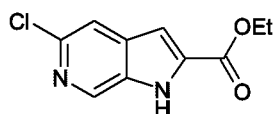
Fremstilling 16: 3-(2-klor-5-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester



Rute A: Til en løsning av kaliumetoksid (1,46 g, 17,4 mmol) i dietyleter (80 ml) og etanol (10 ml) under en argonatmosfære ble det tilsatt dietyloksalat (2,4 ml, 17,4 mmol) og blandingen omrørt ved rt i 0,5 time. En løsning av 2-klor-4-metyl-5-nitropyridin (3,0 g, 17,4 mmol) i dietyleter (20 ml) ble tilsatt hvilket resulterer i dannelsen av et mørkegrønt bunnfall. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 15 timer, avkjølt til 0°C, filtrert og vasket med kald dietyleter, for å gi et mørkegrønt fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i vann (200 ml) og surgjort til pH 4 med eddiksyre, for å gi et oransje bunnfall. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 273 [$M + H$] $^+$.

Rute B: Til en løsning av 2-klor-4-metyl-5-nitropyridin (1,0 g, 5,8 mmol) i dietyloksalat (4,23 g, 29 mmol) under en argonatmosfære ble det tilsatt 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en (0,95 ml, 6,4 mol). Blandingens ble omrørt ved rt i 1,5 timer deretter fortynnet med t-butyl metyleter (40 ml), vann (30 ml) og eddiksyre (1 ml). Det organiske laget ble separert, vasket med vann, tørket ($MgSO_4$) og inndampet til tørrhet. Det resulterende fuktige røde fast stoff residu ble til slutt tørket under høyvakuum ved 40-50°C, for å gi tittelforbindelsen.

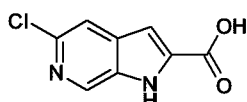
Fremstilling 17: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etylester



3-(2-klor-5-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester (**Fremstilling 16**, 3,0 g, 11,0 mmol) ble oppløst i etanol (100 ml) og THF (50 ml). Jernpulver (3,7 g, 66,0 mmol) og mettet ammoniumkloridløsning (50 ml) ble tilsatt og blandingen

oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom celitt og vasket mange ganger med etylacetat. De organiske lagene ble samlet, vasket med saltvann (100 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 1,42 (3H, t), 4,44 (2H, q), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES^+) = 225 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

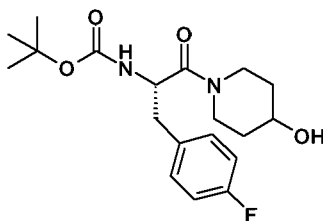
Fremstilling 18: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre



Rute A: Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyl-ester (**Fremstilling 17**, 1,78 g, 7,9 mmol) i etanol (70 ml) ble det tilsatt natriumhydroksidløsning (5,2 ml, 2M, 10,3 mmol) og blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet oppløst i vann (150 ml) og surgjort til pH 4 med eddiksyre, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff som ble isolert ved filtrering. δ_{H} (CD_3OD): 7,13 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 197 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

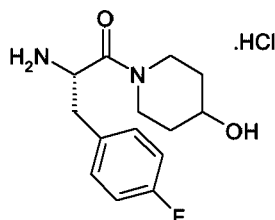
Rute B: En blanding av 6-klor-4-jodpyridin-3-ylamin (**Fremstilling 106**, 0,33 g, 1,30 mmol), pyrodruesyre (0,27 ml, 3,89 mmol), DABCO (0,44 g, 3,89 mmol) og palladiumacetat (0,015 g, 0,07 mmol) i tørr DMF ble omrørt kraftig og avgasset med argon i 15 min. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 107°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøles til rt og omrørt i 16 timer. De flyktige stoffene ble fjernet under redusert trykk og residuet fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (50 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med etylacetat (2x 50 ml). De samlede organiske lagene ble ekstrahert med vandig NaOH (2M, 3x70 ml). De samlede vandige ekstrakter ble surgjort til pH 4 ved forsiktig tilsetning av iseddik, deretter ekstrahert med etylacetat (3x 60 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. RT=2,72 min, m/z (ES^+) = 197 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Fremstilling 19: [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]karbaminsyre-tert-butylester



Til en omrørt løsning av Boc-3-(4-fluorfenyl)-(S)-alanin (10,0 g, 35,3 mmol), 4-hydroksypiperidin hydroklorid (5,1 g, 37,1 mmol) og HOBt (7,2 g, 52,9 mmol) i DMF (100 ml), ble det tilsatt DIPEA (12,3 ml, 70,6 mmol) og etter 5 min, EDCI (7,4 g, 38,8 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (150 ml) og etylacetat (2x 150 ml). De samlede organiske fraksjoner ble vasket med natriumhydroksidløsning (2M, 50 ml), saltsyre (2N, 50 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum*. Produktet ble kromatografert på silikagel under eluering med etylacetat, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES⁺) = 367 [M + H]⁺; RT = 3,28 min.

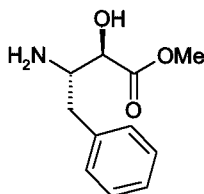
Fremstilling 20: 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroksypiperidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid



Rute A: Til en løsning av [1(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]karbaminsyre-tert-butylester (**Fremstilling 19**, 11,6 g, 31,7 mmol) i metanol (40 ml) ble det tilsatt saltsyre i dioksan (24 ml, 4N, 95,0 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 6 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet ble oppløst i vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2x 50 ml). Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (D₂O): 0,52-0,63 (0,5H, m), 1,12-1,23 (0,5H, m), 1,26-1,38 (1H, m), 1,42-1,50 (0,5H, m), 1,59-1,69 (0,5H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 2,61-2,71 (0,5H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 3,33-3,47 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 4,60-4,72 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,26 (2H, m).

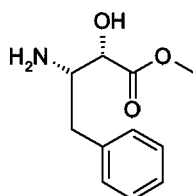
Rute B: Til en løsning av 4-hydroksypiperidin (40 mg, 0,4 mmol) i vannfri THF (3 ml) under en argonatmosfære ble det tilsatt en løsning av 4(S)-(4-fluorbenzyl)-oksazolidin-2,5-dion (**Fremstilling 117**, 100 mg, 0,48 mmol) i THF (2 ml) dråpevis over 15 min. Den resulterende blandingen ble omrørt i 40 timer ved rt før fjerning av løsemidlet *in vakuum*. Det ubearbeidede materialet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 9:1 diklormetan/metanol), for å gi en olje. Det frie aminet ble oppløst i metanol (2 ml) og en løsning av 4M HCl i dioksan (0,3 ml) ble tilsatt og omrøring ble fortsatt i 15 min. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og materialet fordelt mellom etylacetat (5 ml) og vann (5 ml). Det vandige laget ble konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen. δ_H (CD₃OD): 7,36-7,29 (2H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 4,70 (1H, t), 4,09-4,00 (0,5H, m), 3,91-3,74 (1,5H, m), 3,64-3,56 (0,5H, m), 3,43-3,31 (1H, m), 3,26-3,07 (3H, m), 2,89-2,80 (0,5H, m), 1,87-1,69 (1,5H, m), 1,56-1,36 (2H, m), 1,09-0,99 (0,5H, m).

Fremstilling 21: (3S,2R)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester

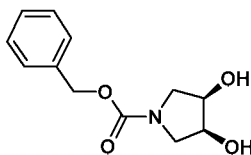


(3S,2R)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester ble syntetisert i henhold til metoden ifølge A. Fässler *et al.*, (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4925) i tre trinn fra kommersielt tilgjengelig N-(tert-butyloksykarbonyl)-L-fenylalaninal. R_f 0,29 (diklormetan/metanol: 9 /1); δ_H (CDCl₃): 2,04 (3H, m), 2,73 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,36 (1H, ddd), 3,79 (3H, s), 4,08 (1H, d), 7,22-7,33 (5H, m).

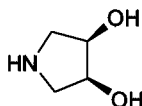
Fremstilling 21A: (3S,2S)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester



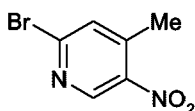
(3S,2S)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester ble oppnådd som et biprodukt i **Fremstilling 21**. R_f 0,19 (diklormetan/metanol: 9/1); δ_H (CDCl₃): 2,10 (2H, br s), 2,61 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 3,38 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (1H, br s).

Fremstilling 22: Cis-3,4-dihydroksypyrrolidin-1-karboksylysyre benzylester

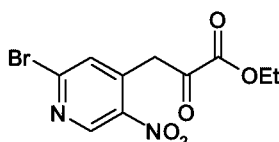
En løsning av benzyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksylysyre (10,0 g, 49,3 mmol) i THF (200 ml) ble behandlet med osmiumtetroksidløsning (2,5% i tert-butanol, 5 ml) og N-metylmorfolin (6,90 g, 59,0 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt under argon i 72 timer. Vandig natrium tiosulfat-løsning (10%, 200 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt i ytterligere 1 time og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (3x 200 ml) og de samlede organiske lagene vasket med vandig natrium tiosulfat-løsning (10%, 300 ml) og saltsyre (1N, 300 ml). Den organiske fraksjonen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_{H} (CDCl₃): 2,67 (2H, br s), 3,38-3,45 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 4,22-4,26 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m); m/z (ES⁺) = 238 [M + H]⁺.

Fremstilling 23: Cis-3,4-dihydroksypyrrolidin

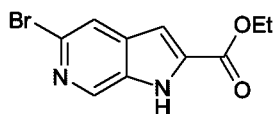
Palladium-på-karbon (144 mg, 10 vekt-%) ble satt til en løsning av cis-3,4-dihydroksypyrrolidin-1-karboksylysyre benzylester (**Fremstilling 22**, 403 mg, 1,70 mmol) i etanol (20 ml) og cykloheksen (2 ml) og blandingen omrørt og oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Etter filtrering gjennom celitt og gjentatt vasking av katalysatoren med metanol (FORSIKTIG!), ble filtratet og vaskevæsker kombinert og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje. δ_{H} (d₄ MeOH): 2,81 (2H, dd), 3,03 (2H, m), 4,07 (2H, m).

Fremstilling 24: 2-brom-4-metyl-5-nitropyridin

Til en suspensjon av 2-hydroksy-4-metyl-5-nitropyridin (1 g, 6,5 mmol) i diklorethan (10 ml) ble det tilsatt en løsning av fosforoksybromid (2,8 g, 9,7 mmol) i diklorethan (10 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbaketløp i 4 timer, deretter avkjølt til rt og behandlet med vann (40 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert til diklormetan (2x 30 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vacuo* og kromatografert på silikagel under eluering med diklormetan, for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 2,63 (3H, s), 7,52 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Fremstilling 25: 3-(2-brom-5-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

Til en løsning av kaliumetoksid (2,05 g, 24,3 mmol) i dietyleter (70 ml) og etanol (10 ml) under en argonatmosfære ble det tilsatt dietyloksalat (3,3 ml, 24,3 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 15 min. En løsning av 2-brom-4-metyl-5-nitropyridin (**Fremstilling 24**, 4,8 g, 22,1 mmol) i dietyleter (20 ml) ble satt til reaksjonsblandingen hvilket gir et umiddelbart sort bunnfall. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 6 timer, deretter avkjølt til 0°C og filtrert, for å gi et sort, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i vann (250 ml) og surgjort til pH 4 med eddiksyre hvilket resulterer i dannelse av et rødt bunnfall. Det faste stoffet ble oppsamlet og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et rødt, fast stoff. δ_{H} (d_6 DMSO): 1,16 (3H, t), 4,01 (2H, q), 6,55 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,96 (1H, s).

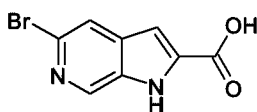
Fremstilling 26: 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etylester

Rute A: Til en løsning av 3-(2-brom-5-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester (**Fremstilling 25**, 3,38 g, 10,7 mmol) i THF (50 ml) og etanol (100 ml) ble

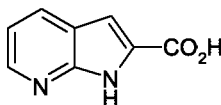
det tilsatt mettet ammoniumkloridløsning (50 ml) og jernpulver (3,57 g, 64,0 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt og vasket mange ganger med etylacetat. Løse-midlet ble fjernet *in vakuum* og resten fordelt mellom mettet natriumhydrogenkarbonatløsning (100 ml) og etylacetat (3x 150 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 1,42 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,14 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 269 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Rute B: Til en løsning av 2-brom-4-metyl-5-nitropyridin (**Fremstilling 24**, 5,7 g, 26,3 mmol) i dietyloksalat (17,9 ml) under argon ble det tilsatt 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undek-7-en (4,5 ml, 30,2 mmol), for å gi et mørkerødt bunnfall. Reaksjonsblanding ble omrørt ved rt i 4,5 timer og konsentrert *in vakuum*. Eddiksyre (140 ml) ble satt til residuet under argon og oppvarmet til 60°C. Jern (2,94 g, 52,6 mmol) ble tilsatt i små porsjoner over en periode på 1 time. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt og hellet i vann (300 ml) som ga et beige bunnfall. Bunnfallet ble isolert og vasket med vann. Det oppnådde faste stoffet ble oppløst i etylacetat (700 ml) og filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 269 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 3,39 min.

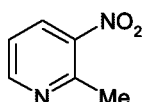
Fremstilling 27: 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre



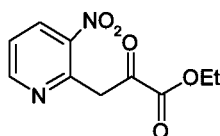
Natriumhydroksidløsning (1,1 ml, 2M, 2,23 mmol) ble satt til en løsning av 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre-etylester (**Fremstilling 26**, 500 mg, 1,86 mmol) i etanol (20 ml) og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer og deretter konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i vann (15 ml) og surgjort med eddiksyre hvilket resulterer i dannelsen av et brunt bunnfall. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_{H} (d_6 DMSO): 7,08 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,60 (1H, s); m/z (ES^+) = 241 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Fremstilling 28: 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Romero og Mitchell (WO 91/09849).

Fremstilling 29: 2-metyl-3-nitropyridin

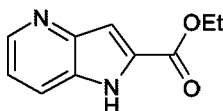
En blanding av 2-klor-3-nitropyridin (1,00 g, 6,30 mmol), kaliumkarbonat (2,62 g, 18,90 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,73 g, 0,63 mmol) og trimetylboroksin (0,88 ml, 6,30 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) og vann (8 ml) ble oppvarmet til 110°C (oljebadtemperatur) i 6 timer og deretter omrørt i 16 timer ved rt. Blandingen ble deretter filtrert gjennom et celitt-sjikt, vasking gjennom med THF. Filtratet ble adsorbert på silikagel *in vakuum* og renset ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/heksaner (3:7), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 2,86 (3H, s), 7,34 (1H, dd), 8,26 (1H, dd), 8,71 (1H, dd).

Fremstilling 30: 3-(3-nitropyridin-2-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

Til en løsning av kaliumetoksid (2,44 g, 27,7 mmol) i dietyleter (90 ml) og etanol (8 ml) ble det tilsatt dietyloksalat (3,79 ml, 27,7 mmol) hvilket resulterer i en gult suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min før tilsetning av 2-metyl-3-nitropyridin (**Fremstilling 29**, 3,40 g, 24,6 mmol) i én porsjon. Den resulterende røde suspensjon ble omrørt ved rt, under argon, i 20 timer. Blandingen ble filtrert, vasket grundig med dietyleter og tørket. Det røde faste stoff ble oppløst i vann og blandingen regulert til pH 4 ved tilsetning av iseddik. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, oppløst i diklormetan, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og deretter filtrert og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som

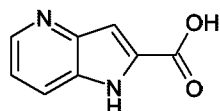
et oransje, fast stoff. δ_H ($CDCl_3$): 1,40 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,34 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 8,43 (1H, dd), 8,66 (1H, dd).

Fremstilling 31: 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre-etyler

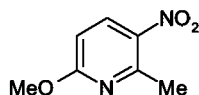


Til en suspensjon av 3-(3-nitropyridin-2-yl)-2-oksopropionsyre-etyler (Fremstilling 30, 1,00 g, 4,20 mmol) i etanol (30 ml, absolutt) ble det tilsatt palladium (10% på aktivkull, 447 mg, 0,42 mmol) og reaksjonsblandingen plassert under en atmosfære av hydrogen ved et trykk på 138-207 kPa (20-30 psi) i 12 timer med kraftig omrøring. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, vasking med etylacetat og filtratet konsentrert *in vakuum* til ca. 20 ml. Vann (150 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt til mellom 0°C og 5°C. Bunnfallet som ble dannet ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H ($CDCl_3$): 1,44 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,25 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 8,57 (1H, dd), 8,98 (1H, s).

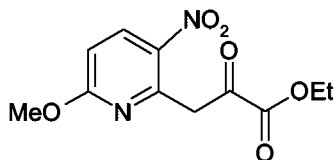
Fremstilling 32: 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre



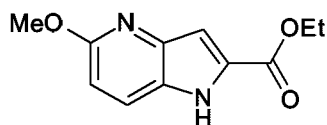
En suspensjon av 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre-etyler (Fremstilling 31, 0,34 g, 1,77 mmol) i vandig natriumhydroksidløsning (2M, 10 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer og den resulterende løsningen fikk avkjøles til rt. pH ble regulert til 4 ved tilsetning av iseddik. Overskudd eddiksyre ble fjernet *in vakuum* og den resulterende suspensjonen avkjølt til 0°C og deretter latt stå ved rt i 16 timer. Det resulterende beige bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H (d_6 DMSO): 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 8,42 (1H, dd).

Fremstilling 33: 6-metoksy-2-metyl-3-nitropyridin

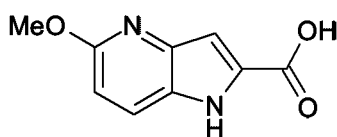
Til en omrørt suspensjon av 2-klor-6-metoksy-3-nitropyridin (2,44 g, 12,9 mmol) i 10% volum/volum vandig dioksan (25 ml) ble det tilsatt tetrakis(trifenyldifosfin) palladium (1,50 g, 1,3 mmol) og blandingen omrørt i 15 min før tilsetning av trimetylboroksin (1,81 ml, 12,9 mmol) og kaliumkarbonat (5,36 g, 38,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer og fikk deretter avkjøles til rt over 16 timer. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt kraftig i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, vasket gjennom med etylacetat. Den vandige fasen ble separert og ekstrahert med etylacetat (3x 30 ml) og de samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, etylacetat/isohexsan, 1:20) ga tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 2,81 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,65 (1H, d), 8,26 (1H, d).

Fremstilling 34: 3-(6-metoksy-3-nitropyridin-2-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

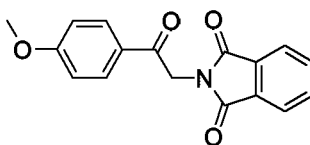
Til en omrørt suspensjon av kaliummetoksid (0,55 g, 6,55 mmol) i dietyleter (20 ml, vannfri) og etanol (4 ml) ble det tilsatt dietyloksalat (894 μ l, 6,55 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min før tilsetning av 6-metoksy-2-metyl-3-nitropyridin (**Fremstilling 33**, 1,0 g, 5,95 mmol) i dietyleter (8 ml). Den resulterende røde suspensjon ble omrørt ved rt, under argon, i 20 timer. Blandingen ble filtrert, det faste stoffet vasket grundig med dietyleter og deretter tørket. Det røde faste stoff ble deretter tatt opp i varmt vann og løsningen avkjølt til 0°C. Bunnfallet ble filtrert, vasket med kaldt vann og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,07 (3H, s), 4,39 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,57 (1H, s), 8,40 (1H, d), 13,82 (1H, s).

Fremstilling 35: 5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre-etyler

Til en suspensjon av 3-(6-metoksy-3-nitropyridin-2-yl)-2-oksopropionsyre-etyler (**Fremstilling 34**, 276 mg, 1,03 mmol) i THF (12 ml) og etanol (5 ml) ble det tilsatt mettet vandig ammoniumkloridløsning (5 ml) og jernpulver (346 mg, 6,18 mmol) i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 1 time deretter filtrert mens den fortsatt er varm gjennom en celittplugg, og vasking med varm etylacetat. Filtratet ble avkjølt og vasket med saltvann (20 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og adsorbert på silikagel *in vakuum*. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO_2 , etylacetat/heksaner, 1:9) ga tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 1,40 (3H, t), 3,99 (3H, s), 4,41 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,62 (1H, d), 9,27 (1H, s).

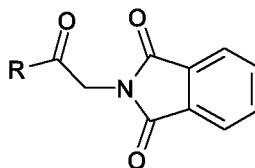
Fremstilling 36: 5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre

Til en løsning av 5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylysyre-etyl-ester (**Fremstilling 35**, 128 mg, 0,58 mmol) i etanol (10 ml, absolutt) ble det tilsatt vandig natriumhydroksid (0,35 ml, 2M) og blandingen oppvarmet til 70°C i 3 timer deretter avkjølt til rt. Løsningen ble regulert til pH 4 ved tilsetning av iseddik og løsemidlene fjernet under redusert trykk. Etylacetat (20 ml) ble satt til den resulterende olje og blandingen ultralydbehandlet inntil en fin suspensjon ble dannet. Moderlutten ble dekantert og det gjenværende faste stoff ble vasket med etylacetat og tørket *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et blekt oransje pulver. δ_{H} (CD_3OD): 3,92 (3H, s), 6,63 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,72 (1H, d).

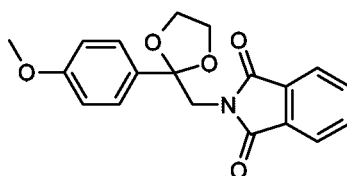
Fremstilling 37: 2-[2-(4-metoksyfenyl)-2-oksoetyl]isoindol-1,3-dion

Til en løsning av 4-metoksyfenacyl bromid (5,78 g, 25,23 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt kaliumftalimid (5,00 g, 26,99 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (200 ml) og vann (100 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med diklormetan (3x 50 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med natriumhydroksid (2M, 50 ml), vann (50 ml) og saltvann (50 ml) og tørket (MgSO₄). Filtrering, deretter konsentrering *in vacuo* ga et off-white, fast stoff. Utgning med dietyl-eter fulgt av samling ved filtrering ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 3,86 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,81-8,01 (4H, m), 8,05 (2H, d).

De følgende forbindelser ble syntetisert i henhold til **Fremstilling 37** fra kaliumftalimid og det passende α -bromketon.

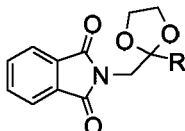


Fremstilling	R	NMR
38		δ_H (d ₆ DMSO): 5,25 (2H, d), 7,60-7,75 (1H, m), 7,85-8,06 (5H, m), 8,10-8,24 (1H, m)
39		δ_H (d ₆ DMSO): 5,24 (2H, s), 7,66 (2H, d), 7,83-8,02 (4H, m), 8,10 (2H, d)
40		δ_H (d ₆ DMSO): 5,24 (2H, s), 7,36-7,52 (2H, m), 7,84-8,02 (4H, m), 8,11-8,25 (2H, m)

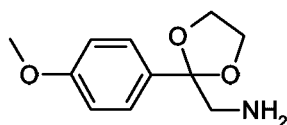
Fremstilling 41: 2-[2-(4-metoksyfenyl)-[1,3]dioksolan-2-ylmetyl]isoindol-1,3-dion

2-[2-(4-metoksyfenyl)-2-oksoetyl]isoindol-1,3-dion (**Fremstilling 37**, 6,35 g, 21,5 mmol) ble suspendert i toluen (50 ml) og etylenglykol (12 ml) tilsatt. p-Toluen-sulfonsyre (300 mg, 1,58 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen oppvarmet under tilbaketrekning i 40 timer, fjerning av vann med en Dean-Stark felle. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til rt deretter fordelt mellom etylacetat (200 ml) og mettet vandig natriumbikarbonatløsning (100 ml). Det organiske laget ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk, for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 3,66 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,87 (4H, m), 6,88 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,83 (4H, m).

De følgende forbindelser ble syntetisert i henhold til **Fremstilling 41** fra etylenglykol og det passende keton.

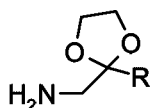


Fremstilling	R	NMR
42		δ_H (d ₆ DMSO): 3,69-3,81 (2H, m), 3,85-4,04 (4H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,32-7,49 (2H, m), 7,74-7,96 (4H, m)
43		δ_H (d ₆ DMSO): 3,62-3,78 (2H, m), 3,84-3,99 (4H, m), 7,32-7,49 (4H, m), 7,74-7,94 (4H, m)
44		δ_H (d ₆ DMSO): 3,64-3,80 (2H, m), 3,85-4,03 (4H, m), 7,08-7,24 (2H, m), 7,35-7,52 (2H, m), 7,75-7,93 (4H, m)

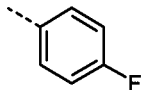
Fremstilling 45: [2-(4-metoksyfenyl)-[1,3]dioksolan-2-yl]metylamin

2-[2-(4-metoksyfenyl)-[1,3]dioksolan-2-yl]metyl]isoindol-1,3-dion (**Fremstilling 41**, 2,0 g, 5,90 mmol) og hydrazinhydrat (5 ml) ble kombinert. Den omrørte reaksjonsblanding ble oppvarmet under tilbaketilbake i 48 timer fikk deretter avkjøles til rt. Vandig natriumhydroksid (2M, 10-15 ml) og vann (20 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt inntil en løsning ble dannet. Dietyleter (20 ml) ble tilsatt og den bifasiske blanding omrørt kraftig i 16 timer. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (3x 20 ml), deretter ble de samlede organiske ekstrakter vasket med saltvann (20 ml). Den eteriske løsningen ble ført gjennom et filterpapir og deretter inndampet til tørrhet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som en gul olje, som stivnet ved henstand. δ_H (CDCl₃): 1,42 (2H, br s), 3,06 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,00 (2H, t), 4,21 (2H, t), 7,04 (2H, d), 7,53 (2H, d).

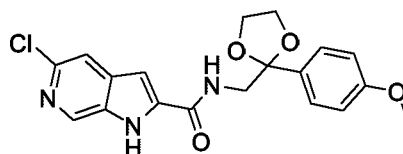
De følgende forbindelser ble syntetisert i henhold til **Fremstilling 45** fra hydrazinhydrat og de tilsvarende ftalimid.



Fremstilling	R	NMR
46		δ_H (CDCl ₃): 1,31 (2H, br s), 2,87 (2H, s), 3,79-3,87 (2H, m), 3,99-4,08 (2H, m), 7,00-7,20 (2H, m), 7,23-7,29 (1H, m)
47		δ_H (CDCl ₃): 1,23 (2H, br s), 2,89 (2H, s), 3,75-3,87 (2H, m), 3,99-4,10 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m)

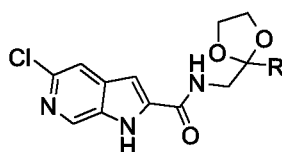
48		δ_H (d ₆ DMSO): 2,72 (2H, s), 3,25 (2H, br s), 3,67-3,78 (2H, m), 3,93-4,06 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,37-7,44 (2H, m)
----	---	---

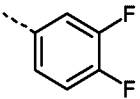
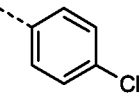
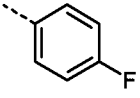
Fremstilling 49: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(4-metoksyfenyl)-[1,3]-dioksolan-2-ylmetyl]amid



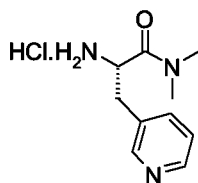
Til en løsning av [2-(4-metoksyfenyl)-[1,3]-dioksolan-2-yl]metylamin (**Fremstilling 45**, 0,117 g, 0,56 mmol) i diklormetan (5 ml) ble det tilsatt DIPEA (213 μ l, 1,22 mmol), 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 0,100 g, 0,51 mmol) og HOBT (0,076 g, 0,56 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 2 min deretter ble EDCI (0,117 g, 0,61 mmol) tilsatt og omrøring ble fortsatt i 18 timer ved rt. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (30 ml) og vann (20 ml) og lagene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (3x 20 ml) deretter ble de samlede organiske lagene vasket med saltvann (20 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Omkrystallisering fra metanol/diklormetan ga tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 3,81 (3H, s), 3,84-3,91 (4H, m), 4,05 (2H, m), 6,56 (1H, t), 6,76 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,57 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,94 (1H, br s).

De følgende forbindelser ble syntetisert i henhold til **Fremstilling 49** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og det passende amin.



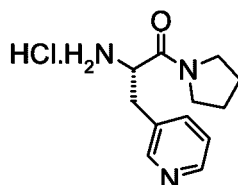
Fremstilling	R	m/z
50		m/z (ES ⁺) = 394 [M + H] ⁺ ; RT = 3,49 min
51		m/z (ES ⁺) = 392 [M + H] ⁺ ; RT = 1,48 min
52		m/z (ES ⁺) = 376 [M + H] ⁺ ; RT = 3,26 min

Fremstilling 53: (S)-2-amino-N,N-dimetyl-3-pyridin-3-ylpropionamid hydroklorid



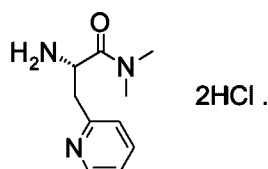
Til en løsning av (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-pyridin-3-ylpropionsyre (500 mg, 1,88 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt dimetylamin-hydroklorid (153 mg, 1,88 mmol), DIPEA (1,2 ml, 6,57 mmol) og TBTU (602 mg, 1,88 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet oppløst i metanol (20 ml). Til dette ble det tilsatt 4M saltsyre i dioksan (20 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved rt. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet ble fordelt mellom vann (100 ml) og etylacetat (2x 100 ml). Det vandige laget ble inndampet til tørrhet og residuet omkrystallisert fra etanol/etoksyetanol (9:1), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,99 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,35-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 8,04-8,10 (1H, m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,84-8,90 (2H, m).

Fremstilling 54: (S)-2-amino-3-pyridin-3-yl-1-pyrrolidin-1-ylpropan-1-on hydroklorid



Til en løsning av pyrrolidin (157 μ l, 1,88 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt DIPEA (817 μ l, 4,69 mmol), (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-pyridin-3-ylpropionsyre (500 mg, 1,88 mmol) og TBTU (663 mg, 2,06 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 72 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet ble oppløst i metanol (15 ml). Til dette ble det tilsatt 4M saltsyre i dioksan (20 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet ble fordelt mellom vann (100 ml) og etylacetat (2x 100 ml). Det vandige laget ble inndampet til tørrhet, for å gi tittelforbindelsen som en grønn olje. δ_{H} (CD_3OD): 1,86-2,05 (4H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,39-3,58 (2H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,56-8,64 (1H, m), 8,85-8,93 (2H, m).

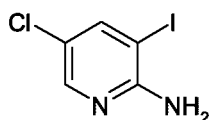
Fremstilling 55: (S)-2-amino-N,N-dimetylamino-3-pyridin-2-ylpropionamid hydroklorid



Til en omrørt løsning av dimetylamin-hydroklorid (0,153 g, 1,87 mmol) i DMF (8 ml) ble det tilsatt DIPEA (2 ml, 6,55 mmol), (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-pyridin-2-ylpropionsyre (0,50 g, 1,87 mmol, Acros) og TBTU (0,60 g, 1,87 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet ble oppløst i metanol (15 ml). Til dette ble det tilsatt 4M saltsyre i dioksan (20 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (100 ml) og etylacetat (2x 100 ml). Det vandige laget ble inndampet til tørrhet, for å gi et fast stoff, som

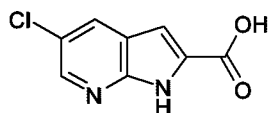
ble omkrystallisert fra etanol, for å gi tittelforbindelsen som et blekbrunt, fast stoff. m/z (ES^+) = 194.

Fremstilling 56: 5-klor-3-jodpyridin-2-ylamin



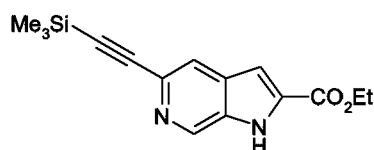
Sølvulfat (3,40 g, 10,9 mmol) og 2-amino-5-klorpyridin (1 g, 7,8 mmol) ble satt til en løsning av jod (2,76 g, 10,9 mmol) i etanol (50 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Blandingen ble filtrert, vasket med metanol og filtratet konsentrert *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom mettet $Na_2S_2O_3$ løsning (50 ml) og DCM (2x 50 ml). De samlede organiske lagene ble tørket ($MgSO_4$), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med DCM, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H ($CDCl_3$): 4,95 (2H, br s), 7,84 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Fremstilling 57: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre



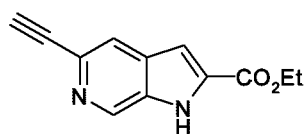
Pyrodruesyre (0,43 ml, 6,24 mmol) ble satt til en løsning av 5-klor-3-jodpyridin-2-ylamin (**Fremstilling 56**, 500 mg, 2,08 mmol), palladiumacetat (23 mg, 0,10 mmol) og DABCO (700 mg, 6,24 mmol) i vannfri DMF (20 ml). Reaksjonsblandingen ble avgasset med argon i 20 min, deretter oppvarmet til 110°C i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet suspendert i vann (10 ml) og eddiksyre (5 ml) og deretter filtrert. Det faste stoffet ble oppløst i EtOAc (50 ml), ekstrahert til 2N NaOH-løsning (50 ml) og det organiske laget kastet. Den vandige løsningen ble surgjort med konsentrert HCl og ekstrahert til EtOAc (2x 40 ml). De samlede organiske lagene ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H (CD_3OD): 7,14 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,35 (1H, d).

Fremstilling 58: 5-trimetylsilylacetylen-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyler



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,026 g, 0,037 mmol) og Cu(I)I (0,007 g, 0,037 mmol) ble tilsatt sekvensielt til 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyler (**Fremstilling 26**, 0,100 g, 0,370 mmol) under en argonatmosfære. 1,4-dioksan (7 ml, vannfri) fulgt av diisopropylamin (0,063 ml, 0,45 mmol) ble tilsatt og den omrørte blandingen ble spylt med argon i 5 min. Trimetylsilylacetylen (0,064 ml, 0,45 mmol) ble det tilsatt dråpevis og den resulterende blandingen omrørt ved rt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (100 ml) og lagene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x 30 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i minimumsmengden diklormetan og fylt på en silikakolonne. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO_2 , diklormetan deretter 25% etylacetat/isoheksan) ga et blekgult, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 0,28 (9H, s), 1,43 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,18 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,21 (1H, br s).

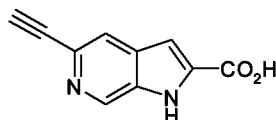
Fremstilling 59: 5-etylnyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre-etyler



Til en omrørt løsning av esteren (**Fremstilling 58**, 0,123 g) ble det tilsatt tetra-n-butylammonium fluorid (1,0M i THF, 5 vekt-% H_2O , 0,47 ml, 0,47 mmol) og løsningen ble umiddelbart mørk rosa på farge. Etter 5 min ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (60 ml) og vann (40 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med etylacetat (2x 20 ml). Iseddik ble satt til de samlede organiske lagene inntil fargen endret seg fra rosa til gul. Løsningen ble vasket med vann (20 ml), saltvann (20 ml) deretter tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i metanol og adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO_2 , etylacetat:isoheksan, 1:1, volum/-

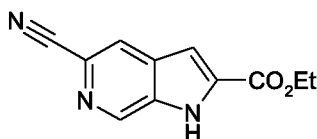
volum) ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. δ_{H} (CDCl_3): 1,44 (3H, t), 3,08 (1H, s), 4,46 (2H, q), 7,20 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Fremstilling 60: 5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre

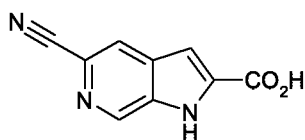


Til en suspensjon av ester (**Fremstilling 59**, 0,065 g, 0,30 mmol) i etanol (6 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (2M vandig, 1,5 ml, 3,0 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved 50°C i 3 timer. Blandingen fikk avkjøles til rt og iseddik ble tilsatt, hvilket forårsaker utfelling av et hvitt, fast stoff. Dette ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann (20 ml) og deretter dietyleter (20 ml). Det faste stoffet ble lufttørket, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. m/z (ES^+) = 187 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 1,85 min.

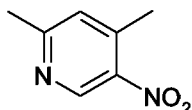
Fremstilling 61: 5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre-etylester



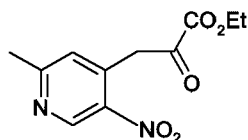
Til en løsning av 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre-etylester (**Fremstilling 26**, 0,160 g, 0,590 mmol) i DMF (vannfri, 5 ml) ble det tilsatt sink(II) cyanid (0,041 g, 0,35 mmol) deretter tetrakis-trifenylfosfin palladium(0). Reaksjonsblandingen ble avgasset ved å boble argon gjennom den i 10 min. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur i 4,5 timer deretter tillatt å avkjøles til rt. Vann (30 ml) ble tilsatt og blandingen ekstrahert med etylacetat (2x 50 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (30 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble oppløst i etylacetat deretter adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO_2 , etylacetat:isohexsan, 1:3, volum/volum) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_{H} (CDCl_3): 1,45 (3H, t), 4,49 (2H, kvartett), 7,31 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,60 (1H, br s); m/z (ES^+) = 216 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 3,03 min.

Fremstilling 62: 5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre

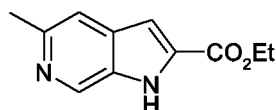
Til en omrørt suspensjon av ester (**Fremstilling 61**, 0,266 g, 1,24 mmol) i etanol (6 ml) og vann (0,6 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (0,108 g, 2,72 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 24 timer og fikk deretter avkjøles til rt. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter (30 ml), oppsamlet ved filtrering og vasket med dietyleter. Det faste stoffet ble vasket med vandig eddiksyre (2x 50 ml), deretter dietyleter. Det faste stoffet ble lufttørket, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (d_6 DMSO): 7,22 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 12,88 (1H, s).

Fremstilling 63: 2,4-dimetyl-5-nitropyridin

Til en omrørt suspensjon av 2-klor-4-metyl-5-nitropyridin (9,419 g, 54,6 mmol) i dioksan (110 ml) ble det tilsatt tetrakis(trifenylfosfin) palladium (6,330 g, 5,46 mmol) og blandingen omrørt i 15 min før tilsetning av trimetyl boroksin (7,68 ml, 54,6 mmol) og kaliumkarbonat (22,64 g, 164,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer og ble deretter tillatt å avkjøles til rt over 16 timer. Etylacetat (200 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt kraftig i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, gjennomvasket med etylacetat/THF (1:1, volum/volum). Saltvann (100 ml) ble tilsatt og forsøkt separering av lagene resulterte i en tykk emulsjon. Etter fjerning av alle flyktige forbindelser, ble etylacetat (300 ml) tilsatt og blandingen filtrert, hvilket gir opphav til en bifasisk blanding. Lagene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x 100 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (100 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Den resulterende olje ble oppløst i diklormetan deretter renses ved "flash" kolonnekromatografi (SiO_2 , etylacetat/isoheksan, 3:7, volum/volum), for å gi tittelforbindelsen som en oransje olje. δ_H ($CDCl_3$): 2,59 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,12 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Fremstilling 64: 3-(2-metyl-5-nitropyridin-4-yl)-2-oksopropionsyre-etylester

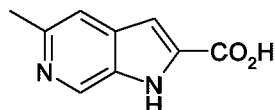
Til en løsning av kaliumetoksid (0,262 g, 2,96 mmol) i dietyleter (10 ml) og etanol (1 ml) ble det tilsatt dietyloksalat (0,404 ml, 2,96 mmol) i én porsjon og den resulterende løsningen omrørt i 10 min ved rt. 2,4-dimetyl-5-nitropyridin (**Fremstilling 63**, 0,400 g, 2,63 mmol) ble tilsatt som en suspensjon i dietyleter (1 ml)/etanol (1,5 ml) og omrøring fortsatt i 16 timer ved rt. Blandingen ble filtrert, vasking med kald dietyleter. Det oppsamlede bunnfall ble oppløst i vann og pH regulert til 4 ved tilsetning av iseddik. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og lufttørket. Det faste stoffet ble fordelt mellom etylacetat (150 ml) og vann (50 ml) og lagene separert. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (3x 20 ml) og de samlede organiske lagene vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk, for å gi tittelforbindelsen som et rødt, fast stoff som ikke krevde noen ytterligere rensing. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,40 (2H, q), 4,52 (2H, s), 7,11 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Fremstilling 65: 5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksyisyre-etylester

Til en løsning av pyruvatet (**Fremstilling 64**, 0,749 g, 2,97 mmol) i THF (30 ml) og etanol (15 ml) ble det tilsatt mettet vandig ammoniumkloridløsning (15 ml) og suspensjonen kraftig omrørt ved rt. Jernpulver (1,38 g, 24,64 mmol) ble tilsatt porsjonsvis og blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer og ble deretter tillatt å avkjøles før filtrering gjennom en celittplugg og vasket gjennom med varm metanol. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, residuet fordelt mellom etylacetat (250 ml) og vann (250 ml) og lagene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x 50 ml) deretter ble de samlede organiske lagene vasket med saltvann (100 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble adsorbent på silikagel og renses ved "flash" kromatografi (SiO₂, etyl-

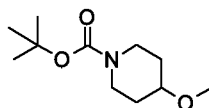
acetat), for å gi tittelforbindelsen som et blekt oransje fast stoff. δ_H ($CDCl_3$): 1,42 (3H, t), 2,63 (3H, s), 4,43 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,08 (1H, br s).

Fremstilling 66: 5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre

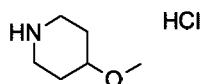


Til en omrørt løsning av ester (**Fremstilling 65**, 117 mg, 0,574 mmol) i etanol (10 ml) ble det tilsatt vandig natriumhydroksid (2M, 0,43 ml, 0,861 mmol). Den resulterende løsningen ble oppvarmet til 55°C i 4 timer og ble deretter tillatt å avkjøles til romtemperatur og omrørt i 17 timer. Overskudd iseddik ble tilsatt deretter ble alle flyktige forbindelser fjernet under redusert trykk. Residuet ble utgnidd med vann og det resulterende faste stoffet oppsamlet ved filtrering, vasket med vann deretter lufttørket. Tittelforbindelsen ble isolert som et blekgult, fast stoff. m/z (ES^+) = 177 $[M + H]^+$; RT = 1,60 min.

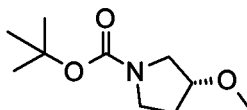
Fremstilling 67: 4-metoksy piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester



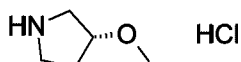
Til en kraftig omrørt løsning av 4-hydroksypiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (2,07 g, 10,3 mmol) i DMF (25 ml) ble det tilsatt en 60% natriumhydrid-dispersjon i mineralolje (500 mg, 12,5 mmol). Etter omrøring i 20 min, ble metyljodid (0,9 ml, 14,5 mmol) tilsatt og den resulterende blandingen omrørt i 48 timer før den blir satt til en blanding av vann og saltvann (250 ml, 1:1). Ekstraksjon med etylacetat (4x50 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (100 ml) og tørking ($MgSO_4$) ga, etter konsentrering, en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi (silikagel, etylacetat/heksan, 1:1), for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje. δ_H ($CDCl_3$): 1,50 (9H, s), 1,52, 1,88 (4H, 2m) 3,12 (2H, ddd), 3,18 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,77 (2H, m); R_f 0,33 (etylacetat/heksan: 1/1).

Fremstilling 68: 4-metoksypiperidin hydroklorid

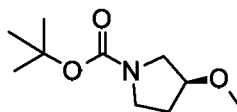
Til en løsning av 4-metoksypiperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**Fremstilling 67**, 1,58 g, 7,34 mmol) i metanol (20 ml) ble det tilsatt saltsyre i 1,4-dioksan (4M, 10 ml) og blandingen omrørt i 3 timer ved rt. Konsentrering *in vakuum* ga en olje som ble gjenoppløst i vann (100 ml). Det vandige laget ble vasket med etylacetat (2x 30 ml) og konsentrert, for å gi tittelforbindelsen som fargeløst, fast stoff. δ_H (D₂O): 1,80, 2,14 (4H, 2m), 3,13 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,68 (m, 1H).

Fremstilling 69: (R)-3-metoksypyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

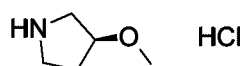
(R)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (Sigma-Aldrich) (1,04 g, 5,55 mmol) ble metylert og rensert på en lignende måte som **Fremstilling 67** ved anvendelse av 60% natriumhydriddispersjon (267 mg, 6,68 mmol) og metyljodid (0,5 ml, 8,06 mmol) i DMF (15 ml). δ_H (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 1,94-2,02 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,38-3,58 (4H, m), 3,95 (1H, m); R_f 0,47 (etylacetat/heksan: 1/1).

Fremstilling 70: (R)-3-metoksypyrrolidin hydroklorid

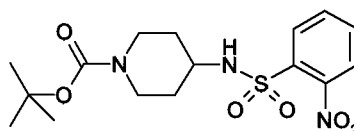
(R)-3-metoksypyrrolidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (840 mg, 4,17 mmol) ble avbeskyttet og rensert på en lignende måte som **Fremstilling 68** ved anvendelse av metanol (10 ml) og saltsyre i 1,4-dioksan (4 M, 5,0 ml). δ_H (D₂O): 2,12 (2H, m), 3,10-3,56 (8H, m), 4,20 (1H, m).

Fremstilling 71: (S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

(S)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (Omega Chemical Company) (950 mg, 5,55 mmol) ble metylert og renset på en lignende måte som **Fremstilling 67** ved anvendelse av 60% natriumhydriddispersjon (260 mg, 6,50 mmol) og metyljodid (0,5 ml, 8,06 mmol) i DMF (15 ml). ^1H NMR og R_f var identisk med (R)-enantiomeren.

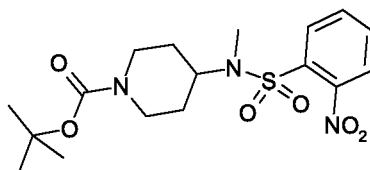
Fremstilling 72: (S)-3-metoksy-pyrrolidin hydroklorid

(S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (720 mg, 3,58 mmol) ble avbeskyttet og renset på en lignende måte som **Fremstilling 68** ved anvendelse av metanol (10 ml) og saltsyre i 1,4-dioksan (4 M, 5,0 ml). ^1H NMR og R_f var identisk med (R)-enantiomeren.

Fremstilling 73: 4-(2-nitrobenzensulfonylamino)piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

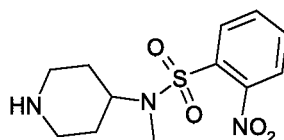
Til en løsning av 4-aminopiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (400 mg, 200 mmol) i vannfri diklormetan (14 ml) under argon ble det tilsatt trietylamin (340 μl , 2,4 mmol) og løsningen avkjølt i et isbad. 2-nitrofenylsulfonylchlorid (443 mg, 2,0 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Den ubearbeidede løsningen ble vasket med vann (2x 30 ml) før fjerning av løsemidlet *in vacuo*. Det ubearbeidede materialet ble renset ved kromatografi ved anvendelse av etylacetat/petroleter (30-60%) som elueringsmidlet, for å gi tittelforbindelsen som et off-white pulver. δ_{H} (d_6 DMSO): 8,43 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,09 (2H, m), 3,80-3,69 (2H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,86-2,69 (2H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,29-1,17 (2H, m).

Fremstilling 74: 4-[Metyl-(2-nitrobenzensulfonyl)amino]piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester



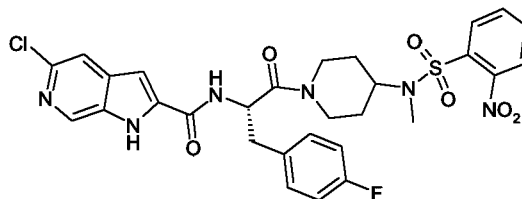
Til en løsning av 4-(2-nitrobenzensulfonylamino)piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**Fremstilling 73**) (400 mg, 1,04 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt cesiumkarbonat (507 mg, 1,56 mmol) og blandingen omrørt ved rt i 40 min. Jodmetan (323 μ l, 5,19 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede residuet fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med 1M HCl (2x 20 ml), vann (20 ml), deretter saltvann (2x 20 ml) før det blir tørket (MgSO_4). Løsemidlet ble fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et gult pulver. δ_{H} (d_6 DMSO): 8,43 (2H, m), 8,01 (2H, m), 4,00-3,89 (3H, m), 2,83-2,67 (5H, m), 1,54-1,43 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,34-1,24 (2H, m).

Fremstilling 75: N-metyl-2-nitro-N-piperidin-4-yl benzensulfonamid



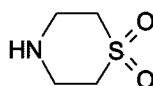
Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 182** fra 4-[metyl(2-nitrobenzensulfonyl)amino]piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**Fremstilling 74**). δ_{H} (d_6 -DMSO): 8,44 (2H, m), 8,13 (2H, m), 4,20-7,07 (1H, m), 3,29-3,17 (2H, m), 3,03-2,90 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,00-1,84 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m).

Fremstilling 76: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-{4-[metyl(2-nitrobenzensulfonyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oksoetyl)amid



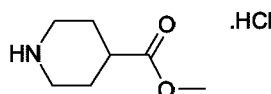
Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 231** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre (**EKSEMPEL 230**) og N-metyl-2-nitro-N-piperidin-4-yl-benzensulfonamidhydroklorid (**Fremstilling 75**). m/z (ES^+) = 643,36 $[M + H]^+$.

Fremstilling 77: Tiomorfolin 1,1-dioksid

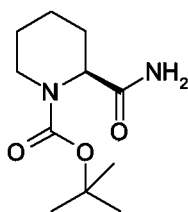


Til en løsning av tiomorfolin (1,0 g, 9,69 mmol) i eddiksyre (11,5 ml) avkjølt til 0°C (isbad) ble det tilsatt vandig hydrogenperoksid løsning (30% vekt/volum, 4 ml) og reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt og løsemiddel fjernet *in vakuum* før utgnidning av residuet med metanol ga et hvitt bunnfall. Det faste stoffet ble filtrert og vasket med metanol, for å gi tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 136,06 $[M + H]^+$.

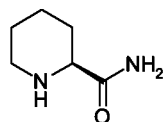
Fremstilling 78: Piperidin-4-karboksylysyre-metylester-hydroklorid



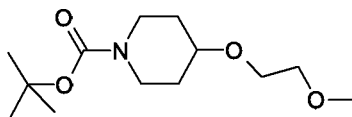
Til en avkjølt løsning av vannfri metanol (100 ml) ble det tilsatt acetylklorid (7,1 ml, 0,1 mol) og løsningen omrørt i 75 min. Piperidin-4-karboksylysyre (150 mg, 1,16 mmol) ble oppløst i den fremstilte løsningen (10 ml) og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som dens hydrokloridsalt. m/z (ES^+) = 144,12 $[M + H]^+$.

Fremstilling 79: 2-(S)-karbamoyl-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av N-Boc-L-pipekolinsyre (200 mg, 0,87 mmol) i DMF (3,5 ml) ble det tilsatt TBTU (336 mg, 1,05 mmol), ammoniumklorid (93 mg, 1,74 mmol) deretter DIPEA (182 μ l, 1,05 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat (2x 30 ml) og vann (30 ml) og de organiske faser kombinert før de blir vasket med 1M natriumhydroksid (3x 30 ml) og saltvann (3x 30 ml). Den organiske løsningen ble tørket (MgSO_4) og løsemiddel fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_{H} (d_6 DMSO): 7,23 (1H, s), 6,97 (1H, s), 4,56-4,39 (1H, br m), 3,43-3,74 (1H, d), 3,14-2,90 (1H, br m), 2,09-2,00 (1H, d), 1,63-1,47 (3H, m), 1,30-1,17 (2H, m).

Fremstilling 80: (S)-piperidin-2-karboksylysyreamidhydroklorid

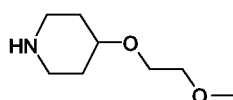
Piperidin-2-karboksylysyreamid ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Johnson *et.al.*, (*J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2100-2104), for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 3,87-3,75 (1H, m), 3,43-3,34 (1H, m), 3,09-2,96 (1H, br m), 2,31-2,16 (1H, m), 1,97-1,81 (2H, br m), 1,77-1,57 (3H, br m).

Fremstilling 81: 4-(2-metoksyetoksy)piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

Til en løsning av tert-butyl-4-hydroxy-1-piperidin karboksylat (300 mg, 1,49 mmol) i DMF (2 ml) ble det tilsatt 1-brom-2-metoksyetan (168 μ l, 1,79 mmol) fulgt av kaliumjodid (25 mg, 0,15 mmol) og natriumhydrid (83,5 mg, 2,09 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og

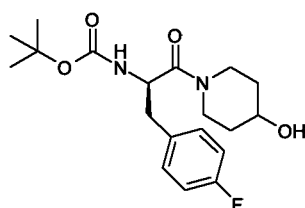
ubearbeidet residu ble fordelt mellom etylacetat (10 ml) og vann (10 ml). Det organiske laget ble vasket med 1M HCl (10 ml), 1M NaOH (10 ml) deretter saltvann (2x 10 ml) før det blir tørket (MgSO_4) og fjerning av løsemidlet *in vakuum*. Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (97:3) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som en gul olje. δ_{H} (CDCl_3): 3,89-3,77 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,57 (2H, m), 3,54-3,46 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,11-3,03 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m), 1,60-1,46 (11H, m).

Fremstilling 82: 4-(2-metoksyetoksy)piperidin hydroklorid



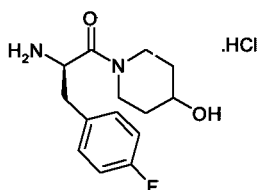
Til en løsning av 4-(2-metoksyetoksy)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (**Fremstilling 81**, 114 mg, 0,44 mmol) i metanol (3 ml) ble det tilsatt 4M HCl i dioksan (550 μl , 2,20 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede residuet oppløst i vann (10 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2x 10 ml) deretter konsentrert *in vakuum*. Rensing ved utgnidning i etylacetat ga tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet. δ_{H} (CD_3OD): 3,74-3,67 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,40-2,39 (7H, m), 2,11-1,96 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m).

Fremstilling 83: [1-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl] karbaminsyre-tert-butylester



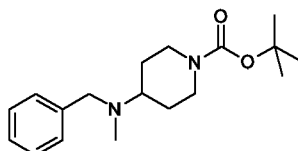
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 231** men ved anvendelse av Boc-3-(4-fluorfenyl)-(R)-alanin og 4-hydroksypiperidin. m/z (ES^+) = 367,34 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Fremstilling 84: 2-(R)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroksypiperidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid



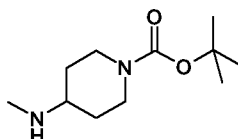
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 20** fra [1-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl] karbaminsyre-tert-butylester (**Fremstilling 83**). m/z (ES^+) = 267,20 $[M + H]^+$.

Fremstilling 85: 4-(N-benzyl-N-metylamino)piperidin-1-karboksyisyre-tert-butylester

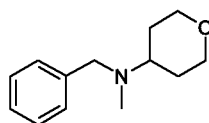


Til en løsning av N-benzylmetylammin (648 μ l, 5,02 mmol) og 1-tert-butoksykarbonyl-4-piperidon (500 mg, 2,51 mmol) i THF (8 ml) ble det tilsatt natrium triacetoksyborhydrid (798 mg, 3,76 mmol) fulgt av eddiksyre (144 μ l, 2,51 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 40 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat (15 ml) og vann (15 ml). Det organiske laget ble vasket med natriumbikarbonatløsning (2x 15 ml) deretter saltvann (2x 20 ml), tørket ($MgSO_4$) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Det ubearbeidede materialet ble renset ved kromatografi ved anvendelse av etylacetat/petroleter (2:1) som elueringsmidlet, for å gi tittelforbindelsen som gul olje. m/z (ES^+) = 305,32 $[M + H]^+$.

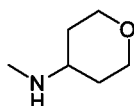
Fremstilling 86: 4-metylamino-piperidin-1-karboksyisyre-tert-butylester



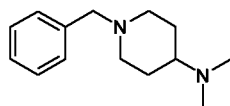
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 23** fra 4-(benzylmetylamino)piperidin-1-karboksyisyre-tert-butylester (**Fremstilling 85**). δ_H (CD_3OD): 4,13-4,03 (2H, m), 2,90-2,76 (2H, br m), 2,63-2,53 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,97-1,87 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,27-1,16 (2H, m).

Fremstilling 87: Benzylmetyl(tetrahydropyran-4-yl)amin

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 85** fra N-benzylmetylamin og tetrahydro-4H-pyran-4-on. Rensing av det ubearbeidede materialet ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (98:2) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som en gul olje. δ_H (CD_3OD): 7,50-7,40 (5H, m), 4,08 (2H, m), 4,06- (2H, s), 3,49-3,40 (2H, ddd), 3,23-3,14 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,03-1,97 (2H, m), 1,89-1,76 (2H, m).

Fremstilling 88: Metyl(tetrahydropyran-4-yl)amin-hydroklorid

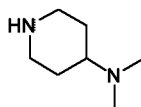
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 23** fra benzylmetyl(tetrahydropyran-4-yl)amin (**Fremstilling 87**). Ubearbeidet materiale ble oppløst i metanol og en løsning av 1M HCl i eter ble tilsatt dråpevis for å danne et bunnfall. Produktet ble filtrert og vasket med eter for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et hvitt, krystallinsk fast stoff. δ_H (CD_3OD): 4,11-4,00 (2H, m), 3,53-3,43 (2H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,74-1,60 (2H, m).

Fremstilling 89: 1-benzylpiperidin-4-yl-dimetylamin

Til en løsning av 4-amino-1-benzylpiperidin (536 μ l, 2,63 mmol) i maursyre (8,5 ml) ved 0°C ble det tilsatt formaldehydløsning (37%, 5,5 ml) og blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 6 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede residuet fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml). Det vandige laget ble separert og tatt til pH 12 med 2M NaOH-løsning før det blir ekstrahert med etylacetat (2x 20 ml). Den organiske porsjonen ble vasket med saltvann (30

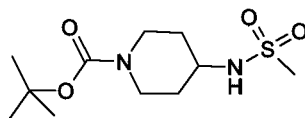
ml) og tørket (MgSO_4) før fjerning av løsemidlet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. m/z (ES^+) = 219,25 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Fremstilling 90: Dimetylpiperidin-4-yl amin



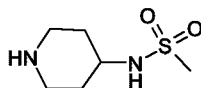
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 23** fra 1-benzylpiperidin-4-yl-dimetylamin (**Fremstilling 89**). δ_{H} (CD_3OD): 3,17-3,09 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,26 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,49-1,29 (2H, m).

Fremstilling 91: 4-metansulfonylamino-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester



Til en løsning av 4-amino-1-Boc-piperidin (300 mg, 1,50 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det tilsatt en løsning av metansulfonylchlorid (348 μl , 4,49 mmol) i diklormetan (1 ml) fulgt av en løsning av pyridin (485 μl , 5,99 mmol) i diklormetan (1 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Vann (10 ml) ble tilsatt, blandingen separert og det organiske laget vasket med 1M HCl (10 ml), natriumbikarbonatløsning (10 ml) deretter saltvann (2x 10 ml). Løsningen ble tørket (MgSO_4) og løsemiddel fjernet *in vakuum*. Det ubearbeidede materialet ble rensert ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet, for å gi tittelforbindelsen som et off-white pulver. δ_{H} (CD_3OD): 4,46-4,40 (1H, m), 4,09-3,97 (2H, m), 3,53-3,40 (1H, m), 3,0 (3H, s), 2,93-2,81 (2H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,50-1,37 (2H, m).

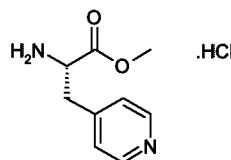
Fremstilling 92: N-piperidin-4-yl metansulfonamid



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-metansulfonylaminopiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (**Fremstilling 91**) i henhold til **Fremstilling 82** som et off-

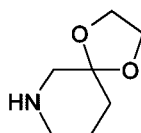
white pulver. δ_H (CD₃OD): 3,67-3,57 (1H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,26-2,17 (2H, m), 1,87-1,76 (2H, m).

Fremstilling 93: 2-(S)-amino-3-pyridin-4-yl propionsyre-metylester-hydroklorid



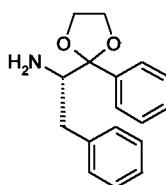
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 78**, ved anvendelse av Boc-3-(4-pyridyl)-L-alanin som utgangssyren. δ_H (CD₃OD): 8,90 (2H, br s), 8,16 (2H, br s), 4,73-4,60 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,73-3,50 (2H, m).

Fremstilling 94: 1,4-dioksa-7-aza-spiro[4.5]dekan



Til en løsning av 1-Boc-3-piperidon (700 mg, 3,51 mmol) i toluen (20 ml) ble det tilsatt etylenglykol (588 μ l, 10,54 mmol) fulgt av p-toluen sulfonsyre hydrat (1,0 g, 5,27 mmol) og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp ved anvendelse av Dean-Stark apparat i 7 timer. Til blandingen ble det tilsatt NaHCO₃ løsning og det organiske laget ble fjernet. Den vandige fasen ble inndampet til tørrhet og det resulterende residuet oppløst i THF. Filtrering gjennom celitt og fjerning av løsemidlet *in vakuum* ga det ønskede produkt som lett brun olje. δ_H (CD₃OD): 3,99 (2H, s), 3,73-3,57 (2H, m), 3,63 (4H, m), 2,77 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,76 (2H, m).

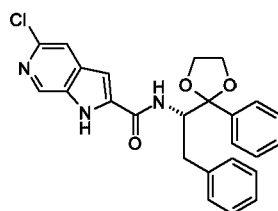
Fremstilling 95: 2-fenyl-1-(S)-(2-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)etylamin



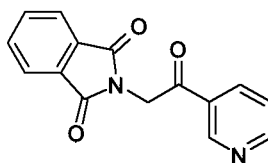
Til en løsning av kommersielt tilgjengelig 2-(S)-(N-tert-butyloksykarbonyl)-amino-1,3-difenyl-1-propanon (250 mg, 0,768 mmol) i toluen (100 ml) ble det tilsatt etylenglykol (1,0 ml, 17,9 mmol) og p-toluensulfonsyre monohydrat (262 mg, 1,38

mmol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 48 timer, fjerning av vann med en Dean-Stark felle. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble blandingen fortynnet med etylacetat (200 ml) og suksessivt vasket med fortynnet natriumhydroksidløsning (1M, 2x 50 ml) og saltvann (50 ml). Løsningen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert til en olje som ble renset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: etylacetat), for å gi tittelforbindelsen som fargeløs olje. δ_{H} (CDCl_3): 2,07 (2H, br s), 2,37 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,36 (1H, m), 3,85–4,35 (4H, 3m), 7,14–7,59 (10H, m); m/z (ES^+) = 270,20 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 2,63 min.

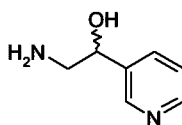
Fremstilling 96: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-fenyl-1-(S)-(2-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)etyl]amid



Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 88 mg, 0,403 mmol) og 2-fenyl-1-(S)-(2-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)etylamin (**Fremstilling 95**, 104 mg, 0,386 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt HOBt (65 mg, 0,424 mmol), DIPEA (0,155 ml, 0,890 mmol) og EDCI (90 mg, 0,469 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med fortynnet saltsyre (1M, 30 ml), fortynnet vandig natriumhydroksidløsning (1M, 30 ml) og saltvann (50 ml) fulgt av tørking (MgSO_4) ga etter konsentrering en rest som ble renset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: heksan/etylacetat: 50/50). Tittelforbindelsen ble oppnådd som en fargeløs olje. δ_{H} (CDCl_3): 2,73 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,84–4,22 (4H, 4m), 5,01 (1H, ddd), 6,37 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,05–7,62 (11H, 3m), 8,64 (1H, s), 10,48 (1H, s); m/z (ES^+) = 448,24 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 3,64 min.

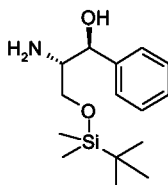
Fremstilling 97: 2-(2-okso-2-pyridin-3-yl-etyl)isoindol-1,3-dion

En løsning av brommetylpyridin-3-yl keton (4,55 g, 16,2 mmol) og kalium ftalimid (6,0 g, 32,4 mmol) i DMF (50 ml) ble omrørt i 3 dager ved rt før den ble satt til fortynnet saltvann (500 ml, 1: 1). Løsningen ble gjort sur (pH 2) med fortynnet saltsyre (1M) før vasket med etylacetat (2x 100 ml). Det vandige laget ble deretter gjort alkalisk (pH 12) igjen med natriumhydroksidløsning (2 M) og ekstrahert med DCM (4x 200 ml). Ekstraktene ble samlet og tørket (MgSO_4) før konsentrert *in vacuo*. Omkrystallisering fra metanol (2x) tillater å fjerne krystallinsk ftalimid og å anrike tittelforbindelsen i moderluten. Råproduktet ble anvendt i **Fremstilling 98** uten ytterligere rensing. δ_{H} (d_6 DMSO): 5,33 (2H, s), 7,64 (1H, dd), 7,92, 7,97 (4H, 2m), 8,43 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,28 (1H, s); m/z (ES^+) = 308,13 [$\text{M} + \text{MeCN} + \text{H}$] $^+$; RT = 2,39 min.

Fremstilling 98: 2-amino-1-pyridin-3-yletanol

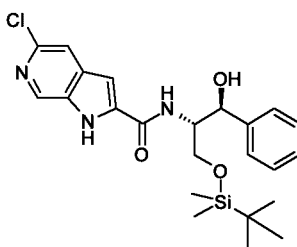
Til en løsning av ubearbeidet 2-(2-okso-2-pyridin-3-yletetyl)isoindol-1,3-dion (**Fremstilling 97**, 5,0 g, ~19,0 mmol) i vandig isopropanol (210 ml, vann/IPA: 1/6) ble det tilsatt natrium-borhydrid (10,2 g, 270 mmol) i 2 porsjoner. Blandingen ble omrørt ved rt i 12 timer før den blir forsiktig surgjort (pH 2) med fortynnet saltsyre (1M). Etter fjerning av løsemidlet ble residuet tatt opp i destillert vann (100 ml) og ført ned en kolonne fylt med ionebyttingsharpiks (Amberlite IR 120, H^+ -form, 300 g, elueringsmiddel: 500 ml vann deretter 1 l 2 M vandig ammoniakkløsning). Konsentrering av de alkaliske fraksjoner ga tittelforbindelsen som en gul olje. δ_{H} (d_6 DMSO): 2,74, 2,85 (2H, 2m), 4,66 (1H, m), 5,15 (3H, br s), 7,36 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 8,46 (1H, m), 8,56 (1H, m); m/z (ES^+) = 139,11 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 0,21 min.

Fremstilling 99: 2-(S)-amino-3-(tert-butyldimetylsilanyloksy)-1-(S)-fenylpropan-1-ol



Til en løsning av (1S,2S)-2-amino-1-fenyl-1,3-propandiol (2,07 g, 12,4 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt imidazol (1,0 g, 14,7 mmol) og tert-butyldimetylsilylchlorid (2,30 g, 15,3 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (150 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 30 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (30 ml) og tørking (MgSO_4) ga etter konsentrering en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: etylacetat). Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje. δ_{H} (CDCl_3): 0,24, 0,26 (6H, 2s), 1,12 (9H, s), 2,50-2,78 (3H, br s), 3,16 (1H, ddd), 3,78 (1H, dd), 3,85 (1H, dd), 4,84 (1H, d), 7,49-7,55 (5H, m); m/z (ES^+) = 282,32 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 2,87 min.

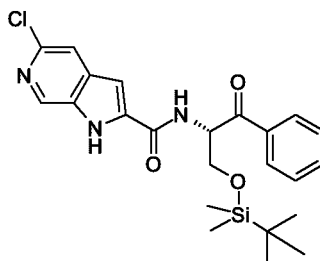
Fremstilling 100: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(tert-butyldimetylsilanyloksymetyl)-2-(S)-hydroksy-2-fenyletyl]amid



Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 520 mg, 2,65 mmol) og 2-amino-3-(tert-butyldimetylsilanyloksy)-1-fenylpropan-1-ol (**Fremstilling 99**, 780 mg, 2,77 mmol) i DMF (15 ml) ble det tilsatt HOBt (411 mg, 2,68 mmol), DIPEA (0,96 ml, 5,51 mmol) og EDCI (589 mg, 3,07 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (150 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 50 ml), vasking av de samlede ekstrakter med fortynnet saltsyre (1M, 50 ml), fortynnet vandig natriumhydroksidløsning (1M, 50 ml) og saltvann (50 ml) fulgt av tørking (MgSO_4) ga etter konsentrering en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi på silikagel (elue-

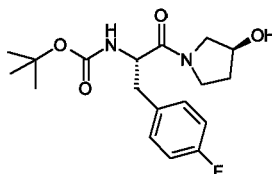
ringsmiddel: heksan/etylacetat: 50/50). Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje. δ_{H} (CD_3OD): 0,00, 0,01 (6H, 2s), 0,84 (9H, s), 3,60 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 4,33 (1H, ddd), 4,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,12-7,37 (5H, 3m), 7,60 (1H, s), 8,49 (1H, s); m/z (ES^+) = 460,36 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 4,16 min.

Fremstilling 101: 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(tert-butylidimetylsilanyloksymetyl)-2-okso-2-fenyletyl]amid



Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(tert-butylidimetylsilanyloksymetyl)-2-(S)-hydroksy-2-fenyletyl]amid (**Fremstilling 100**, 304 mg, 0,661 mmol) i tørr DCM (10 ml) ble det tilsatt Dess-Martin periodinan (342 mg, 0,806 mmol). Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble alkalisk natrium tiosulfat-løsning tilsatt (5,4 g Na_2SO_3 oppløst i 20 ml mettet NaHCO_3 løsning) og emulsjonen ble kraftig omrørt i ytterligere 30 min. Etylacetat (150 ml) ble tilsatt og det vandige laget fjernet. Det organiske laget ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert til en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: heksan/etylacetat: 50/50), for å gi tittelforbindelsen som fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 458,34 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 4,32 min.

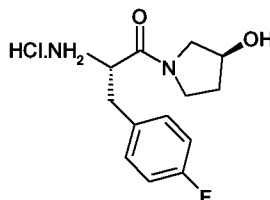
Fremstilling 102: [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-okso-etyl]karbaminsyre-tert-butylester



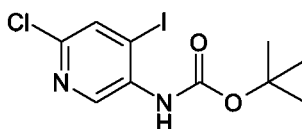
Til en omrørt løsning av (S)-N-Boc-4-fluorfenylalanin (5,08 g, 17,9 mmol) og (S)-3-hydroksypyrrolidin (1,05 ml, 19,7 mmol) i vannfri DMF (200 ml), ble det tilsatt DIPEA (6,87 ml, 39,5 mmol) og HOBt. $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,02 g, 19,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 min ved romtemperatur deretter ble EDCI (4,13 g, 21,5

mmol) tilsatt og den resulterende blandingen omrørt i 20 timer ved rt. De flyktige stoffene ble fjernet *in vakuum* deretter ble residuet fordelt mellom vann (200 ml) og etylacetat (200 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med etylacetat (3x 50 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med vandig natriumhydroksidløsning (2M, 3x 50 ml), saltvann (100 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det oljeaktige residuet ble renset ved "flash" kromatografi (SiO₂, metanol/diklormetan, 1:19, volum/volum), for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje som ble et hvitt, fast stoff ved henstand. m/z (ES⁺) = 353 [M + H]⁺; RT = 3,17 min.

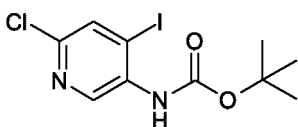
Fremstilling 103: 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-propan-1-on hydroklorid



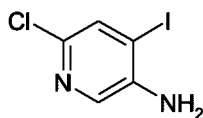
Til en løsning av ester (**Fremstilling 102**, 5,25 g, 14,9 mmol) i metanol (vannfri, 30 ml) ble det tilsatt 4M HCl i dioksan (7,64 ml, 30,6 mmol) og den resulterende løsningen omrørt i 18 timer ved rt deretter ble løsemidlene fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (150 ml) og vann (100 ml). Lagene ble separert og det organiske laget ekstrahert med vann (2x 50 ml). De samlede vandige ekstrakter ble vasket én gang med etylacetat (30 ml), deretter ble de samlede organiske ekstrakter inndampet til tørrhet under redusert trykk, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum. δ_H (CD₃OD): 1,47-1,62 (0,5H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 1,83-1,96 (0,5H, m), 2,72-2,87 (1H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,30-3,62 (2H, m), 4,14-4,39 (2H, m), 6,91-7,08 (2H, m), 7,22 (2H, dd).

Fremstilling 104: (6-klorpyridin-3-yl)karbaminsyre-tert-butylester

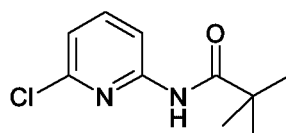
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet av Dinnell et al (US 2002/0022624 A1). δ_H (CDCl₃): 1,52 (9H, s), 6,52 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, d).

Fremstilling 105: (6-klor-4-jodpyridin-3-yl)karbaminsyre-tert-butylester

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet av Dinnell et al (US 2002/0022624 A1) fra forbindelsen ifølge **fremstilling 104**. δ_H (CDCl₃): 1,54 (9H, s), 6,62 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,93 (1H, s).

Fremstilling 106: 6-klor-4-jodpyridin-3-ylamin

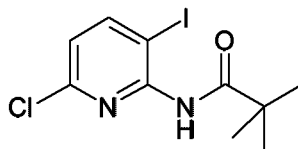
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet av Dinnell et al (US 2002/0022624 A1) fra forbindelsen ifølge **Fremstilling 105**. δ_H (CDCl₃): 4,12 (2H, br s), 7,60 (1H, s), 7,79 (1H, s).

Fremstilling 107: N-(6-klorpyridin-2-yl)-2,2-dimetyl propionamid.

Til en løsning av 2-amino-6-klorpyridin (3,0 g, 23,3 mmol) i diklormetan (45 ml) under argon ble det tilsatt trietylamin (4,10 ml, 29,2 mmol) og reaksjonen avkjølt til 0°C (isbad). En løsning av trimetylacetylklorid (3,16 ml, 25,7 mmol) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt dråpevis over 20 min før omrøring i 30 min ved 0°C. Reaksjonen ble brakt til rt og omrørt i ytterligere 5 timer, deretter ble vann (30 ml) tilsatt. De organiske faser ble separert og vasket med Na₂CO₃ løsning (2x 50 ml), tørket

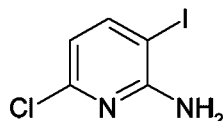
(MgSO₄) og løsemiddel fjernet *in vakuum*. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂) ga tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 213,04 [M + H]⁺.

Fremstilling 108: N-(6-klor-3-jodpyridin-2-yl)-2,2-dimetyl propionamid.

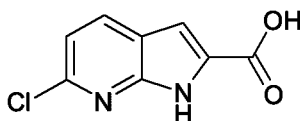


Til en tørr løsning av N-(6-klorpyridin-2-yl)-2,2-dimetyl propionamid (**Fremstilling 107**, 8,0 g, 37,6 mmol) i THF (120 ml), avkjølt til -78°C, ble det tilsatt dråpevis, en løsning av tert-butyllitium i pentan (1,7M, 48,7 ml, 82,8 mmol) over 40 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 3 timer før tilsetning av en løsning av jod (11,46 g, 45,1 mmol) i THF (40 ml) dråpevis. Blandingen ble brakt til rt og omrørt i 16 timer. 2M HCl (30 ml) ble satt til reaksjonen og etter 20 min ble løsemidlet fjernet *in vakuum*. Ubearbeidet materiale ble fordelt mellom etylacetat (200 ml) og vann (150 ml). Organiske lag ble separert og vasket med 10% natrium tiosulfat-løsning (4x 100 ml) deretter NaHCO₃ løsning (2x 100 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂), for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 338,93 [M + H]⁺.

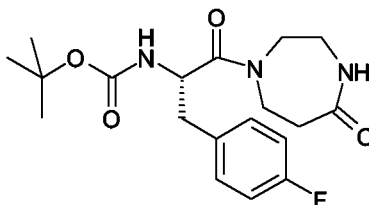
Fremstilling 109: 6-klor-3-jodpyridin-2-ylamin.



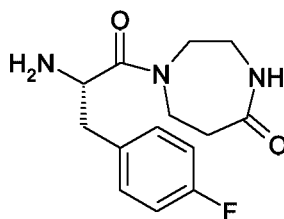
En suspensjon av N-(6-klor-3-jodpyridin-2-yl)-2,2-dimetyl propionamid (**Fremstilling 108**, 5,0 g, 14,8 mmol) i 1M HCl ble oppvarmet til tilbaketilbake i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt og deretter ekstrahert med dietyleter (2x 50 ml). De organiske faser ble vasket med Na₂CO₃ løsning (2x 50 ml) før de ble tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂) ga tittelforbindelsen. δ_H (CDCl₃): 7,76 (1H, d), 6,46 (1H, d), 5,43-5,20 (2H, br s).

Fremstilling 110: 6-klor-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-2-karboksytsyre.

Til en tørr løsning av 6-klor-3-jod-pyridin-2-ylamin (**Fremstilling 109**, 2,80 g, 11,0 mmol) i DMF (80 ml) under argon ble det tilsatt pyrodruesyre (2,29 ml, 33,0 mmol), DABCO (3,70 g, 33,0 mmol) deretter palladium(II)acetat (124 mg, 0,55 mmol) og blandingen spylt med argon i 20 min. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 105°C (bad temp.) i 3 timer før den ble tillatt å avkjøles til rt. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* deretter ble ubearbeidet materiale fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (75 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med vann (2x 75 ml) før det ble ekstrahert til 2M NaOH (2x 75 ml). Det vandige laget ble surgjort til pH 3 med 2M HCl og ekstrahert til etylacetat (2x 100 ml). Organisk lag ble samlet, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble suspendert i vann og filtrert fjernet, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 196,91 [M + H]⁺, RT = 3,07 min.

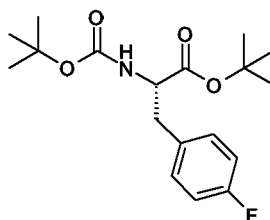
Fremstilling 111: [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-(5-okso-[1,4]diazepam-1-yl)etyl]-karbaminsyre-tert-butylester

DIPEA (2,08 ml, 11,95 mmol), BOC-L-fenylalanin (1,128 g, 3,98 mmol) og HOBt (592 mg, 4,38 mmol) ble satt til en løsning av [1,4]-diazepan-5-on (500 mg, 4,38 mmol) i DMF (10 ml) og blandingen omrørt i 5 min. EDCI (992 mg, 5,18 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer før fjerning av løsemidlet *in vakuum*. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) ga tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 380,00 [M + H]⁺.

Fremstilling 112: 1-(S)-[2-amino-3-(4-fluorfenyl)propionyl][1,4]diazepan-5-on

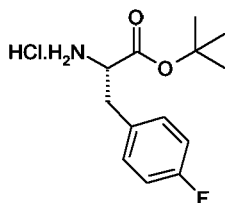
Til en løsning av [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-(5-okso-[1,4]diazepam-1-yl)etyl]karbaminsyre-tert-butylester (**Fremstilling 111**, 1,23 g, 3,24 mmol) i metanol (15 ml) ble det tilsatt en løsning av 4M HCl i dioksan (6,48 ml, 25,9 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 3,5 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* deretter ble ubearbeidet materiale tatt til vann (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (15 ml) deretter ble vann fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som dens hydrokloridsalt.

m/z (ES^+) = 279,95 [$M + H$] $^+$.

Fremstilling 113: 2-(S)-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-tert-butylester

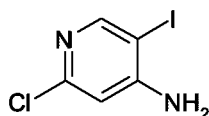
Til en omrørt løsning av (S)-N-Boc-4-fluorfenylalanin (2,83 g, 10,0 mmol), DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) i DCM (20 ml) og 2-metyl-2-propanol (1,05 ml, 11,0 mmol), ble det tilsatt DCC (2,27 g, 11,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og vasket mange ganger med DCM. Filtratet ble konsentrert *in vakuum* og kromatografert på silikagel under eluering med etylacetat:isoheksan (1:4), for å gi tittelforbindelsen. δ_H ($CDCl_3$): 1,39 (9H, s), 1,41 (9H, s), 3,01 (2H, m), 4,41 (1H, m), 4,98 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,12 (2H, m).

Fremstilling 114: 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-tert-butylester-hydroklorid

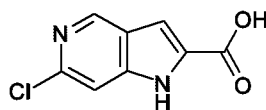


En omrørt løsning av etylacetat (10 ml) og metanol (0,60 ml, 14,7 mmol) ble avkjølt til 0°C under en argonatmosfære. Acetylklorid (1,05 ml, 14,7 mmol) ble det tilsatt dråpevis og løsningen oppvarmet til rt og omrørt i 30 min. 2-(S)-tert-butoksy-karbonylamino-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-tert-butylester (**Fremstilling 113**, 1 g, 2,95 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, vasket mange ganger med dietyleter og tørket under vakuum, for å gi tittelforbindelsen. δ_H (DMSO): 1,30 (9H, s), 3,01 (1H, dd), 3,20 (1H, dd), 4,08 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,32 (2H, m), 8,64 (3H, br s).

Fremstilling 115: 2-klor-5-jodpyridin-4-ylamin

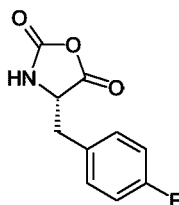


Sølvulfat (7,1 g, 22,8 mmol) og 4-amino-2-klorpyridin (4,06 g, 31,6 mmol) ble satt til en løsning av jod (5,65 g, 22,3 mmol) i etanol (100 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Den klare gule suspensjonen ble filtrert, vasket med metanol og filtratet konsentrert *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom mettet Na_2CO_3 løsning (200 ml) og etylacetat (200 ml). Etter separering ble det organiske laget vasket med $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ løsning (50 ml, 25%) og saltvann (50 ml), tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med iso-heksan/etylacetat (3:1 til 2,5:1), for å gi tittelforbindelsen. δ_H (CDCl_3): 4,81 (2H, br s), 6,63 (1H, s), 8,38 (1H, s); m/z (ES^+) = 254,86 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 2,51 min.

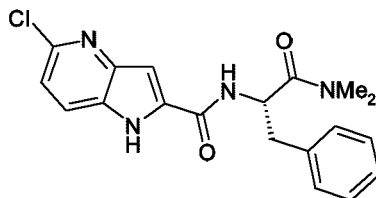
Fremstilling 116: 6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre

Pyrodruesyre (0,86 ml, 12,4 mmol) ble satt til en løsning av 2-klor-5-jod-pyridin-4-ylamin (**Fremstilling 115**, 1,05 mg, 4,13 mmol), palladiumacetat (56 mg, 0,25 mmol) og DABCO (1,39 g, 12,4 mmol) i vannfri DMF (30 ml). Reaksjonsblandingen ble avgasset med argon i 20 min, deretter oppvarmet til 145°C i 2 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet tatt opp i vann (200 ml). Suspensjonen ble gjort alkalisk (pH 9-10) med fortynnet NaOH-løsning (1M) og filtrert gjennom Celitt. Etter vasking av filtratet med etylacetat (50 ml) og eter (50 ml) ble pH regulert til 3 med fortynnet HCl løsning (1M). Ekstraksjon med etylacetat (5x 50 ml), tørking av de samlede ekstrakter (MgSO₄) og konsentrering ga tittelforbindelsen.

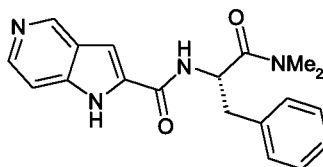
δ_H (d₆ DMSO): 7,24 (1H, s), 7,42 (1H, s), 8,80 (1H, s); m/z (ES⁻) = 195,02 [M - H]⁻; RT = 2,36 min.

Fremstilling 117: 4(S)-(4-fluorbenzyl)oksazolidin-2,5-dion

Til en løsning av 2(S)-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (1,5 g, 5,29 mmol) i etylacetat (100 ml) under en argonatmosfære ble det tilsatt trifosgen (628 mg, 2,12 mmol). Til løsningen ble satt trietylamin (0,8 ml, 5,76 mmol,) over 1 min og reaksjonsblandingen omrørt i 72 timer ved rt. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet konsentrert *in vakuum*, for å gi en oljeaktig residu. Det ubearbeidede materialet ble krystallisert fra kald diklormetan og petroleter, for å gi tittelforbindelsen. δ_H (CD₃OD): 7,20 (2H, m), 7,10 (2H, m), 5,86 (1H, s, (NH)), 4,58 (1H, s), 3,33-3,23 (2H, m), 3,11-3,00 (1H, m).

EKSEMPEL 1**5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 6**, 36 mg, 0,18 mmol) i DMF (4 ml, vannfri), ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 8**, 46 mg, 0,20 mmol), DIPEA (105 µl, 6,05 mmol) og HOBt (25 mg, 0,18 mmol) sekvensielt. Løsningen ble omrørt i 5 min før tilsetningen av EDCI (42 mg, 0,22 mmol) i én porsjon. Den resulterende løsningen ble omrørt i 16 timer ved rt. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og saltvann (20 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3x 20 ml), deretter ble de samlede organiske lagene vasket med vann (3x 10 ml) og saltvann (10 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensing via "flash" kolonnekromatografi under eluering med metanol/diklormetan (1:19) ga en oransje olje som ble utgitt med dietyleter/heksan, for å gi tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 2,71 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,05-3,21 (2H, m), 5,28-5,39 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,17-7,36 (6H, m), 7,69 (1H, d, 9,23 Hz), 9,27 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371,15 [M + H]⁺; RT = 3,28 min.

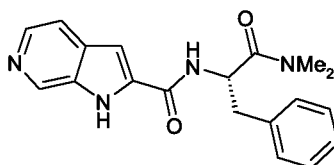
EKSEMPEL 2**1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 12**, 100 mg, 0,62 mmol) i DMF (15 ml) ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 8**, 141 mg, 0,62 mmol), HOBt (83 mg, 0,62 mmol) og DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmol). Etter 30 min, ble EDCI (154 mg, 0,80

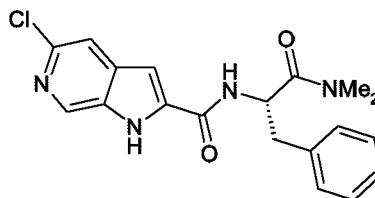
mmol) tilsatt og blandingen ble omrørt ved rt i 72 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (3x 50 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel ved anvendelse av metanol/diklormetan (6:94) som elueringsmiddel, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_{H} (CD₃OD): 3,06-3,19 (2H, m), 4,83 (6H, s), 5,27 (1H, t), 7,20-7,32 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,87 (1H, s); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 3

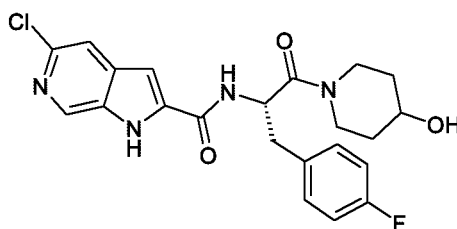
1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (1-dimetylkarbamoyl-2(S)-fenyletyl)amid



Til en løsning av 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 15**, 100 mg, 0,62 mmol) i DMF (15 ml), ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 8**, 141 mg, 0,62 mmol), HOBt (83 mg, 0,62 mmol) og DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 0,5 time, fulgt av tilsetning av EDCI (154 mg, 0,80 mmol). Blandingen ble omrørt ved rt i 72 timer deretter fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (3x 50 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og kromatografert på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_{H} (CD₃OD): 2,88 (6H, s), 3,07-3,20 (2H, m), 5,28 (1H, t), 7,20 (1H, s), 7,22-7,31 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,76 (1H, s); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 4**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (1-dimetylkarbamoyl-2(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 100 mg, 0,51 mmol) i DMF (15 ml) ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 8**, 116 mg, 0,51 mmol), HOBt (69 mg, 0,51 mmol) og DIPEA (0,18 ml, 1,02 mmol). Etter 15 min, ble EDCI (127 mg, 0,66 mmol) tilsatt og blandingen omrørt ved rt i 15 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (3x 50 ml). De samlede organiske faser ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,89 (6H, s), 3,05-3,19 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,16 (1H, s), 7,20-7,32 (5H, m), 7,67 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 5**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-2-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydrok-sypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

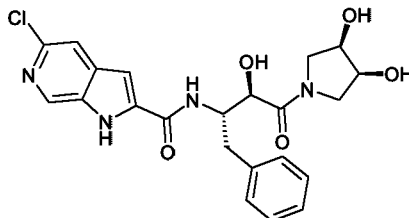
Rute A: Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**, 1,4 g, 3,87 mmol) i DMF (35 ml) ble det tilsatt HATU (1,77 g, 4,64 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 10 min. 4-hydrok-sypiperidin (0,43 g, 4,26 mmol) ble tilsatt, fulgt av DIPEA (0,8 ml, 4,64 mmol,) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet fordelt mellom etylacetat (50 ml) og

vann (50 ml). De organiske faser ble vasket med natriumbikarbonat (2x 30 ml) og saltvann (2x 30 ml), tørket (MgSO_4) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 96:4 diklormetan/metanol) ga tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 445,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,24 min.

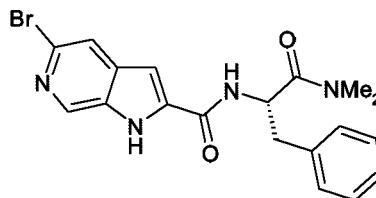
Rute B: Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 20**). Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 1,08-1,19 (0,5H, m), 1,29-1,51 (1,5H, m), 1,54-1,62 (0,5H, m), 1,73-1,84 (1,5H, m), 3,06-3,36 (4H, m), 3,67-3,95 (2,5H, m), 4,03-4,10 (0,5H, m), 5,32 (1H, t), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,26-7,33 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,27 min.

EKSEMPEL 6

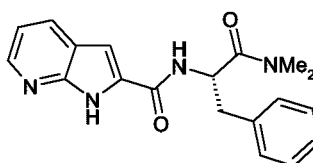
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-benzyl-3-(cis-3,4-dihydrok-sypyrrolidin-1-yl)-2(R)-hydroksy-3-oksopropyl]amid



Til en løsning av (S)-3-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(R)-hydroksy-4-fenylsmørsyre (**EKSEMPEL 44**, 50 mg, 0,13 mmol), cis-3,4-dihydrok-sypyrrolidin (**Fremstilling 23**, 15 mg, 0,15 mmol) og HOBt (27 mg, 0,20 mmol) i DMF (5 ml), ble det tilsatt DIPEA (47 μl , 0,27 mmol). Etter omrøring i 5 min, ble EDCI (28 mg, 0,15 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (30 ml) og etyl-acetat (3x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO_4), konsen-trert *in vakuum* og residuet renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:9), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 459 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RT = 3,07 min.

EKSEMPEL 7**5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 27**, 50 mg, 0,21 mmol) i DMF (5 ml), ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 52 mg, 0,23 mmol), HOBt (31 mg, 0,23 mmol) og DIPEA (72 μ l, 0,41 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (44 mg, 0,23 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (30 ml) og etylacetat (3x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og residuet renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklorometan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 2,88 (6H, s), 3,06-3,18 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,13 (1H, s), 7,19-7,29 (5H, m), 7,80 (1H, s), 8,53 (1H, s); m/z (ES^+) = 415 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

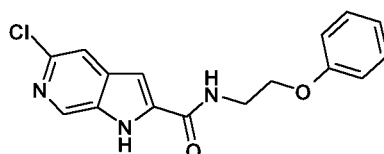
EKSEMPEL 8**1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid**

Trietylamin (82 μ l, 0,59 mmol) ble satt til 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 8**, 117 mg, 0,51 mmol) i DCM (5 ml) ved rt under nitrogen. Blandingen ble avkjølt til 0°C og 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 28**, 75 mg, 0,51 mmol) ble tilsatt fulgt av HOBt (102 mg, 0,765 mmol) og deretter EDCI (98 mg, 0,51 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter latt stå for å varmes til rt, omrørt i 4 dager og deretter fortynnet med etylacetat (25 ml), vasket med vandig natriumhydroksidløsning (2M, 2x 25 ml), vandig saltsyre (2N, 2x 25 ml) og tørket (MgSO_4). Den organiske løsningen ble konsent-

rert *in vakuum*, for å gi et beige skum som ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metanol/diklormetan (2:98), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H ($CDCl_3$): 2,74 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,17 (2H, m), 5,41 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,08-7,48 (7H, m), 7,98 (1H, d), 8,55 (1H, d); m/z (ES^+) = 337,2 $[M + H]^+$, RT = 1,38 min.

EKSEMPEL 9

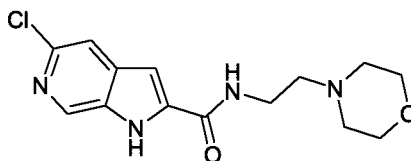
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (2-fenoksyetyl)amid



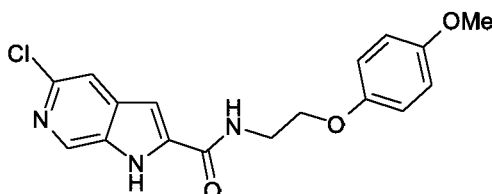
Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-fenoksyetylamin. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD_3OD): 3,79 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,88-6,97 (3H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (2H, t), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 316 $[M + H]^+$.

EKSEMPEL 10

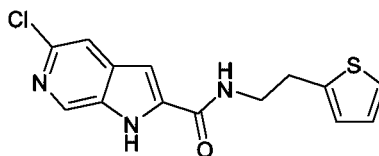
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (2-morfolin-4-yletyl)amid



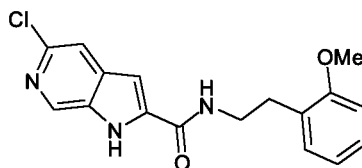
Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-morfolin-4-yletylamin. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD_3OD): 2,54-2,60 (4H, m), 2,64 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,69-3,73 (4H, m), 7,05 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 309 $[M + H]^+$.

EKSEMPEL 11**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-metoksyfenoksy)etyl]amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-(4-metoksyfenoksy)-etylamin. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,71 (3H, s), 3,77 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,81-6,91 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 346 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 12**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-tiofen-2-yletyl)amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-tiofen-2-yletylamin. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/-diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,16 (2H, t), 3,65 (2H, t), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/z (ES⁺) = 306 [M + H]⁺.

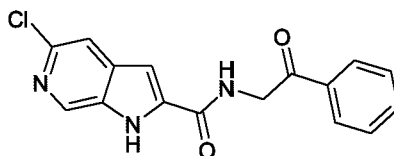
EKSEMPEL 13**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(2-metoksyfenyl)etyl]amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-(2-metoksyfenyl)etyl-

amin. Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 2,94 (2H, t), 3,59 (2H, t), 3,78 (3H, s), 6,84 (1H, t), 6,89 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 330 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EKSEMPEL 14

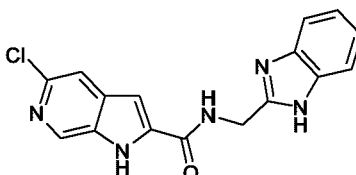
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (2-okso-2-fenyletyl)amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-okso-2-fenyletylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. m/z (ES^+) = 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,30 min.

EKSEMPEL 15

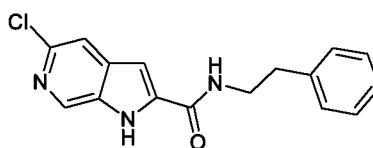
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-okso-2-fenyletylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. m/z (ES^+) = 326 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,66 min.

EKSEMPEL 16

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre fenetylamid

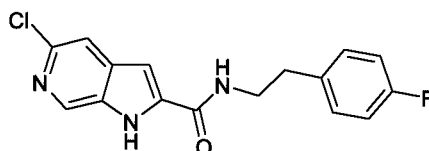


Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og fenetylamin. Produktet

ble rensset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,94 (2H, t), 3,63 (2H, t), 7,00 (1H, s), 7,15-7,30 (5H, m), 7,64 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/z (ES⁺) = 300 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 17

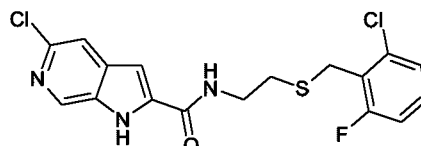
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(4-fluorfenyl)etyl]amid



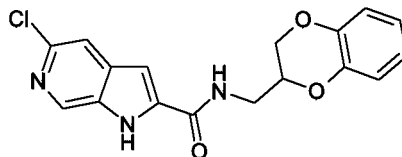
Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 4-fluorfenetylamin. Produktet ble rensset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,93 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,97-7,04 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 318 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 18

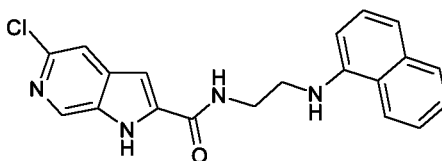
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(2-klor-6-fluorbenzylsulfanyl)etyl]amid



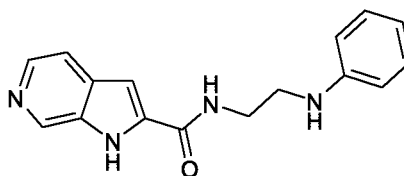
Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**) og 2-(2-klor-6-fluorbenzylsulfanyl)etylamin. Produktet ble rensset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,82 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,95 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 398 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 19**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-2-ylmetyl)amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioksin-2-ylmetylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,69-3,73 (2H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 4,32-4,42 (2H, m), 6,77-6,88 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 344 [M + H]⁺.

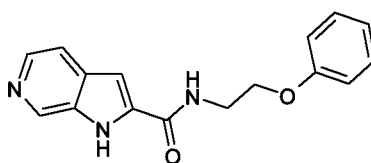
EKSEMPEL 20**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(naftalen-1-ylamino)etyl]amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-(naftalen-1-ylamino)-etylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,55 (2H, t), 3,80 (2H, t), 6,68 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,36-7,42 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,70-7,74 (1H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 365 [M + H]⁺.

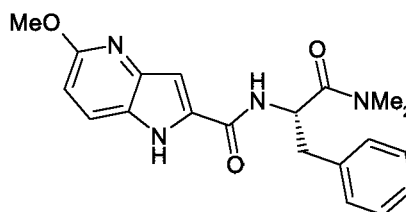
EKSEMPEL 21**1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-fenylaminoetyl)amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 15**) og 2-fenylaminoetylamin, for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff.

δ_H (CD₃OD): 3,37 (2H, t), 3,63 (2H, t), 6,61 (1H, t), 6,69 (2H, d), 7,08-7,13 (2H, m), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 281 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 22**1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-fenoksyetyl)amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 15**) og 2-fenoksyetylamin, for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,81 (2H, t), 4,18 (2H, t), 6,89–6,97 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,26 (2H, t), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 282 [M + H]⁺.

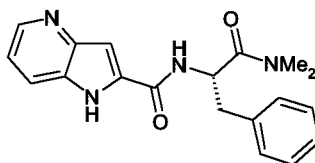
EKSEMPEL 23**5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 36**, 50 mg, 0,26 mmol) i DMF (3 ml), ble det tilsatt DIPEA (100 μ l,

0,57 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol) og EDCI (60 mg, 0,31 mmol) sekvensielt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min før tilsetningen av 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 65 mg, 0,29 mmol) i én por-sjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 21 timer ved rt deretter ble vann (15 ml) og diklormetan (30 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt kraftig i 10 min og lagene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 15 ml) og de samlede organiske lagene vasket med saltvann (30 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, etylacetat/isoheksan, 1:1) ga en gul olje. Utgnidning med vann fulgt av filtrering og tørking ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,88 (6H, 2 x s), 3,12 (2H, m), 3,94 (3H, s), 5,26 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,25 (5H, m), 7,74 (1H, d); m/z (ES⁺) = 367 [M + H]⁺; RT = 3,20 min.

EKSEMPEL 24

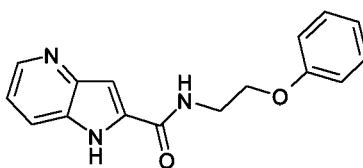
1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid



Fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 32**) og 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenyl-propionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 78 mg, 0,34 mmol). Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt, fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 2,82 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,03 (2H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,32 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,93 (1H, d); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺; RT = 3,10 min.

EKSEMPEL 25

1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre (2-fenoksyetyl)amid

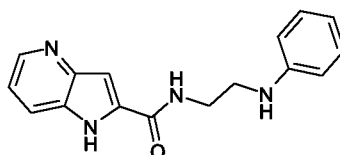


Til en løsning av 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 32**, 50 mg, 0,31 mmol) i DMF (5 ml), ble det tilsatt 2-fenoksyetylamin (44 μ l, 0,34

mmol), DIPEA (118 μ l, 0,68 mmol) og HOBt (42 mg, 0,31 mmol) sekvensielt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min før tilsetningen av EDCI (42 mg, 0,22 mmol) i én porsjon. Den resulterende blandingen ble omrørt i 20 timer ved rt og fordelt mellom etylacetat (50 ml) og vann (20 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (2x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble vasket med saltvann (20 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*, for å gi en olje. Utgnidning med dietyler/isoheksan og oppsamling ved filtrering ga, etter luft-tørking, tittelforbindelsen som et kremfarget, fast stoff. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,48 (2H, m), 4,14 (2H, t), 6,94 (3H, m), 7,17 (1H, dd), 7,28 (3H, m), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,86 (1H, t); m/z (ES^+) = 282 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,60 min.

EKSEMPEL 26

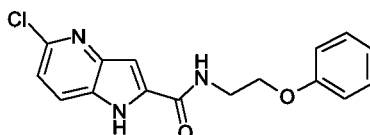
1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (2-fenylaminoetyl)amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 25** bortsett fra at N-fenyletylendiamin (44 μ l, 0,34 mmol) ble anvendt istedenfor 2-fenoksyetylamin. Tittelforbindelsen ble isolert som et kremfarget, fast stoff. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,23 (2H, m), 3,37 (2H, m), 5,70 (1H, t), 6,52 (1H, t), 6,63 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,22 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,73 (1H, t); m/z (ES^+) = 281 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,36 min.

EKSEMPEL 27

5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (2-fenoksyetyl)amid

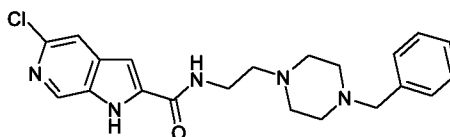


Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 6**) og 2-fenoksyetylamin. Ved fullføring av reaksjonen, ble blandingen fordelt mellom vann og diklormetan på en hydrofob fritte, vasking med diklormetan. Det organiske filtratet ble konsentrert *in vacuo* deretter utgidd med diklormetan/metanol/etylacetat, for å gi tittelforbin-

delsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (d_6 DMSO): 3,68 (2H, m), 4,13 (2H, m), 6,94 (3H, m), 7,25 (4H, m), 7,83 (1H, d), 8,95 (1H, t), 12,09 (1H, s). m/z (ES^+) = 316 $[M + H]^+$; RT = 3,45 min.

EKSEMPEL 28

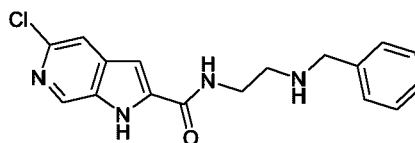
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-benzylpiperazin-1-yl)etyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 4-benzylpiperazin-1-yletylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff. m/z (ES^+) = 398 $[M + H]^+$; RT = 2,75 min.

EKSEMPEL 29

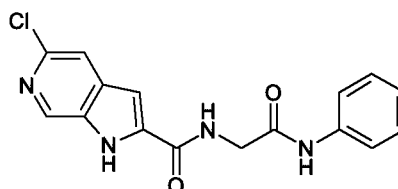
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-benzylaminoetyl)amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-benzylaminoetylamin. Produktet ble renset ved massedirigert rensing, for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. m/z (ES^+) = 329 $[M + H]^+$; RT = 2,75 min.

EKSEMPEL 30

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre fenylkarbamoylmetylamid

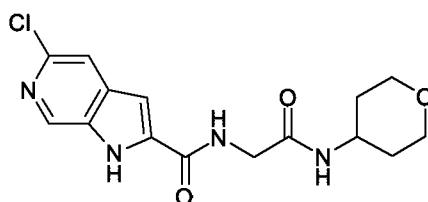


Til en løsning av [(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino] eddiksyre (**EKSEMPEL 40**, 30 mg, 0,12 mmol) i DMF (2 ml) ble det tilsatt anilin (12 μ l, 0,13 mmol), HOBt (16 mg, 0,12 mmol) og DIPEA (41 μ l, 0,24 mmol). Etter 5 min,

ble EDCI (29 mg, 0,15 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom vann (20 ml) og etylacetat (3x 20 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og residuet renses ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. m/z (ES^+) = 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,17 min.

EKSEMPEL 31

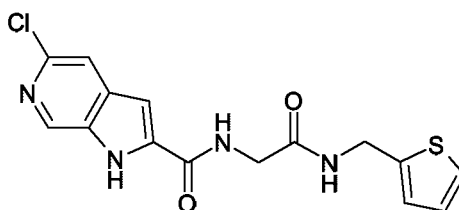
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [(tetrahydropyran-4-ylkarbamoyl)metyl]amid



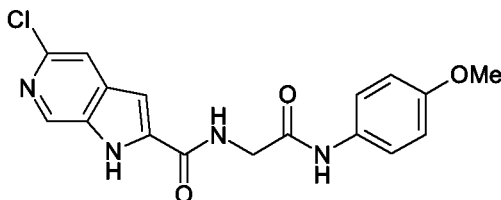
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 30** bortsett fra at 4-aminotetrahydropyran ble anvendt istedenfor anilin. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen hellest i vann og latt stå i ytterligere 16 timer. Det faste stoffet ble filtrert og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, krystallinsk fast stoff. m/z (ES^+) = 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,72 min.

EKSEMPEL 32

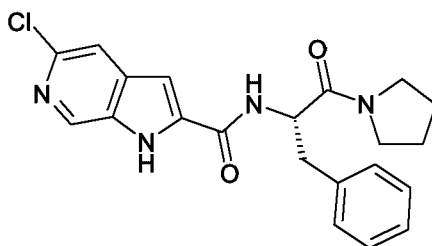
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre {[(tiofen-2-ylmetyl)karbamoyl]metyl}amid



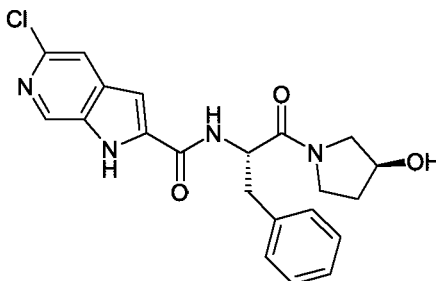
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 30** bortsett fra at 2-aminometyltiofen ble anvendt istedenfor anilin. Etter omrøring i 16 timer ble reaksjonsblandingen hellest i vann og bunnfallet ble filtrert og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,07 min.

EKSEMPEL 33**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [(4-metoksyfenylkarbamoyl)metyl]amid**

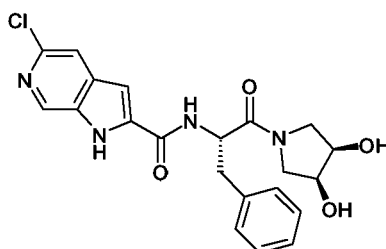
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 30** bortsett fra at p-anisidin ble anvendt istedenfor anilin. Etter omrøring i 16 timer, ble reaksjonsblandingen helleet i vann og bunnfallet ble filtrert og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. m/z (ES^+) = 359 $[M + H]^+$; RT = 3,22 min.

EKSEMPEL 34**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-benzyl-2-okso-2-pyrrolidin-1-yletyl)amid**

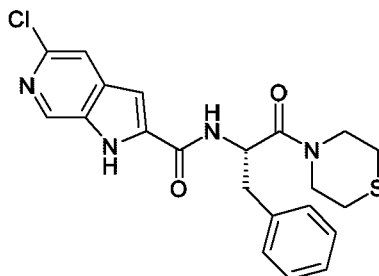
Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**, 50 mg, 0,15 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt pyrrolidin (13 μ l, 0,16 mmol), HOBt (20 mg, 0,15 mmol) og DIPEA (51 μ l, 0,29 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (36 mg, 0,19 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet ble utgidd med vann, filtrert og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. m/z (ES^+) = 397 $[M + H]^+$; RT = 3,38 min.

EKSEMPEL 35**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-benzyl-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

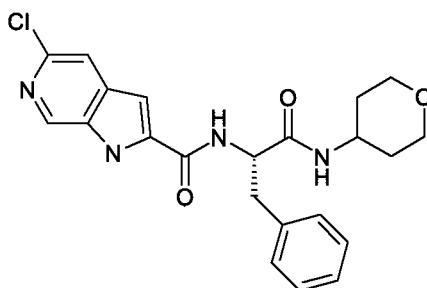
Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**, 50 mg, 0,15 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt 3-(S)-hydroksypyrrolidin (13,9 mg, 0,16 mmol), HOBt (20 mg, 0,15 mmol) og DIPEA (51 μ l, 0,29 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (36 mg, 0,19 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (20 ml) og etylacetat (3x 20 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*. Rensing via kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (4:96) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 413 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,20 min.

EKSEMPEL 36**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-benzyl-2-(3,4-dihydroksypyrrolidin-1-yl)-2-okso-etyl]amid**

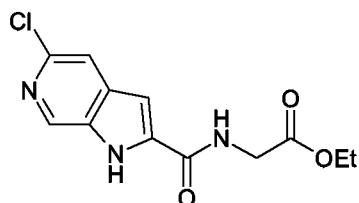
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 35** bortsett fra at cis-3,4-dihydroksypyrrolidin ble anvendt istedenfor 3-(S)-hydroksypyrrolidin. Rensing via kromatografi på silikagel under eluering med en gradient av metanol/diklormetan (4:96 til 1:9) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,12 min.

EKSEMPEL 37**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (1-(S)-benzyl-2-okso-2-tiomorfolin-4-yletyl)amid**

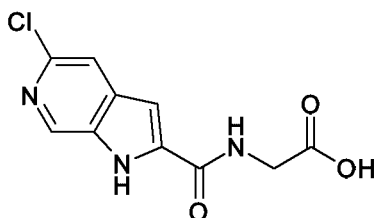
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren anvendt for **EKSEMPEL 35** bortsett fra at tiomorfolin ble anvendt istedenfor 3-(S)-hydroksypyrrolidin. Rensing via kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (3:97) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 429 $[M + H]^+$; RT = 3,54 min.

EKSEMPEL 38**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-fenyl-1-(S)-(tetrahydropyran-4-ylkarbamoyl)etyl]amid**

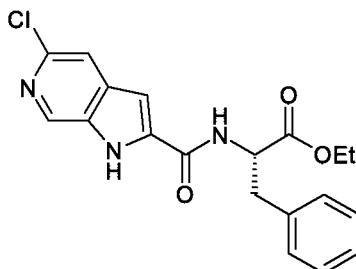
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 35** bortsett fra at 4-aminotetrahydropyran ble anvendt istedenfor 3-(S)-hydroksypyrrolidin. Produktet ble omkrystallisert fra metanol/diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 427 $[M + H]^+$; RT = 3,23 min.

EKSEMPEL 39**[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]eddiksyre-etylever**

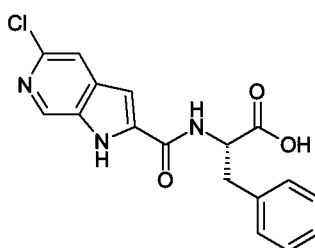
Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylyse (**Fremstilling 18**, 800 mg, 4,1 mmol) i DMF (40 ml) ble det tilsatt glysin etylester-hydroklorid (625 mg, 4,5 mmol), HOBt (0,55 g, 4,1 mmol) og DIPEA (2,13 ml, 12,2 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (1,01 g, 5,3 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom vann (100 ml) og etylacetat (3 x 80 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og rensert ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (4:96), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 1,28 (3H, t), 4,14 (2H, s), 4,23 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES⁺) = 282 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 40**[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]eddiksyre**

Til en løsning av [(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino] eddiksyre-etylever (**EKSEMPEL 39**, 500 mg, 1,8 mmol) i THF (30 ml) ble det tilsatt natriumhydroksidløsning (1,8 ml, 2M, 3,6 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 4 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom salt-syre (1M, 100 ml) og etylacetat (2x 100 ml). Det vandige laget ble konsentrert *in vakuum* og det faste residuet suspendert i vann (10 ml), filtrert og tørket, for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 3,97 (2H, d), 7,18 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,17 (1H, t), 12,32 (1H, s); m/z (ES⁺) = 254 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 41**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre-etylester**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 18**, 2,00 g, 10,2 mmol) i DMF (50 ml) ble det tilsatt L-fenylalanin etylesterhydroklorid (2,45 g, 10,7 mmol), HOBt (1,37 g, 10,2 mmol) og DIPEA (5,3 ml, 30,5 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (2,54 g, 13,2 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet oppløst i etylacetat (150 ml) og vasket med vann (200 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_{H} (CD₃OD): 1,21 (3H, t), 3,13 (1H, dd), 3,28 (1H, dd), 4,17 (2H, q), 4,86 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,16-7,26 (5H, m), 7,65 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES⁺) = 372 [M + H]⁺.

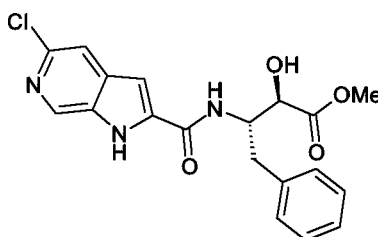
EKSEMPEL 42**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre**

Natriumhydroksidløsning (2,5 ml, 2M, 5,1 mmol) ble satt til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre-etylester (**EKSEMPEL 41**, 940 mg, 2,5 mmol) i THF (30 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom saltsyre (2M, 40 ml) og etylacetat (3x 40 ml). De samlede organiske

fraksjoner ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*, for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. m/z (ES^+) = 344 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,29 min.

EKSEMPEL 43

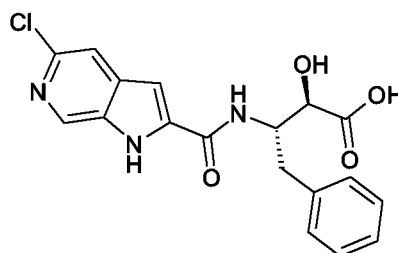
(S)-3-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-(R)-2-hydroksy-4-fenyl-smørsyre-metylester



Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 165 mg, 0,84 mmol) og (3S,2R)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester (**Fremstilling 21**, 175 mg, 0,84 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt HOBt (125 mg, 0,92 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,68 mmol) og EDCI (177 mg, 0,92 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Reaksjonsløsemidlet ble fjernet *in vacuo* og residuet fordelt mellom vann (40 ml) og etylacetat (3x 40 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vacuo* og residuet renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklorometan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_{H} (CD_3OD): 2,97-3,12 (2H, m), 3,67 (1H, s), 4,25 (1H, d), 4,70-4,75 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 388 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EKSEMPEL 44

(S)-3-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-(R)-2-hydroksy-4-fenyl-smørsyre

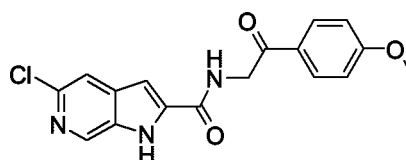


Natriumhydroksidløsning (0,24 ml, 2M, 0,48 mmol) ble satt til en løsning av (S)-3-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-(R)-2-hydroksy-4-fenyl-

smørsyre-metylester (**EKSEMPEL 43**, 170 mg, 0,44 mmol) i metanol (5 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 24 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom saltsyre (1N, 30 ml) og etylacetat (3x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (DMSO): 2,71 (1H, dd), 2,91 (1H, dd), 3,56 (1H, d), 4,38–4,46 (1H, m), 4,77 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,11–7,16 (1H, m), 7,19–7,27 (4H, m), 7,45 (1H, s), 8,44–8,52 (2H, m); m/z (ES⁺) = 374 [M + H]⁺.

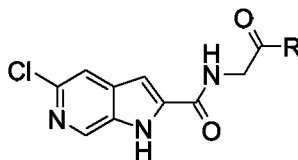
EKSEMPEL 45

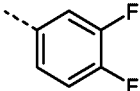
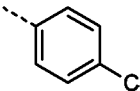
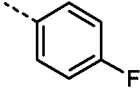
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(4-metoksyfenyl)-2-okso-etyl]amid



Vandig saltsyre (2,1 ml, 2M) ble satt til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(4-metoksyfenyl)[1,3]dioksolan-2-ylmetyl]amid (**Fremstilling 49**, 160 mg, 0,41 mmol) i aceton (20 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 90 min og ble deretter tillatt å avkjøles til rt. Suspensjonen ble filtrert deretter vasket med aceton og lufttørket, for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 3,86 (3H, s), 4,79 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,58 (1H, s), 9,14 (1H, t), 12,31 (1H, br s). m/z (ES⁺) = 344 [M + H]⁺; RT = 3,34 min.

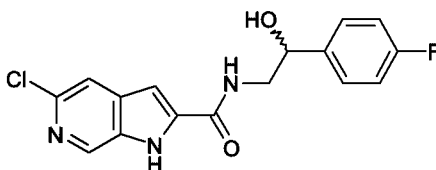
De følgende forbindelser ble syntetisert i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 45** ved anvendelse av det passende ketal og vandig saltsyre.



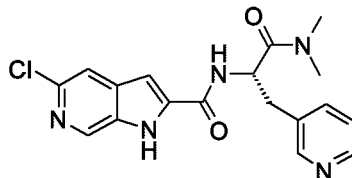
Eksempel	R	m/z
46		m/z (ES ⁺) = 350 [M + H] ⁺ ; RT = 3,20 min
47		m/z (ES ⁺) = 348 [M + H] ⁺ ; RT = 3,32 min
48		m/z (ES ⁺) = 332 [M + H] ⁺ ; RT = 3,25 min

EKSEMPEL 49

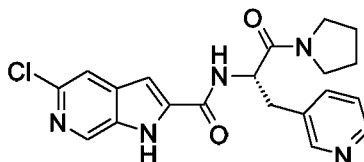
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-etyl]amid



Til en omrørt suspensjon av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-fluorfenyl)-2-oksoetyl]amid **EKSEMPEL 48** (0,05 g, 151 mmol) i etanol (5 ml, absolutt) ble det tilsatt polymerbåret borhydrid (2,5 mmol/g, 0,09 g, 226 mmol) og blandingen ultralydbehandlet med forsiktig varming inntil ketonet var oppløst. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 dager ved rt deretter filtrert, vasking med metanol. Filtratet ble inndampet til tørrhet *in vakuum*, for å gi en fargeløs olje. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, etylacetat:isoheksan, 1:1, volum/volum) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES⁺) = 334 [M + H]⁺; RT = 2,93 min.

EKSEMPEL 50**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-pyridin-3-yl-etyl)amid**

Til en løsning av (S)-2-amino-N,N-dimetyl-3-pyridin-3-ylpropionamid hydroklorid (**Fremstilling 53**, 170 mg, 0,74 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,45 ml, 2,58 mmol), 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 145 mg, 0,74 mmol) og TBTU (262 mg, 0,82 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og resten ble rensset ved preparativ HPLC, for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,11-3,18 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 5,31-5,37 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 8,37-8,41 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,54 (1H, s); m/z (ES⁺) = 372 [M + H]⁺.

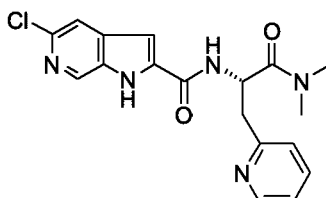
EKSEMPEL 51**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-okso-1-(S)-pyridin-3-ylmetyl-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)amid**

Til en løsning av (S)-2-amino-3-pyridin-3-yl-1-pyrrolidin-1-ylpropan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 54**, 239 mg, 0,94 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,60 ml, 3,28 mmol), 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 184 mg, 0,94 mmol) og TBTU (330 mg, 1,03 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat (100 ml) og natriumhydroksidløsning (2x 100 ml, 1N). Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og inndampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 1,74-1,94 (4H, m), 3,12-3,39 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 5,07-5,12 (1H, m), 7,16 (1H, s),

7,34-7,39 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,79-7,83 (1H, m), 8,37-8,42 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,56 (1H, s); m/z (ES^+) = 398 $[M + H]^+$.

EKSEMPEL 52

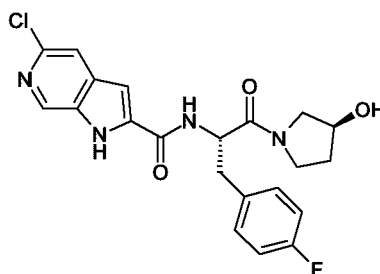
5-klor-1H-pyrrolo [2,3-c] pyridin-2-karboksylysyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-pyridin-2-yl-etyl)amid



Til en løsning av 2-(S)-amino-N,N-dimetylamino-3-pyridin-2-yl-propionamid-hydroklorid (**Fremstilling 53**, 0,15 g, 0,66 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,4 ml, 2,31 mmol), TBTU (0,212 g, 0,66 mmol) og 5-klor-1H-indol-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 0,130 g, 0,66 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer deretter konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat (200 ml) og vasket med natriumhydroksidløsning (100 ml, 1N). Den organiske ekstrakten ble tørket og konsentrert *in vakuum*. Rensing ved preparativ hplc ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 372 $[M + H]^+$; RT = 2,47 min.

EKSEMPEL 53

5-klor-1H-pyrrolo [2,3-c] pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid

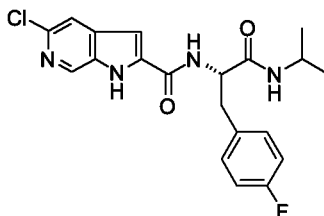


Til en løsning av karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 2,66 g, 13,6 mmol) i DMF (vannfri, 120 ml) ble det tilsatt amin.HCl (**Fremstilling 103**, 4,30 g, 14,9 mmol), DIPEA (7,79 ml, 44,7 mmol) og HOBt.H₂O (2,280 g, 14,9 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt ved rt i 10 min før tilsetning av EDCI (3,12 g, 16,3

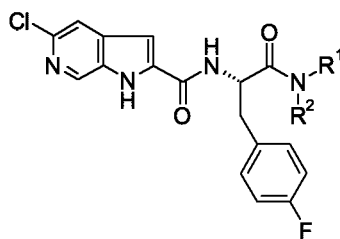
mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 17 timer ved rt. De flyktige stoffene ble fjernet *in vakuum* deretter ble residuet fordelt mellom etylacetat (200 ml) og vann (200 ml). Den vandige fasen ble deretter ekstrahert med etylacetat (3x 50 ml), deretter ble de samlede organiske lagene vasket med natriumhydroksidløsning (2M, 3x 50 ml), saltsyre (2M, 2x 50 ml), saltvann (100 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det isolerte faste stoff ble oppløst i metanol/diklorometan (15:185, volum/volum) deretter renses ved "flash" kromatografi (SiO_2 , oppløst i metanol/diklormetan, 15:185, volum/volum), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult pulver. δ_{H} (CD_3OD): 1,72-2,02 (2H, m), 3,01-3,13 (1H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,35-3,52 (1,5H, m), 3,55-3,65 (0,5H, m), 3,71-3,81 (0,5H, m), 3,84 (0,5H, dd), 4,23-4,33 (0,5H, m), 4,37-4,45 (0,5H, m), 4,99 (0,5H, t), 5,07 (0,5H, t), 6,90-7,07 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,31 (2H, dd), 7,66 (1H, s), 8,54 (1H, d); m/z (ES^+) = 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,17 min.

EKSEMPEL 54

5-klor-1H-pyrrolo [2,3-c] pyridin-2-karboksylysyre [2-(S)-(4-fluorfenyl)-1-isopropyl-karbamoyl]amid



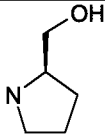
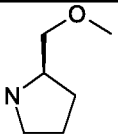
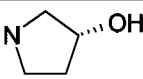
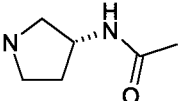
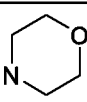
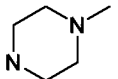
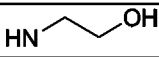
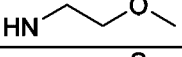
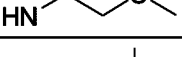
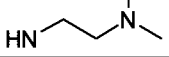
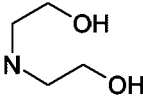
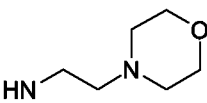
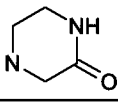
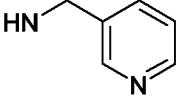
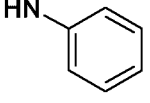
Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (30 mg, 0,08 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt DIPEA (17,3 μl , 0,10 mmol) og HATU (37,8 mg, 0,10 mmol). Etter 15 min, ble isopropylamin (7,1 μl , 0,08 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 24 timer deretter konsentrert under redusert trykk (genevac). Rensing ved massedirigert rensing ga tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. m/z (ES^+) = 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,39 min.

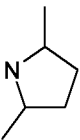
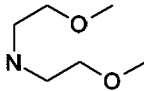
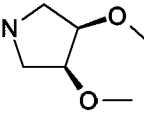
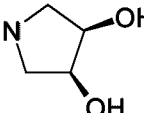
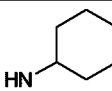
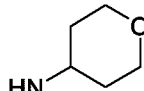
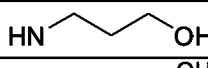
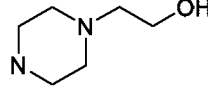
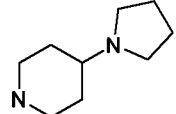
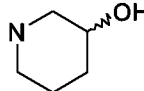
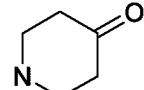
EKSEMPLER 55-98

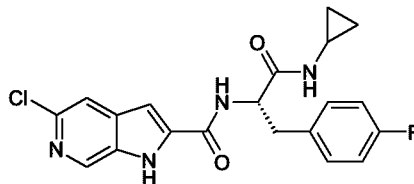
De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge

EKSEMPEL 54 fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre og det passende amin.

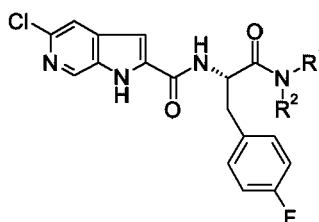
Eksempel	NR ¹ R ²	m/z	RT (min)
55		375	3,11
56		389	3,24
57		415	3,36
58		429	3,51
59		443/445	3,11
60		457/459	3,22
61		471/473	3,29
62		445	3,20
63		441	3,44
64		401	3,19
65		415	3,31
66		429	3,51
67		445	3,24

68		445	3,14
69		459	3,39
70		431	3,07
71		472	3,04
72		431	3,17
73		444	2,69
74		405	3,06
75		419	3,19
76		435	3,36
77		432	2,77
78		449	2,99
79		389	3,24
80		417	3,37
81		474	2,67
82		444	3,04
83		452	2,65
84		437	3,57

85		443	3,52
86		477	3,31
87		475	3,11
88		447	2,99
89		443	3,51
90		433	3,32
91		445	3,19
92		447	3,37
93		446	2,64
94		419	3,04
95		474	2,64
96		498	2,70
97		445	3,14
98		443	3,20

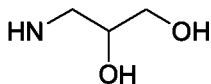
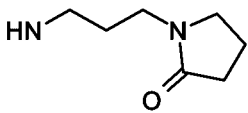
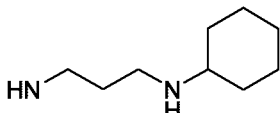
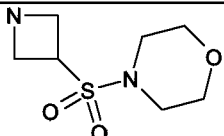
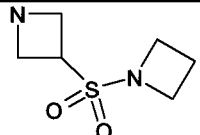
EKSEMPEL 99**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-cyklopropylkarbamoyl-2-(S)-(4-fluorfenyl)etyl]amid**

Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (100 mg, 0,28 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt cyklopropylamin (19,2 µl, 0,28 mmol), HOBt (37 mg, 0,28 mmol) og DIPEA (96 µl, 0,55 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (69 mg, 0,36 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet utgitt med vann og kromatografert på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:24), for å gi tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. m/z (ES^+) = 401 $[M + H]^+$; RT = 3,22 min.

EKSEMPLER 100-106

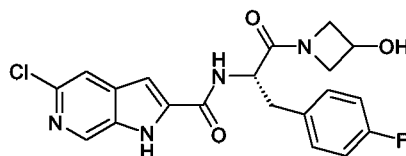
De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 99** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]3-(4-fluorfenyl)propionsyre og det passende amin. Alle forbindelser ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med det beskrevne løsemiddelsystem.

Eksempel	NR ¹ R ²	Elueringsmiddel	m/z	RT (min)
100		MeOH:DCM 1:19	433	3,06
101		MeOH:DCM	433	3,20

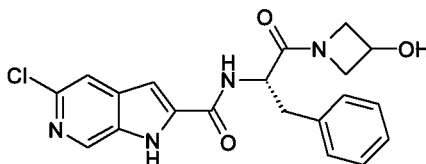
		3:97		
102		MeOH:DCM 6:94	435	2,95
103		MeOH:DCM 3:97	486	3,15
104		NH ₄ OH:MeOH:DCM 1:9:90	500	2,82
105		MeOH:DCM 1:19	550	3,24
106		MeOH:DCM 1:19	520	3,36

EKSEMPEL 107

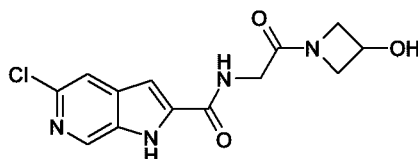
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-hydrok-syazetidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre (100 mg, 0,28 mmol), 3-hydroksyazetidin hydroklorid (Heterocycles, 2002, **56** (1-2), 433-442; 30 mg, 0,28 mmol) og HOBt (37 mg, 0,28 mmol) ble oppløst i DMF (5 ml) og DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (69 mg, 0,36 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet utgitt med vann. Rensing ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:49 til 3:97) ga tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,08-3,21 (2H, m), 3,58-3,63 (0,5H, m), 3,84-3,91 (0,5H, m), 4,03-4,09 (0,5H, m), 4,25-4,32 (0,5H, m), 4,38-4,94 (4H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); RT = 3,32 min.

EKSEMPEL 108**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-benzyl-2-(3-hydroksazetidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

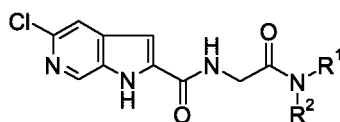
2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (100 mg, 0,29 mmol), 3-hydroksyazetidin hydroklorid (32 mg, 0,29 mmol) og HOBt (39 mg, 0,29 mmol) ble oppløst i DMF (5 ml) og DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (72 mg, 0,38 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet utgitt med vann. Rensing ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:49 til 3:97) ga tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,12-3,20 (2H, m), 3,45-3,51 (0,5H, m), 3,83-3,90 (0,5H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 4,35-4,52 (2H, m), 4,57-4,94 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,27-7,40 (5H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); RT = 3,27 min.

EKSEMPEL 109**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino] eddiksyre (30 mg, 0,12 mmol), 3-hydroksyazetidin hydroklorid (13 mg, 0,12 mmol) og HOBt (16 mg, 0,12 mmol) ble oppløst i DMF (3 ml) og DIPEA (43 μ l, 0,25 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (30 mg, 0,15 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (20 ml) og DCM (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og residuet renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:24), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H

(CD₃OD): 4,06-4,15 (3H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 4,77-4,94 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,62 (1H, s); RT = 2,82 min.

EKSEMPLER 110-111

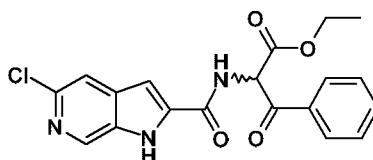


De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 109** fra [(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino] eddiksyre og det passende amin. Alle forbindelser ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med det beskrevne løsemiddelsystem.

Eksempel	NR ¹ R ²	Elueringsmiddel	m/z	RT (min)
110		MeOH:DCM 6:94 til 8:92	337	2,61
111		MeOH:DCM 1:24	323	2,65

EKSEMPEL 112

2-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-okso-3-fenylpropionsyre-etylester

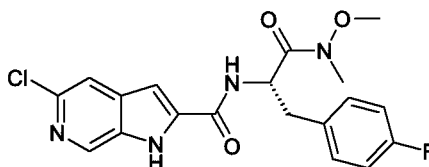


5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (100 mg, 0,51 mmol) og 4-(4,6-dimetoksy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-metylmorfoliniumklorid (DMTMM) (183 mg, 0,66 mmol) ble oppløst i THF (20 ml). Etter 5 min, ble 2-amino-3-okso-3-fenylpropionsyre-etylester-hydroklorid (Tetrahedron Lett., 1993, **34** (2), 211-214; 124 mg, 0,51 mmol) og 4-metylmorfolin (56 µl, 0,51 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mel-

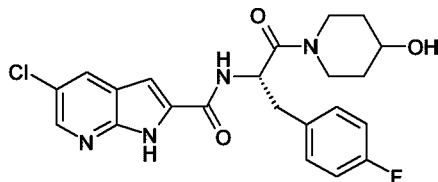
lom vann (40 ml) og EtOAc (3x 30 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:19). Dette materialet ble videre utgitt med metanol:dietyleter (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. m/z (ES^+) = 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,56 min.

EKSEMPEL 113

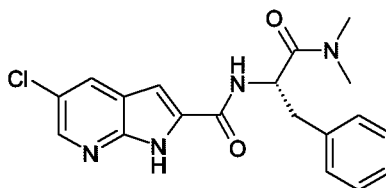
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(S)-(4-fluorfenyl)-1-(metoksy-metylkarbamoyl)etyl]amid



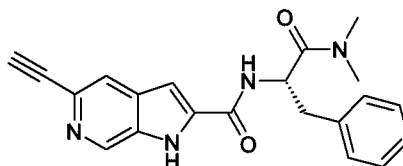
2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (80 mg, 0,22 mmol) og N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid (24 mg, 0,24 mmol) ble oppløst i etanol (10 ml) og 4-metylmorfolin (27 μl , 0,24 mmol). Til dette ble det tilsatt DMTMM (67 mg, 0,24 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Ytterligere N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid (12 mg, 0,12 mmol), 4-metylmorfolin (14 μl , 0,12 mmol) og DMTMM (34 mg, 0,12 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 96 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (40 ml) og EtOAc (2x 40 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. m/z (ES^+) = 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,36 min.

EKSEMPEL 114**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydrok-sypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

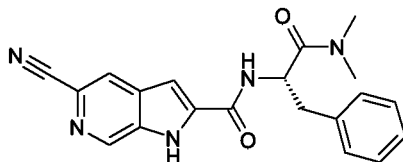
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 57**, 50 mg, 0,25 mmol), 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydrok-sypiperidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (85 mg, 0,25 mmol) og DMTMM (85 mg, 0,31 mmol) ble oppløst i etanol (5 ml) og 4-metylmorfolin (31 μ l, 0,28 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (30 ml) og EtOAc (3x 25 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen som et beige, fast stoff. m/z (ES^+) = 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,31 min.

EKSEMPEL 115**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyl-etyl)amid**

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 57**, 55 mg, 0,28 mmol), 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (70 mg, 0,31 mmol) og DMTMM (93 mg, 0,34 mmol) ble oppløst i etanol (5 ml) og 4-metylmorfolin (34 μ l, 0,31 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 24 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (40 ml) og EtOAc (2x 40 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med 2N NaOH-løsning (40 ml), saltvann (40 ml), tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (3:97), for å gi tittelforbindelsen som et gult, fast stoff. m/z (ES^+) = 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,49 min.

EKSEMPEL 116**5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-dimetylkarbamoyl-2-fenyl-etyl)amid**

Til en løsning av 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 0,0135 g, 0,059 mmol) i DMF (vannfri, 3 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,031 ml, 0,177 mmol) deretter karboksytsyre (**Fremstilling 60**, 0,010 g, 0,054 mmol). Til den omrørte løsningen ble det tilsatt HOBt.H₂O (0,008 g, 0,059 mmol) deretter, etter 10 min, EDCI (0,012 g, 0,065 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer deretter ble alle flyktige forbindelser fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (30 ml) og vann (20 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med etylacetat (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (30 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i metanol deretter adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH, 19: 1, volum/volum) ga tittelforbindelsen som et off-white, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 2,88 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,00-3,23 (2H, m), 3,50 (1H, s), 5,27 (1H, t), 7,10-7,37 (6H, m), 7,86 (1H, s), 8,70 (1H, s). m/z (ES⁺) = 361 [M + H]⁺; RT = 2,65 min.

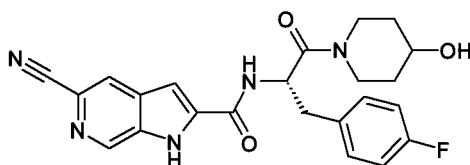
EKSEMPEL 117**5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-dimetylkarbamoyl-2-fenyl-etyl)amid**

Til en løsning av 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 0,023 g, 0,100 mmol) i DMF (vannfri, 4 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol) deretter karboksytsyre (**Fremstilling 62**, 0,017 g, 0,091 mmol). Til den omrørte løsningen ble det tilsatt HOBt.H₂O (0,0135 g, 0,100 mmol)

deretter, etter 10 min, EDCI (0,021 g, 0,109 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer deretter ble alle flyktige forbindelser fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (30 ml) og vann (20 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ekstrahert med etylacetat (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (30 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat deretter adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, etylacetat:isoheksan, 1:1, volum/volum) ga tittelforbindelsen som et blekbrunt, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 2,77 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,08-8,20 (2H, m), 5,23-5,41 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,14-7,36 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,01 (1H, s); m/z (ES⁺) = 362 [M + H]⁺; RT = 3,11 min.

EKSEMPEL 118

5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid

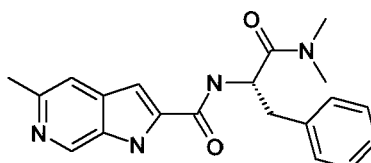


Til en løsning av 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 20**, 0,036 g, 0,118 mmol) i DMF (vannfri, 5 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,061 ml, 0,353 mmol) deretter karboksylsyre (**Fremstilling 62**, 0,020 g, 0,107 mmol). Til den omrørte løsningen ble det tilsatt HOBt.H₂O (0,016 g, 0,107 mmol) deretter, etter 10 min, EDCI (0,025 g, 0,128 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer deretter ble alle flyktige forbindelser fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ (30 ml) og vann (20 ml). Lagene ble separert, deretter ble det vandige laget ekstrahert med CH₂Cl₂ (2x 30 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i metanol deretter adsorbert på silikagel. Rensing via "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, metanol: diklormetan, 7:93, volum/volum) ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 1,05-1,32 (2H, m), 1,49-1,72 (2H, m), 2,86-3,42 (4H, m), 3,53-3,87 (2,5H, m), 3,93-4,05 (0,5H, m), 4,69 (1H, d), 5,07-5,21 (1H, m), 6,97-7,12 (2H, m), 7,26-

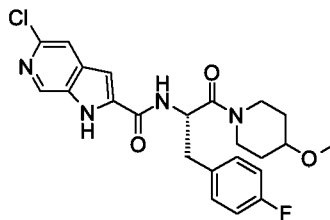
7,39 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,01-9,41 (1H, m), 12,64 (1H, s); m/z (ES^+) = 436 $[M + H]^+$; RT = 1,51 min.

EKSEMPEL 119

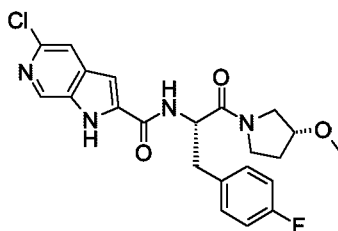
5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyl-etyl)amid



Til en løsning av 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 0,0286 g, 0,125 mmol) i DMF (vannfri, 5 ml) ble det tilsatt DIPEA (0,071 ml, 0,409 mmol) deretter karboksylsyre (**Fremstilling 66**, 0,020 g, 0,114 mmol). Til den omrørte løsningen ble det tilsatt HOBt.H₂O (0,017 g, 0,125 mmol) deretter, etter 10 min, EDCI (0,026 g, 0,136 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved rt deretter ble alle flyktige forbindelser fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ (50 ml) og vann (50 ml). Lagene ble separert deretter ble det vandige laget ekstrahert med CH₂Cl₂ (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med saltvann (30 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Residuet ble oppløst i CH₂Cl₂ deretter renset ved "flash" kolonnekromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂ deretter metanol: CH₂Cl₂, 1:19, volum/volum), for å gi tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff. δ_H (CDCl₃): 2,63 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,11-3,25 (2H, m), 5,34-5,44 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,20-7,33 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,83 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES^+) = 351 $[M + H]^+$; RT = 2,36 min.

EKSEMPEL 120**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-metoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**, 150 mg, 0,42 mmol) og 4-metoksypiperidin hydroklorid (**Fremstilling 68**, 86 mg, 0,57 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt HOBt (66 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmol) og EDCI (102 mg, 0,53 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking (MgSO₄) ga, etter konsentrering, en rest som ble rensert ved omkrystallisering fra metanol, for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES⁺) = 459,38 [M + H]⁺; RT = 3,40 min.

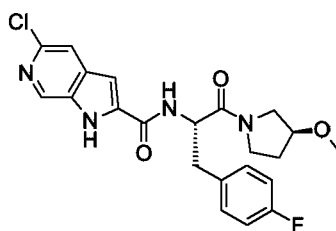
EKSEMPEL 121**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(R)-metoksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**, 104 mg, 0,29 mmol) og (R)-3-metoksypyrrolidin hydroklorid (**Fremstilling 70**, 40 mg, 0,29 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt HOBt (44 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) og EDCI (66 mg, 0,344 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking (MgSO₄) ga, etter konsentrering, en

rest som ble omkrystallisert fra acetonitril, for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 445,31 $[M + H]^+$; RT = 3,36 min.

EKSEMPEL 122

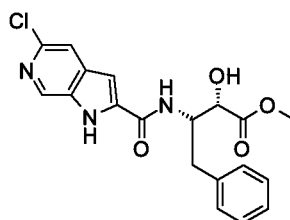
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [(1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-metoksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**, 53 mg, 0,15 mmol) og (S)-3-metoksypyrrolidin hydroklorid (**Fremstilling 72**, 20 mg, 0,15 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt HOBt (25 mg, 0,16 mmol), DIPEA (76 μ l, 0,44 mmol) og EDCI (34 mg, 0,18 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking ($MgSO_4$) ga, etter konsentrering, en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi (silikagel, diklormetan/metanol, 95:5), for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 445,34 $[M + H]^+$; RT = 3,34 min.

EKSEMPEL 123

3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester

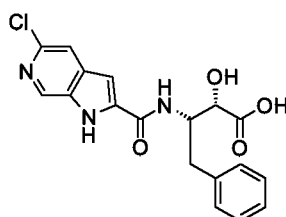


5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 18**, 170 mg, 0,86 mmol) og (3S,2S)-3-amino-2-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester (**Fremstilling 21A**, 174 mg, 0,83 mmol) ble koblet under lignende betingelser som **EKSEMPEL 43** ved anvendelse av HOBt (142 mg, 0,93 mmol), EDCI (200 mg, 1,04

mmol), DIPEA (0,32 ml, 1,87 mmol) i DMF (10 ml). Det ubearbejdede produktet ble rensed ved kromatografi på silikagel under eluering med heksan/etylacetat (25:75), for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje. δ_H (CDCl₃): 3,04 (4H, 2dd), 3,74 (3H, s), 4,36 (1H, br s), 4,63 (1H, m), 4,98 (1H, ddd), 6,66 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,18-7,35 (5H, m), 7,48 (1H, s), 8,63 (1H, s).

Eksempel 124

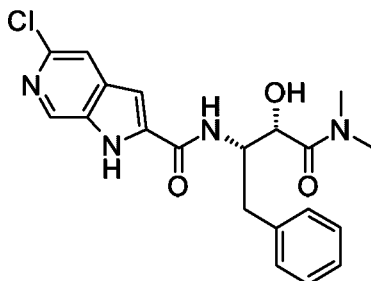
3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenyl-smørsyre



3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenylsmørsyre-metylester (152 mg, 0,39 mmol) ble hydrolysert på en lignende måte som **Eksempel 44** ved anvendelse av natriumhydroksidløsning (0,44 ml, 1N, 0,44 mmol) i metanol (10 ml). δ_H (d₆ DMSO): 2,83, 2,95 (2H, 2dd), 4,19 (1H, d), 4,52 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 7,10-7,33 (6H, 2m), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,72 (1H, d).

Eksempel 125

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-benzyl-2-dimetylkarbamoyl-2-(S)-hydroksyetyl)amid

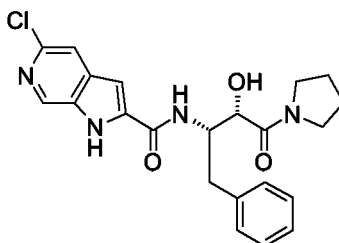


Dimetylamin-hydroklorid (7 mg, 0,085 mmol) ble satt til en løsning av 3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenylsmørsyre (**Eksempel 124**, 30 mg, 0,080 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmol) og EDCI (18 mg, 0,094 mmol) i DMF (3 ml). Etter tilsetningen av

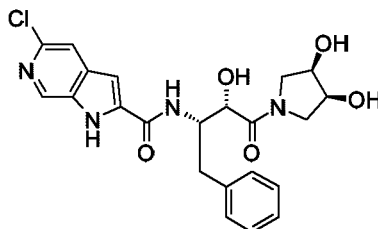
DIPEA (14 ml, 0,080 mmol) ble blandingen omrørt i 12 timer før tilsetning til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking (MgSO_4) ga, etter konsentrering, en rest som ble renset ved preparativ LCMS, for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 401,28 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,06 min.

EKSEMPEL 126

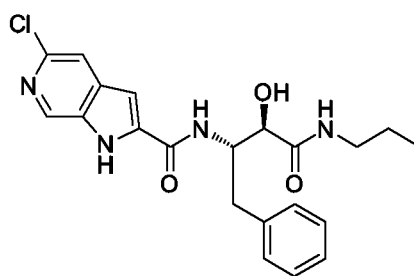
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-benzyl-2-(S)-hydroksy-3-okso-3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amid



Pyrrolidin (7 μg , 0,084 mmol) ble satt til en løsning av 3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenylsmørsyre (**EKSEMPEL 124**, 30 mg, 0,080 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μl , 0,18 mmol) og EDCI (18 mg, 0,094 mmol) i DMF (3 ml). Etter omrøring i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking (MgSO_4), ga, etter konsentrering, en rest som ble renset ved preparativ LCMS, for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 427,31 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,27 min.

EKSEMPEL 127**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-benzyl-3-(3,4-dihydroksy-pyrrolidin-1-yl)-2-(S)-hydroksy-3-oksopropyl]amid**

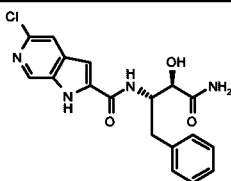
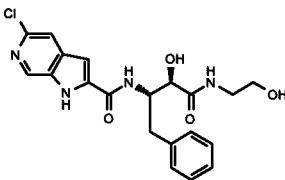
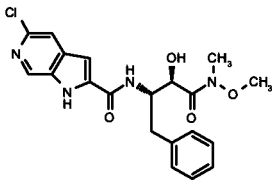
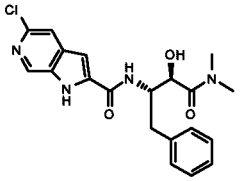
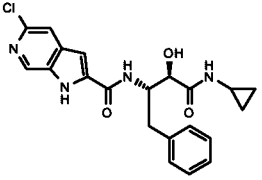
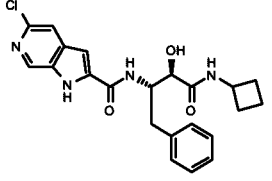
cis-3,4-dihydroksypyrrolidin (**Fremstilling 23**, 9 mg, 0,087 mmol) ble satt til en løsning av 3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(S)-hydroksy-4-fenylsmørsyre (**EKSEMPEL 124**, 30 mg, 0,080 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmol) og EDCI (18 mg, 0,094 mmol) i DMF (3 ml). Etter omrøring i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml, vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med saltvann (50 ml) og tørking (MgSO_4) ga, etter konsentrering, en rest som ble renset ved preparativ LCMS, for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 459,29 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,87 min.

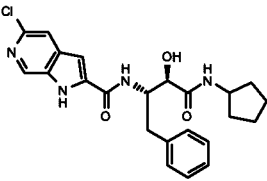
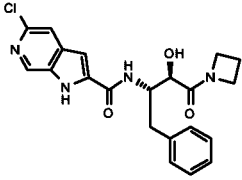
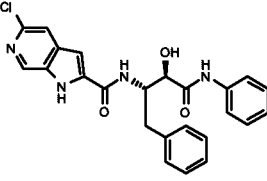
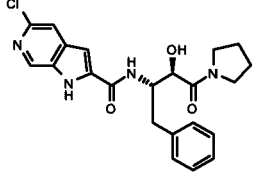
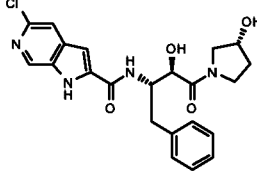
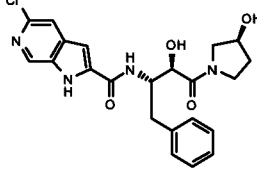
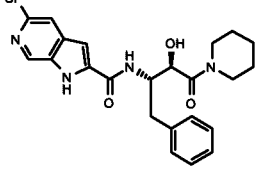
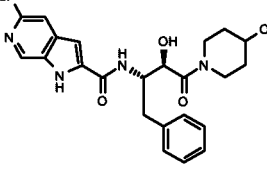
EKSEMPEL 128**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre (1-(S)-benzyl-2-(R)-hydroksy-2-propylkarbamoyletyl)amid**

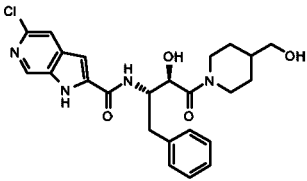
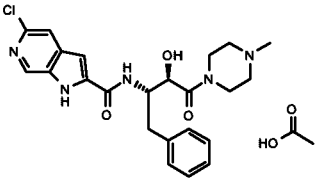
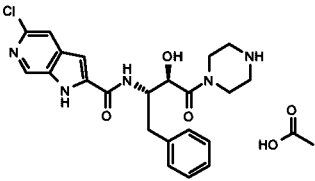
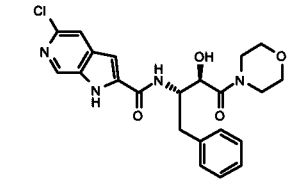
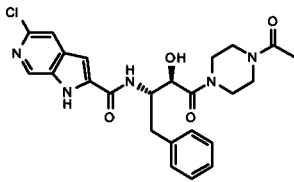
n-Propylamin (16 μ l, 0,19 mmol) ble satt til en løsning av 3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-2-(R)-hydroksy-4-fenylsmørsyre (**EKSEMPEL 44**, 40 mg, 0,11 mmol), HOBt (16,4 mg, 0,11 mmol), DIPEA (41 μ l, 0,24 mmol) og EDCI (25 mg, 0,13 mmol) i DMF (3 ml). Etter omrøring i 72 timer ved romtemperatur ble løsemidlet fjernet *in vakuum* og det gjenværende residuet ble renset ved preparativ LCMS, for å gi tittelforbindelsen som fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 415,34 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,10 min.

EKSEMPLER 129-147

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 128** fra 3-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-2-(R)-hydroksy-4-fenylsmørsyre og det passende amin.

Eksempel	Struktur	RT (min)	m/z
129		2,87	373,26
130		2,89	417,31
131		3,09	417,32
132		3,23	401,29
133		3,03	413,33
134		3,20	427,34

135		3,22	441,37
136		3,19	413,32
137		3,65	449,34
138		3,09	427,30
139		3,12	443,33
140		2,87	443,33
141		3,41	441,32
142		2,91	457,30

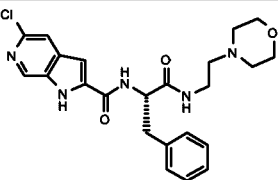
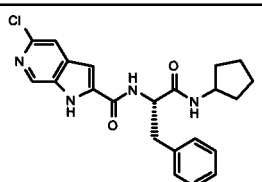
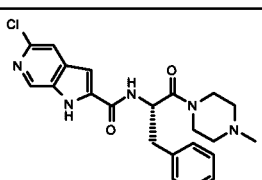
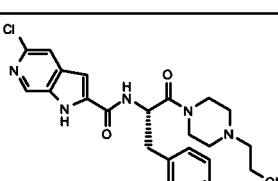
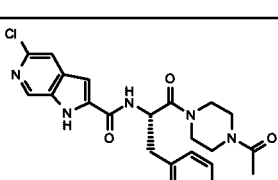
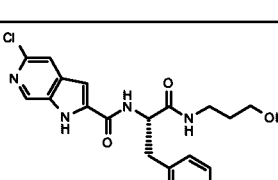
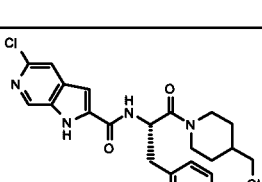
143		3,21	471,40
144		2,63	456,39
145		2,57	442,37
146		3,06	443,35
147		3,16	484,37

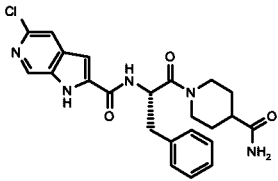
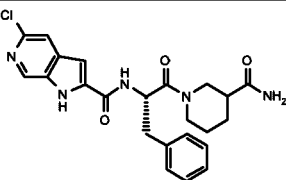
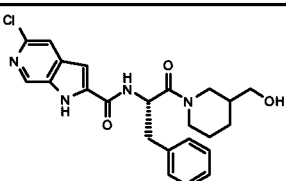
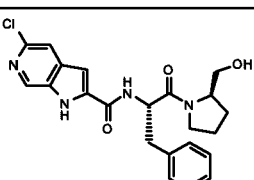
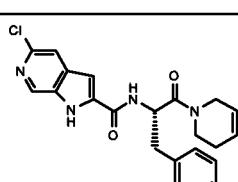
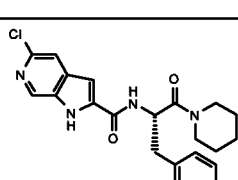
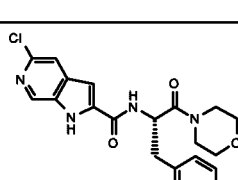
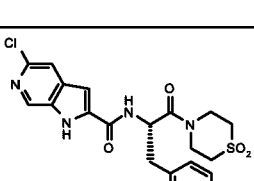
EKSEMPLER 148-174

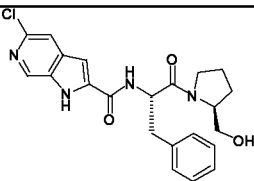
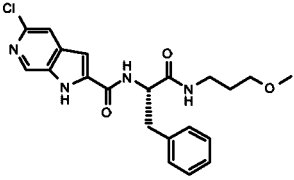
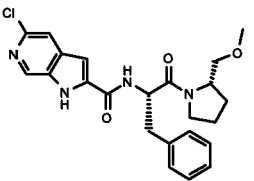
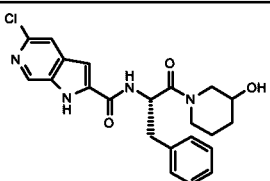
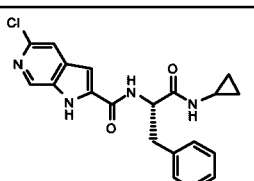
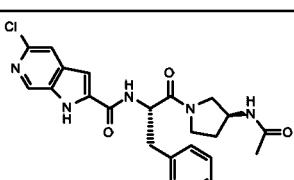
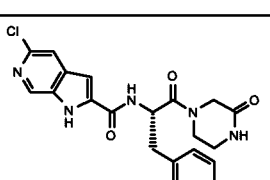
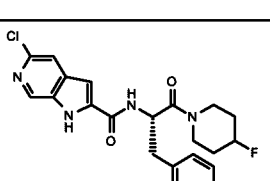
De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet nedenfor fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 18**) og det passende amin.

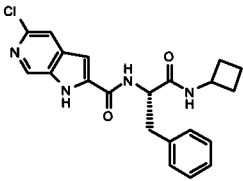
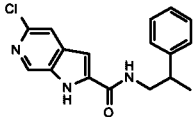
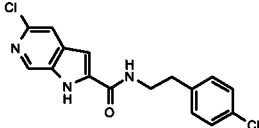
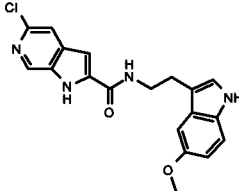
Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre (0,12 mmol, 1,5 ekv) i 1:1,2 DMF/DCM (2 ml), ble HOBT (0,16 mmol, 2 ekv) tilsatt, fulgt av PS-karbodiimid (0,16 mmol, 2 ekv). Reaksjonsblandingen ble ristet i 15 min og en løsning av amin (0,08 mmol, 1 ekv) i DCM (0,5 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ristet natten over. HOBT og uomsatt utgangsmateriale syre ble fjernet med M.P.-trisamin (0,36 mmol, 4,5 ekv). M.P.-trisamin ble satt til reaksjonsblan-

dingen og blandingen ristet i 5 timer. Harpiksen ble filtrert og vasket med en løsning av 1:1 DMF/DCM (2x 4 ml). Filtratet ble konsentrert, for å gi produktamidet.

Eksempel	Struktur	RT (min)	m/z (ES ⁺)
148		2,47	456,2 [M+H] ⁺
149		3,51	411,3 [M+H] ⁺
150		2,57	426,3 [M+H] ⁺
151		2,53	456,3 [M+H] ⁺
152		3,26	454,4 [M+H] ⁺
153		2,94	401,3 [M+H] ⁺
154		3,11	441,2 [M+H] ⁺

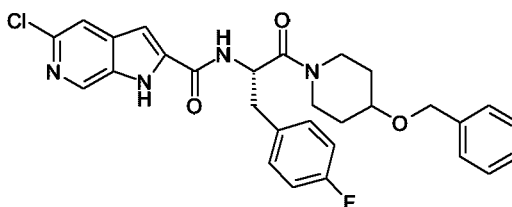
155		2,97	454,4 [M+H] ⁺
156		2,9	454,4 [M+H] ⁺
157		3,04	441,4 [M+H] ⁺
158		2,99	427,3 [M+H] ⁺
159		3,42	409,3 [M+H] ⁺
160		3,7	411,3 [M+H] ⁺
161		3,17	413,3 [M+H] ⁺
162		3,15	461,3 [M+H] ⁺

163		3,12	427,3 [M+H] ⁺
164		3,34	415,3 [M+H] ⁺
165		3,45	441,3 [M+H] ⁺
166		3,06	427,4 [M+H] ⁺
167		3,14	383,3 [M+H] ⁺
168		3,17	454,3 [M+H] ⁺
169		2,94	426,3 [M+H] ⁺
170		3,37	429,4 [M+H] ⁺

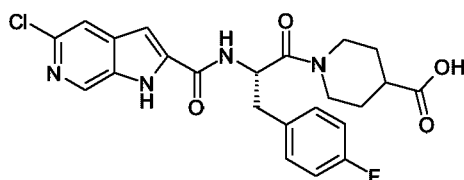
171		3,57	397,3 [M+H] ⁺
172		3,39	314,2 [M+H] ⁺
173		3,7	334,2 [M+H] ⁺
174		3,24	369,3 [M+H] ⁺

EKSEMPEL 175

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(4-benzyloksyppiperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



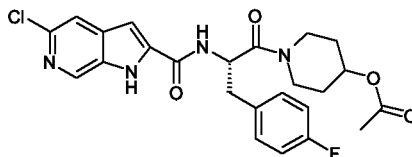
Til 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid (**EKSEMPEL 5**, 50 mg, 0,11 mmol) i vannfri DMF (3 ml) under argon ble det tilsatt benzylbromid (16 µl, 0,13 mmol) fulgt av natriumhydrid (6,3 mg, 0,16 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat (2x 20 ml) og vann (20 ml). De organiske fraksjoner ble vasket med 1M HCl (20 ml), NaHCO₃ (2x 20 ml) deretter saltvann (2x 20 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. ubearbeidet materiale ble rensset ved kromatografi på silikagel med diklor-metan/metanol (9:1) som elueringsmidlet, for å gi tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES⁺) = 535,33 [M + H]⁺; RT = 3,44 min.

EKSEMPEL 176**1-[2-(S)-[5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylsyre**

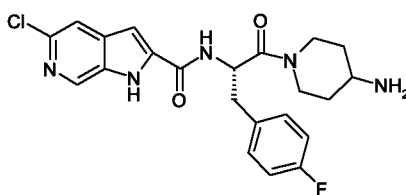
Til en løsning av 1-[2-(S)-[5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylsyre-metylester (**EKSEMPEL 239**, 48 mg, 0,1 mmol) i THF (2,0 ml) ble det tilsatt 1M natriumhydroksidløsning (0,11 ml, 0,11 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 3 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet fordelt mellom dietyleter (20 ml) og vann (2x 20 ml). Det vandige laget ble samlet og surgjort til pH 2 med 2M HCl og organiske lag ble ekstrahert med etylacetat (2x 20 ml). Organisk lag ble samlet og vasket med saltvann (2x 15 ml), tørket (MgSO₄) og løsemiddel fjernet *in vakuum*. Det ubearbeidede materialet ble krystallisert fra etylacetat/petroleter, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. m/z (ES⁺) = 473,30 [M + H]⁺; RT = 3,20 min.

EKSEMPLE 177 og 178 ble fremstilt på en lignende måte som **EKSEMPEL 176**:

EKSEMPEL	Amin	m/z	RT (min)
177		473,29	3,26
178		473,3	3,33

EKSEMPEL 179**Eddiksyre 1-[2-(S)-[5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluor-fenyl)propionyl]piperidin-4-ylester**

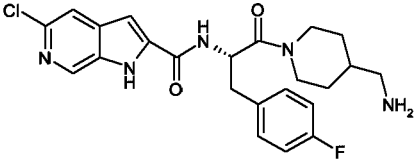
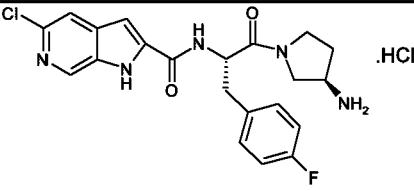
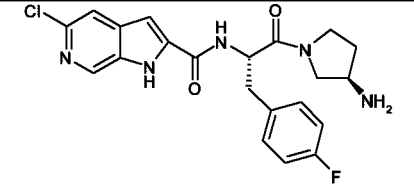
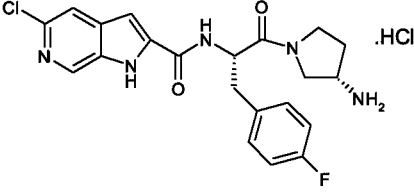
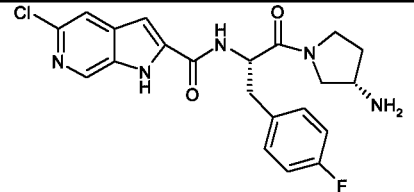
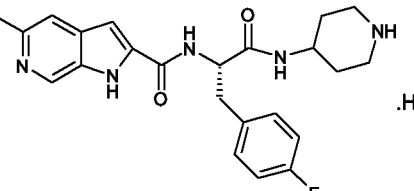
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl] amid (**EKSEMPEL 5**). Til en løsning av utgangsamidet (50 mg, 0,14 mmol) i vannfri pyridin (2 ml) under argon ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (1 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt over 4 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet oppløst i etylacetat (30 ml). Organiske lag ble vasket med 1M HCl (2x 15 ml), vann (15 ml) deretter saltvann (2x 15 ml), tørket (MgSO₄) og løsemiddel fjernet *in vakuum*. Residuet ble rensert ved kromatografi med diklormetan/metanol (99:1) som elueringsmidlet, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. m/z (ES⁺) = 487,26 [M + H]⁺; RT = 3,38 min.

EKSEMPEL 180**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid**

Til en suspensjon av {1-[2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-(4-fluorfenyl)propionyl]piperidin-4-yl}karbaminsyre-tert-butylester (**EKSEMPEL 230**, 500 mg, 0,92 mmol) i metanol (12 ml) ble det tilsatt en løsning av 4M HCl i dioksan (0,69 ml, 2,76 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 48 timer. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert og vasket med etylacetat, for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et blekgult pulver. m/z (ES⁺) = 444,16 [M + H]⁺; RT = 2,65 min. Produktet ble oppløst i mettet natriumbikarbonatløsning. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet oppløst i THF (30

ml). Løsningen ble filtrert gjennom celitt og løsemiddel fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som et gult pulver. m/z (ES^+) = 444,32 $[M + H]^+$; RT = 2,59 min.

EKSEMPLER 181-189 ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 180** fra det passende Boc-beskyttede amin:

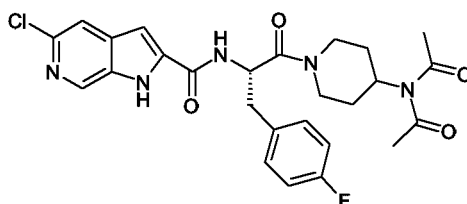
EKSEMPEL	Struktur	m/z	RT (min)
181		458,3	2,66
182		430,35	2,66
183		430,39	2,62
184		430,34	2,73
185		430,38	2,69
186		444,37	2,65

135

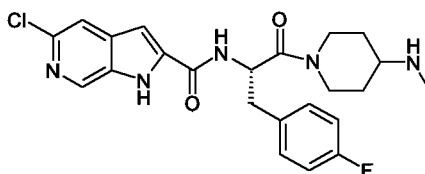
187		444,41	2,59
188		444,37	2,84
189		444,4	2,78

EKSEMPEL 190

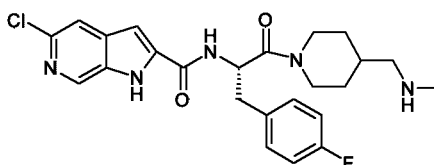
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(4-diacetylaminopiperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



Fremstilt fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid (**EKSEMPEL 180**). Forbindelsen ble syntetisert i henhold til **EKSEMPEL 179** og renses ved preparativ HPLC, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. m/z (ES^+) = 486,28 [$M - CH_3CO_2H + NH_4]^+$; RT = 3,18 min.

EKSEMPEL 191**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-metylaminopiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-{4-[metyl-(2-nitrobenzensulfonyl)amino]piperidin-1-yl}-2-oksoetyl)-amid (**Fremstilling 76**, 82 mg, 0,13 mmol) i acetonitril (6 ml) ble det tilsatt fenyliol (145 μ l, 1,4 mmol) fulgt av kaliumkarbonat (230 mg, 1,66 mmol) og reaksjonsblandingen oppvarmet til 50°C i 24 timer. Til blandingen ble det tilsatt dietyleter (10 ml) og 1M HCl (15 ml) og omrørt i 5 min. Det organiske laget ble separert og vasket med 1M HCl (15 ml) før kombinerings av de vandige lagene. Løsningen ble gjort basisk til pH 9 med fast kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat (2x 20 ml). Organiske lag ble samlet, vasket med saltvann (2x 20 ml) og tørket (MgSO_4). Fjerning av løsemidlet *in vakuum* ga det ønskede produkt som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 458,40 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,67 min. En liten porsjon av produktet (10 mg) ble oppløst i metanol (2 ml) og 1M HCl tilsatt for å bringe løsningen til pH 1-2. Etter omrøring i 20 min ble løsemidlet fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et gult pulver. m/z (ES^+) = 458,38 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 2,64 min.

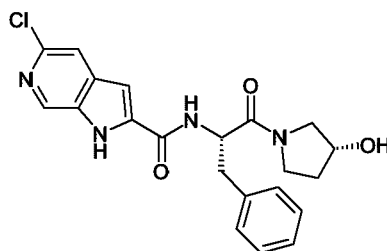
EKSEMPEL 192**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-metylaminometyl)piperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 191** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-{[metyl-(2-nitrobenzensulfonyl)amino]-metyl}piperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid (syntetisert i henhold til **Fremstillingene 73-**

76 fra 4-aminometylpiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester utgangsmaterialet).
 m/z (ES^+) fri base = 472,33 $[M + H]^+$; RT = 2,80 min. m/z (ES^+) HCl salt = 430,43
 $[M + H]^+$; RT = 2,72 min.

EKSEMPEL 193

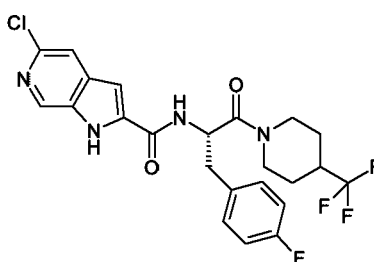
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-benzyl-2-(3-(R)-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 35**, ved anvendelse av 3-(R)-hydroksy-pyrrolidin istedenfor 3-(S)-hydroksypyrrolidin. Rensing via kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 413,22 $[M + H]^+$; RT = 3,13 min.

EKSEMPEL 194

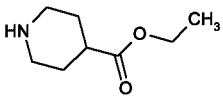
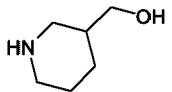
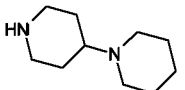
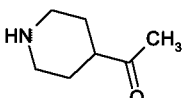
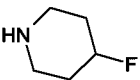
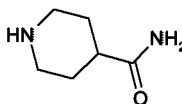
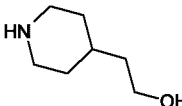
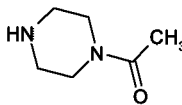
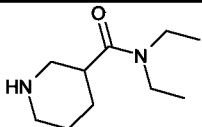
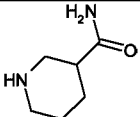
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-(4-trifluormetylpiperidin-1-yl)etyl]amid

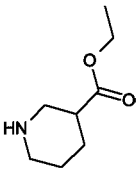
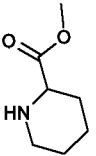
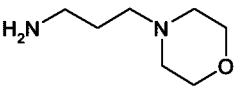
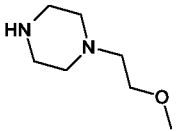
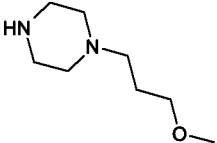
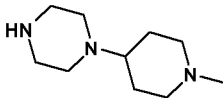
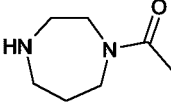
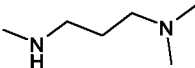
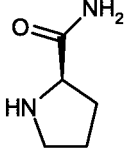
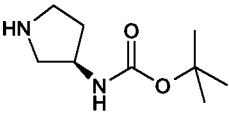
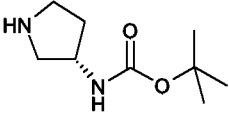


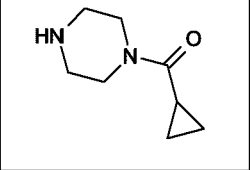
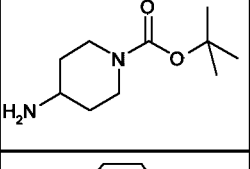
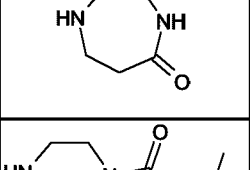
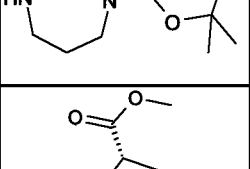
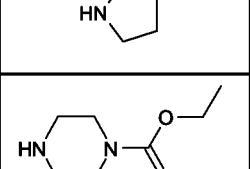
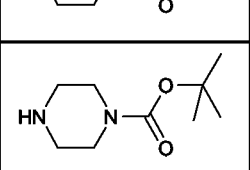
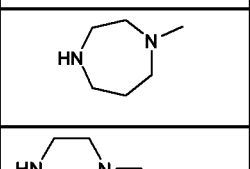
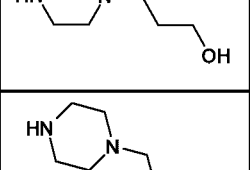
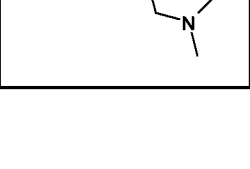
Til 4-trifluormetyl piperidin (17 mg, 0,11 mmol) ble det tilsatt en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propion-syre (**EKSEMPEL 228**, 40 mg, 0,11 mmol) i DMF (400 μ l) fulgt av en løsning av HATU (50 mg, 0,13 mmol) i DMF (400 μ l) og til slutt en løsning av DIPEA (23 μ l, 0,13 mmol) i DMF (200 μ l). Den resulterende blandingen ble omrørt ved rt i 96 ti-mer deretter ble løsemiddel fjernet *in vakuum*. Det ubearbeidede materialet ble

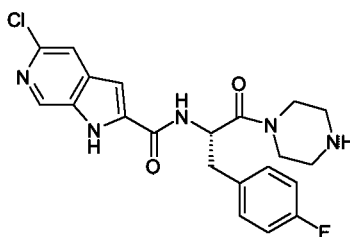
renset ved krystallisering fra THF/petroleter, for å gi tittelforbindelsen som et gult pulver. (ES⁺) = 497,23 [M + H]⁺; RT = 3,50 min.

EKSEMPLER 195-225 ble fremstilt på samme måte som **EKSEMPEL 194**:

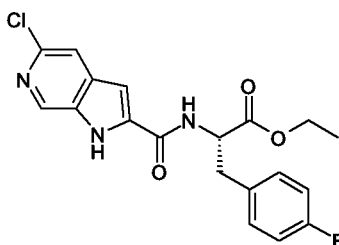
EKSEMPEL	Amin	Rensing	m/z	RT (min)
195		Krystallisering (THF/PE)	501,26	3,43
196		MDP	459,3	3,13
197		MDP	512,37	2,77
198		MDP	471,3	3,24
199		MDP	447,27	3,37
200		MDP	472,3	3,03
201		MDP	473,32	3,09
202		MDP	472,29	3,08
203		MDP	528,38	3,3
204		MDP	472,3	3,09

205		MDP	501,32	3,55
206		MDP	487,3	3,57
207		MDP	488,34	2,75
208		MDP	488,4	2,59
209		MDP	502,38	2,77
210		MDP	527,37	2,47
211		MDP	486,29	3,09
212		MDP	460,4	2,65
213		MDP	458,36	3,18
214		MDP	530,45	3,52
215		MDP	530,45	3,46

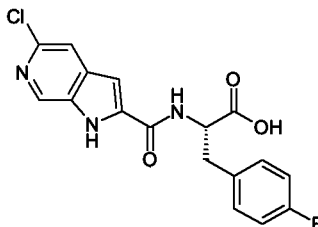
216		MDP	498,4	3,23
217		MDP	544,48	3,61
218		MDP	458,35	3
219		MDP	544,46	3,61
220		Kromatografi (DCM/MeOH 98:2)	473,33	3,48
221		Kromatografi (DCM/MeOH 98:2)	502,38	3,43
222		Utgnidning (EtOAc)	530,39	3,65
223		Utgnidning (EtOAc)	458,32	2,8
224		Prep HPLC	488,35	2,63
225		Krystallisering (MeOH)	501,4	2,62

EKSEMPEL 226**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-piperazin-1-yletyl]amid**

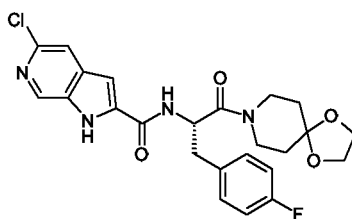
Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 180** fra 4-[2-(S)-[5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionyl]piperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester (fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 222**). Rensing ga tittelforbindelsen som et gult pulver. m/z (ES^+) = 430,34 $[M + H]^+$; RT = 2,56 min.

EKSEMPEL 227**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre-etylester**

Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 41** ved anvendelse av p-fluor-L-fenylalanin etylester-hydroklorid istedenfor L-fenylalanin etylester-hydroklorid. Kromatografi ga tittelforbindelsen som et gult pulver. m/z (ES^+) = 390,27 $[M + H]^+$; RT = 3,71 min.

EKSEMPEL 228**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre**

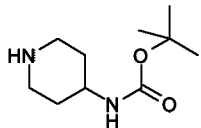
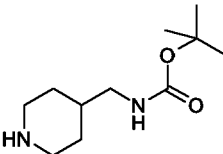
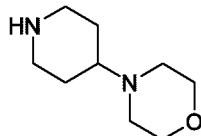
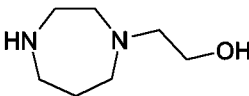
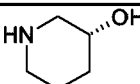
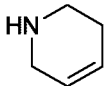
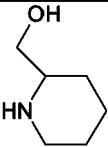
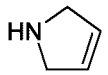
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 42** ved anvendelse av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-etylestere (**EKSEMPEL 227**). Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og residuet tatt til vann. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (3x) deretter surgjort med 2M HCl løsning til pH 2. Bunnfallet ble filtrert og vasket grundig med vann, for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget pulver. (ES⁺) = 362,24 [M + H]⁺; RT = 3,21 min.

EKSEMPEL 229**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid**

Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**, 40 mg, 0,11 mmol) i DMF (4 ml) ble det tilsatt HATU (50 mg, 0,13 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 10 min. 4-piperidon etylen ketal (19 mg, 0,13 mmol) ble tilsatt, fulgt av DIPEA (23 µl, 0,13 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet fordelt mellom etylacetat (15 ml) og vann (15 ml). Det organiske laget ble vasket med 1M HCl løsning (15 ml), natriumbikarbonatløsning (2x 20 ml) deretter saltvann (2x 20 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/meta-

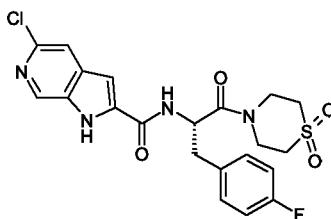
nol (9:1) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. (ES⁺) = 487,30 [M + H]⁺; RT = 3,28 min.

EKSEMPLER 230-237 ble fremstilt på en lignende måte som **EKSEMPEL 229**:

EKSEMPEL	Amin	Rensing	m/z	RT (min)
230		Kromatografi (DCM/MeOH 9:1)	544,45	5,39
231		Kromatografi (DCM/MeOH 9:1)	558,22	3,67
232		Kromatografi (DCM/MeOH 9:1)	514,28	2,67
233		Kromatografi (DCM/MeOH 9:1)	488,38	2,69
234		Kromatografi (DCM/MeOH 9:1)	445,28	3,17
235		Kromatografi (EtOAc/PE 3:1)	427,35	3,5
236		prep. HPLC	459,4	3,2
237		Kromatografi (EtOAc)	413,2	3,31

EKSEMPEL 238

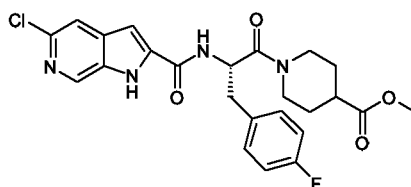
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(1,1-diokso-1,6-tiomorfolin-4-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og tiomorfolin-1,1-dioksid (**Fremstilling 77**). Rensing ved utgnidning med metanol ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. (ES^+) = 479,24 [M + H] $^+$; RT = 3,17 min.

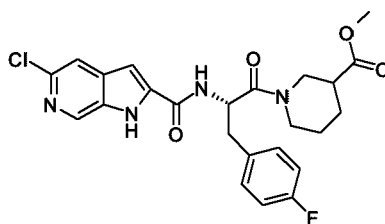
EKSEMPEL 239

1-[2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksytsyre-metylester



Fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og piperidin-4-karboksytsyre-metylester-hydroklorid (**Fremstilling 78**). Rensing ved kromatografi ved anvendelse av etylacetat/petroleter (70:30) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. m/z (ES^+) = 487,32 [M + H] $^+$; RT = 3,44 min.

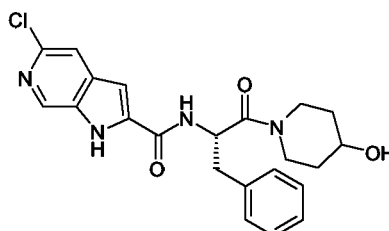
EKSEMPEL 240 ble fremstilt på en lignende måte som **EKSEMPEL 239**:



m/z (ES^+) = 487,35 [$M + H$] $^+$; RT = 3,88 min.

EKSEMPEL 241

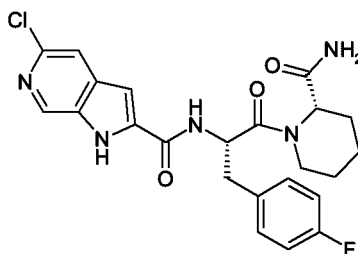
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-benzyl-2-(4-hydroksoy-
piperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** ved anvendelse av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre (**EKSEMPEL 42**) og 4-hydroksoypiperidin. Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (9:1) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et oransje pulver. m/z (ES^+) = 427,35 [$M + H$] $^+$; RT = 2,99 min.

EKSEMPEL 242

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(2-karbamoylpiperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid

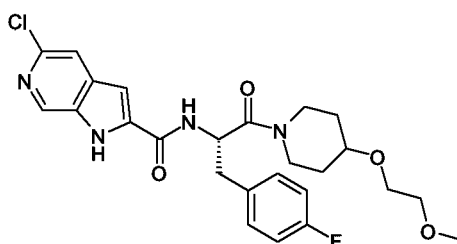


Til en løsning av piperidin-2-karboksylsyreamid hydroklorid (**Fremstilling 80**, 24 mg, 0,17 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 230**, 52 mg,

0,14 mmol), fulgt av HATU (65,6 mg, 0,17 mmol) og DIPEA (63 μ l, 0,36 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum*, rensing via preparativ HPLC ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 472,31 $[M + H]^+$; RT = 3,19 min.

EKSEMPEL 243

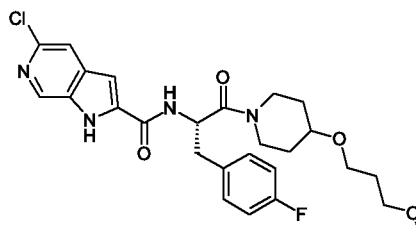
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre {1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-[4-(2-metoksyetoksy)piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og 4-(2-metoksyetoksy)piperidin hydroklorid (**Fremstilling 82**). Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 503,26 $[M + H]^+$; RT = 3,31 min.

EKSEMPEL 244

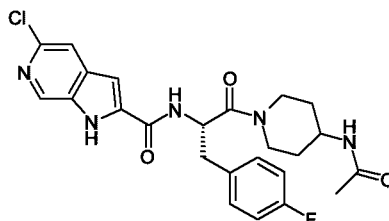
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre {1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-[4-(3-metoksypropoksy)piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** ved anvendelse av 4-(3-metoksypropoksy)piperidin hydroklorid, syntetisert fra de passende utgangsmaterialer (**Fremstillinger 81 og 82**). Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (9:1) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 517,36 $[M + H]^+$; RT = 3,41 min.

EKSEMPEL 245

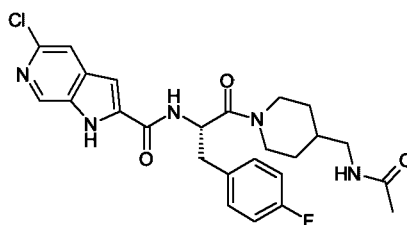
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-acetylamino-piperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



Til en løsning av eddiksyre (7,5 μ l, 0,13 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt EDCI (33 mg, 0,17 mmol), HOBt (19,5 mg, 0,14 mmol), 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-aminopiperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]-amid (**EKSEMPEL 180**, 70 mg, 0,16 mmol) og DIPEA (57 μ l, 0,33 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* deretter ble ubearbeidet materiale fordelt mellom etylacetat (15 ml) og vann (15 ml). Det organiske laget ble vasket med NaHCO₃ (2x 20 ml) og saltvann (2x 30 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES⁺) = 486,27 [M + H]⁺; RT = 3,16 min.

EKSEMPEL 246

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-[4-(acetylaminometyl)piperidin-1-yl]-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid

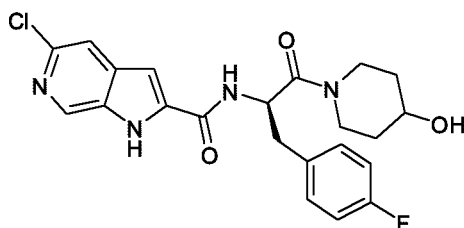


Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(4-aminometyl)piperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid (**EKSEMPEL 229** deretter **180** fra den passende piperidin-4-ylmetylkarbaminsyre-tert-

butylester). Rensing ved preparativ HPLC ga tittelforbindelsen som et hvitt pulver. m/z (ES^+) = 500,38 $[M + H]^+$; RT = 3,14 min.

EKSEMPEL 247

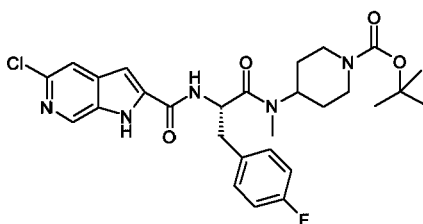
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydrok-sypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 1** fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**) og 2-(R)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl) propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 84**). Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (92:8) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. m/z (ES^+) = 445,34 $[M + H]^+$; RT = 3,10 min.

EKSEMPEL 248

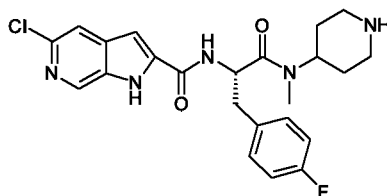
4-{[2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionyl]metylaminopiperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og 4-metylaminopiperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (**Fremstilling 86**). Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet ga tittelforbindelsen som et blekgult pulver. m/z (ES^+) = 558,48 $[M + H]^+$; RT = 3,82 min.

EKSEMPEL 249

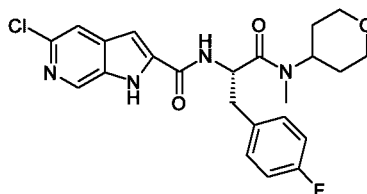
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylysyre [2-(S)-(4-fluorfenyl)-1-(metyl-piperidin-4-yl karbamoyl)etyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **Fremstilling 82**, fra 4-{[2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionyl]metyl-amino}piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (**EKSEMPEL 248**), for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et gult, krystallinsk fast stoff. m/z (ES^+) = 458,30 $[M + H]^+$; RT = 2,86 min. Produktet ble oppløst i mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert til etylacetat. Organisk løsemiddel ble fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen som den frie basen som et gult pulver. m/z (ES^+) = 458,33 $[M + H]^+$; RT = 2,82 min.

EKSEMPEL 250

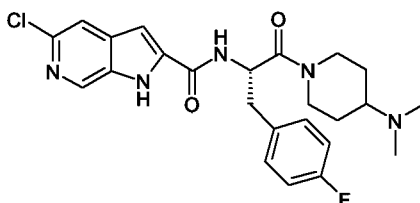
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c] pyridin-2-karboksylysyre {2-(S)-(4-fluorfenyl)-1-[metyl(tetrahydropyran-4-yl)karbamoyl]etyl}amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og metyl(tetrahydropyran-4-yl) amin-hydroklorid (**Fremstilling 88**). m/z (ES^+) = 459,27 $[M + H]^+$; RT = 3,41 min.

EKSEMPEL 251

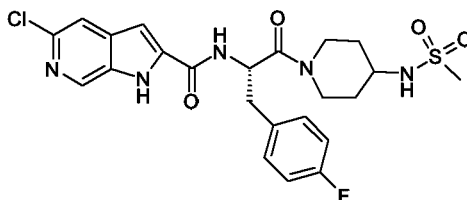
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



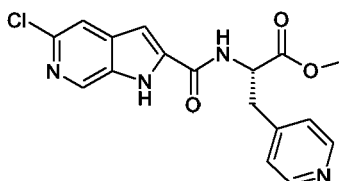
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 35** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og dimetyl-piperidin-4-yl amin (**Fremstilling 90**). Rensing ved preparativ HPLC ga tittelforbindelsen som et gult, krystallinsk fast stoff. m/z (ES^+) = 472,34 $[M + H]^+$; RT = 2,64 min.

EKSEMPEL 252

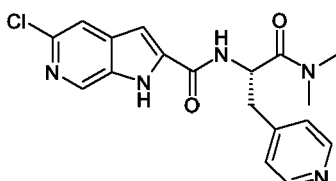
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-metansulfonylaminopiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**) og N-piperidin-4-yl metansulfonamidhydroklorid (**Fremstilling 92**). Rensing ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES^+) = 522,30 $[M + H]^+$; RT = 3,29 min.

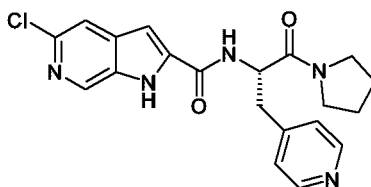
EKSEMPEL 253**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-pyridin-4-yl-propionsyre-metylester**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 185 mg, 0,94 mmol) i DMF (7 ml) ble det tilsatt 2-(S)-amino-3-pyridin-4-yl propionsyre-metylester-hydroklorid (**Fremstilling 93**, 204 mg, 0,94 mmol) fulgt av TBTU (333 mg, 1,04 mmol) og DIPEA (740 μ l, 4,24 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat (30 ml) og vann (30 ml). Det organiske laget ble vasket med vann (2x 30 ml), NaHCO₃ løsning (3x 40 ml) deretter saltvann (3x 50 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kromatografi (SiO₂, EtOAc) ga tittelforbindelsen som et rosa pulver. m/z (ES⁺) = 359,11 [M + H]⁺; RT = 2,42 min.

EKSEMPEL 254**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-pyridin-4-yl-etyl)amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 253** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-pyridin-4-yl-propionsyre (**EKSEMPEL 259**) og dimetylamin-hydroklorid. Rensing ved preparativ HPLC ga tittelforbindelsen som et off-white pulver. m/z (ES⁺) = 372,13 [M + H]⁺; RT = 2,31 min.

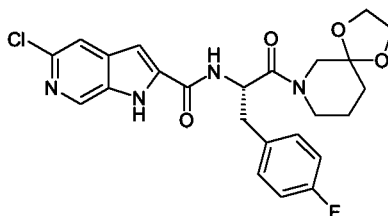
EKSEMPEL 255 ble fremstilt på en lignende måte som **EKSEMPEL 254**:



m/z (ES^+) = 398,15 [$M + H$] $^+$; RT = 2,53 min.

EKSEMPEL 256

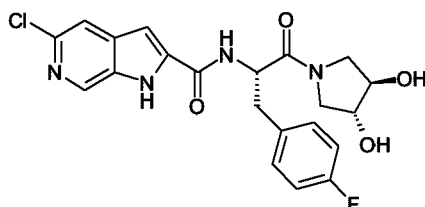
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [2-(1,4-dioksa-7-aza-spiro[4.5]dekan-7-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



Til en suspensjon av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)-amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 228**, 80 mg, 0,22 mmol) i etanol (6 ml) ble det tilsatt DMTMM (78 mg, 0,27 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min. Til blandingen ble det tilsatt 1,4-dioksa-7-aza-spiro[4.5]dekan (**Fremstilling 94**, 35 mg, 0,24 mmol) og omrøring fortsatt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det ubearbeidede materialet fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med $NaHCO_3$ løsning (2x 20 ml) deretter saltvann (2x 20 ml), tørket ($MgSO_4$) og løsemidlet fjernet *in vakuum*. Rensing ved kromatografi ved anvendelse av diklormetan/metanol (95:5) som elueringsmidlet ga tittel forbindelsen som et blekgult pulver. m/z (ES^+) = 487,21 [$M + H$] $^+$; RT = 3,50 min.

EKSEMPEL 257

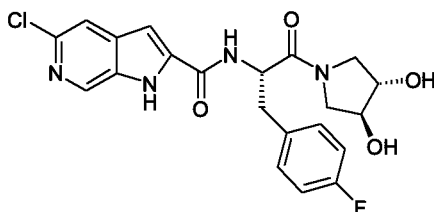
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(3R,4R) dihydroksypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



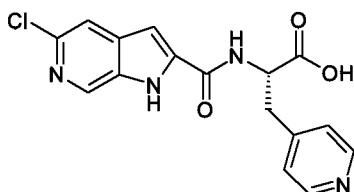
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** ved anvendelse av (3R,4R)-dihydroksypyrrolidin (fremstilt i henhold til **Fremstilling 23** fra det kommersielt tilgjengelige benzylderivat). Ytterligere krystallisering fra metanol ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. m/z (ES^+) = 447,33 $[M + H]^+$; RT = 2,99 min.

EKSEMPEL 258

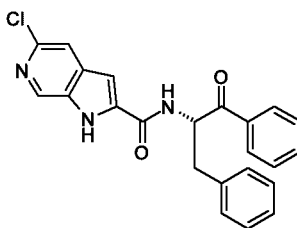
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre [2-(3-(S)-4-(S) dihydroksypyrrolidin-1-yl)-1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]amid



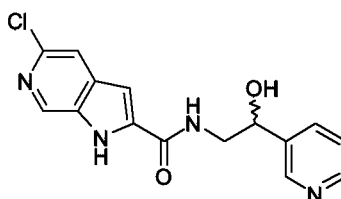
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 229** ved anvendelse av 3-(S)-4-(S)-dihydroksypyrrolidin (fremstilt i henhold til **Fremstilling 23**). Ytterligere krystallisering fra metanol ga tittelforbindelsen som fargeløse krystaller. m/z (ES^+) = 447,33 $[M + H]^+$; RT = 3,07 min.

EKSEMPEL 259**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-pyridin-4-yl-propionsyre**

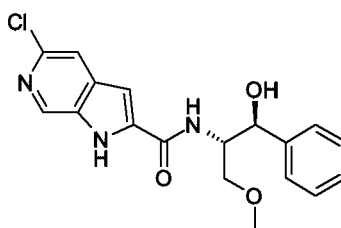
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 42** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-pyridin-4-yl-propionsyre-metylester (**EKSEMPEL 253**). m/z (ES^+) = 345,09 $[M + H]^+$.

EKSEMPEL 260**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksyisyre (1-(S)-benzyl-2-okso-2-fenyl-etyl)amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksyisyre [2-fenyl-1-(S)-(2-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)etyl]amid (**Fremstilling 96**, 47 mg, 0,105 mmol) i aceton (20 ml) ble det tilsatt vandig saltsyre (1 ml, 1M). Etter omrøring under tilbakeløp i 3 dager ble løsemidlet fjernet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (100 ml) og mettet natriumkarbonatløsning (50 ml). Etter separering ble det organiske laget vasket med saltvann (50 ml), tørket ($MgSO_4$) og konsentrert til en rest som ble rensset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: heksan/-etylacetat: 50/50), for å gi tittelforbindelsen som fargeløst, fast stoff. m/z (ES^+) = 404,21 $[M + H]^+$; RT = 3,58 min.

EKSEMPEL 261**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-hydroksy-2-pyridin-3-yl-etyl)amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 296 mg, 1,51 mmol) og 2-amino-1-pyridin-3-yletanol (**Fremstilling 98**, 214 mg, 1,55 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt HOBt (225 mg, 1,47 mmol), DIPEA (0,55 ml, 3,16 mmol) og EDCI (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble løsemidlet fjernet *in vakuum* og residuet deretter tatt opp i THF (150 ml) og vasket med fortynnet natriumhydroksidløsning (1M, 50 ml) og saltvann (2x 50 ml). Løsningen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert til en olje som ble ytterligere rensed ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: DCM/metanol: 90/10 + 0,5% trietylamin), for å gi tittelforbindelsen som off-white fast stoff. δ_H (d₆ DMSO): 3,53 (2H, m), 4,85 (1H, m), 5,75 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 7,75 (2H, m), 8,47 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,89 (1H, appt), 12,24 (1H, s); m/z (ES⁺) = 317,17 [M + H]⁺; RT = 2,71 min.

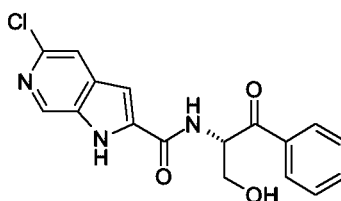
EKSEMPEL 262**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-(S)-hydroksy-1-(S)-metoksy-metyl-2-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 18**, 223 mg, 1,13 mmol) og kommersielt tilgjengelig (1S,2S)-(+)-2-amino-3-metoksy-1-fenyl-1-propanol (200 mg, 1,10 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt HOBt (173 mg, 1,13 mmol), DIPEA (0,42 ml, 2,41 mmol) og EDCI (260 mg, 1,36 mmol). Etter omrøring ved rt i 12 timer ble blandingen satt til fortynnet saltvann (100 ml,

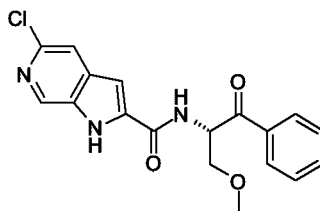
vann/saltvann: 1/1). Ekstraksjon med etylacetat (4x 25 ml), vasking av de samlede ekstrakter med fortynnet saltsyre (1M, 30 ml), fortynnet vandig natriumhydroksidløsning (1M, 30 ml) og saltvann (30 ml) fulgt av tørking over magnesiumsulfat ga etter konsentrering en rest som ble renset ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: etylacetat). Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløst, fast stoff. δ_H (CD₃OD): 3,37 (3H, s), 3,34 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 4,53 (1H, ddd), 5,03 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,25-7,45 (5H, 3m), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 360,22 [M + H]⁺; RT = 3,12 min.

EKSEMPEL 263

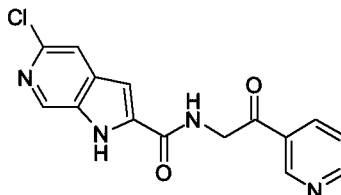
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-hydroksymetyl-2-okso-2-fenyletyl]amid



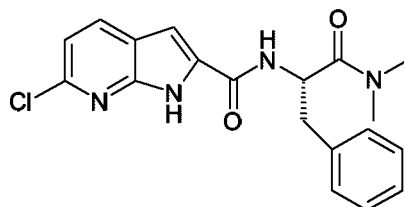
Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(tert-butylidimetylsilanyloksymetyl)-2-okso-2-fenyletyl]amid (**Fremstilling 101**, 220 mg, 0,48 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt eddiksyre (60 μ l) og tetrabutylammoniumfluorid løsning (1 ml, 1M i THF) ved rt. Etter omrøring i 3 timer ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (30 ml). Det organiske laget ble separert, deretter vasket med saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert til en fast stoff rest. Omkrystallisering fra THF ga tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 344,21 [M + H]⁺; RT = 3,02 min.

EKSEMPEL 264**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-(S)-metoksymetyl-2-okso-2-fenyletyl)amid**

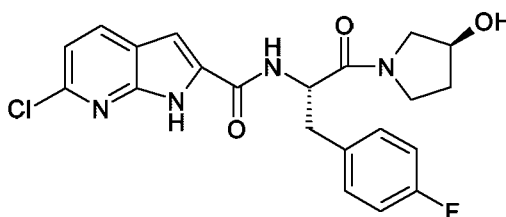
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-(S)-hydroksy-1-(S)-metoksymetyl-2-fenyletyl)amid (**EKSEMPEL 262**, 101 mg, 0,281 mmol) ble oksidert og isolert på en lignende måte som **Fremstilling 101** ved anvendelse av Dess-Martin periodinan (240 mg, 0,566 mmol) i DCM (10 ml). Tittelforbindelsen ble oppnådd ved omkrystallisering av det ubearbeidede produktet fra metanol. m/z (ES^+) = 358,24 $[M + H]^+$; RT = 3,18 min.

EKSEMPEL 265**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-okso-2-pyridin-3-yletyl)amid**

Til en løsning av racemisk 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-hydroksy-2-pyridin-3-yletyl)amid (**EKSEMPEL 261**, 80 mg, 0,253 mmol) i tørr THF (20 ml) ble det tilsatt Dess-Martin periodinan (307 mg, 0,724 mmol). Etter omrøring i 4 timer ved rt ble alkalisk natrium tiosulfat-løsning tilsatt (5,4 g Na_2SO_3 oppløst i 20 ml mettet $NaHCO_3$ løsning) og emulsjonen ble kraftig omrørt i ytterligere 30 min før den ble ytterligere fortynnet med vann (~150 ml). Ekstraksjon med THF (4x 50 ml), vasking av de samlede ekstrakter med mettet natriumhydrogenkarbonat (50 ml) og saltvann (50 ml) ga en løsning som ble konsentrert etter tørking ($MgSO_4$). Rensing av residuet ved "flash" kromatografi på silikagel (elueringsmiddel: DCM/metanol: 90/10) ga tittelforbindelsen som off-white fast stoff. m/z (ES^+) = 315,19 $[M + H]^+$; RT = 2,65 min.

EKSEMPEL 266**6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenetyl)amid**

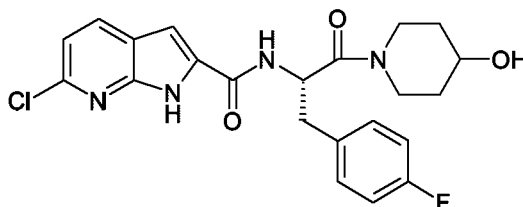
DIPEA (155 μ l, 0,89 mmol), HOBt (43 mg, 0,28 mmol) og 6-klor-1H-pyrrolo-[2,3b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 110**, 50 mg, 0,25 mmol) ble satt til en omrørt løsning av 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenyl propionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 61 mg, 0,27 mmol) i DMF (4 ml). Etter 5 min ble EDCI (63 mg, 0,33 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 22 timer. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) ga tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 370,93 [$\text{M} + \text{H}^+$]; RT = 3,62 min.

EKSEMPEL 267**6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 266** men ved anvendelse av 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 103**) istedenfor 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenyl propionamidhydroklorid. m/z (ES^+) = 430,94 [$\text{M} + \text{H}^+$]; RT = 4,31 min.

EKSEMPEL 268

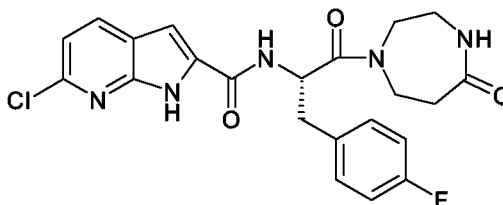
6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



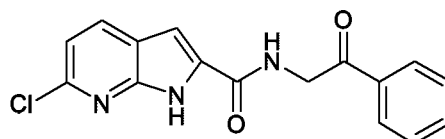
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 266** men ved anvendelse av 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 20**) istedenfor 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenyl propionamidhydroklorid. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) ga tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 444,91 [M + H]⁺; RT = 3,55 min.

EKSEMPEL 269

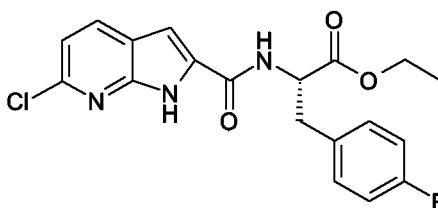
6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-(5-okso-[1,4]diazepam-1-yl)etyl]amid



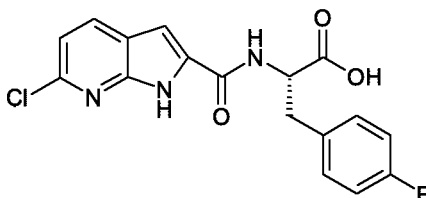
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til **EKSEMPEL 266** men ved anvendelse av 1-[2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)propionyl]-[1,4]diazepam-5-on hydroklorid (**Fremstilling 112**) istedenfor 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenyl propionamidhydroklorid. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) ga tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 457,91 [M + H]⁺; RT = 3,74 min.

EKSEMPEL 270**6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre (2-okso-2 fenetyl)amid**

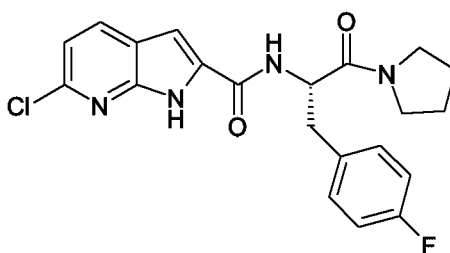
Til en løsning av 6-klor-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 110**, 60 mg, 0,31 mmol) i etanol (5 ml) ble det tilsatt 2-aminoacetofenon hydroklorid (58 mg, 0,34 mmol), N-metylmorfolin (74 μ l, 0,67 mmol) og DMTMM (198 mg, 0,67 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og det resulterende residuet fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml). Organiske lag ble vasket med 1M HCl (20 ml), vann (20 ml), NaHCO₃ løsning (2x 20 ml) deretter saltvann (20 ml) før de blir tørket (MgSO₄) og løsemiddel konsentrert *in vakuum*. Rensing ved kolonnekromatografi (SiO₂, 2:1 Pet. eter/ EtOAc deretter 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) ga tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 271**2-(S)-[(6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl) propion-syre-etylester**

Til en løsning av 6-klor-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 110**, 450 mg, 2,29 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt 4-fluor fenylalanin etylester-hydroklorid (624 mg, 2,52 mmol), DIPEA (1,40 ml, 8,01 mmol) og HOBt. (386 mg, 2,52 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt. Etter 5 min ble EDCI (570 mg, 2,98 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* deretter ble ubearbeidet materiale fordelt mellom etylacetat (75 ml) og vann (50 ml). Organiske lag ble vasket med NaHCO₃ løsning (3x 50 ml) deretter saltvann (2x 50 ml), tørket (MgSO₄) og løsemidlet fjernet *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 389,90 [M + H]⁺; RT = 3,79 min.

EKSEMPEL 272**2-(S)-[(6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre**

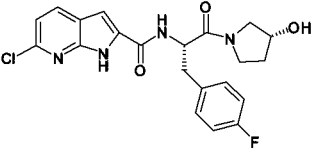
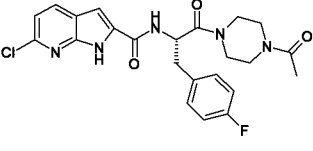
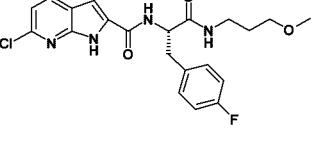
Til en løsning av 2-[(6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-etyler (EKSEMPEL 271, 780 mg, 2,0 mmol) i metanol (15 ml) ble det tilsatt 2M NaOH (2 ml, 4,0 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum* og ubearbeidet residu oppløst i vann (20 ml). Den vandige fasen ble vasket med etylacetat (2x 20 ml), deretter surgjort til pH 3 med 2M HCl. De organiske faser ble ekstrahert med etylacetat (2x 30 ml) og deretter tørket (MgSO₄) før konsentrering av løsemidlet *in vakuum* for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES⁺) = 361,88 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 273**6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl]amid**

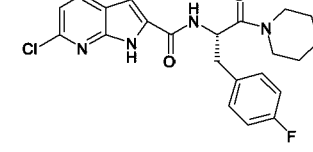
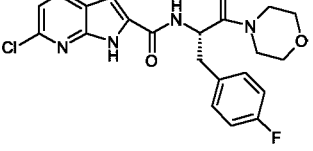
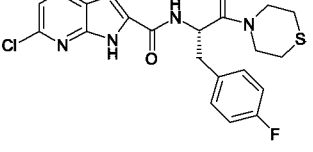
Til pyrrolidin (11,5 mg, 0,14 mmol) ble det tilsatt en løsning av DIPEA (60 µl, 0,35 mmol) i DMF (500 µl) fulgt av 2-(S)-[(6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl) propionsyre (EKSEMPEL 272, 50 mg, 0,14 mmol) i DMF (500 µl) og HOBt (23 mg, 0,15 mmol) i DMF (500 µl) og blandingen omrørt. Etter 5 min ble EDCI (34,5 mg, 0,18 mmol) i DMF (500 µl) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer. Løsemiddel ble fjernet *in vakuum*, deretter ble ubearbei-

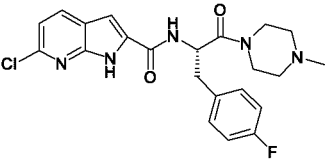
det materiale rensed ved massestyrt rensing, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 414,93 $[M + H]^+$; RT = 3,77 min.

EKSEMPLER 274-276 ble fremstilt på samme måte:

Eksempel	Struktur	m/z	RT (min)
274		430,92	3,46
275		471,92	3,51
276		432,92	3,79

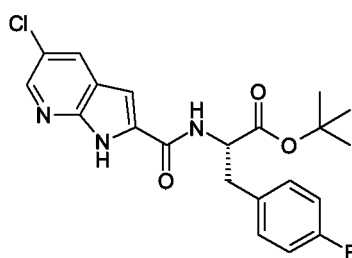
EKSEMPLER 277-280 ble fremstilt på samme måte, men rensing var ved utgning fra metanol:

Eksempel	Struktur	m/z	RT (min)
277		428,95	5,06
278		430,93	3,65
279		446,9	3,9

280		443,92	3,05
-----	---	--------	------

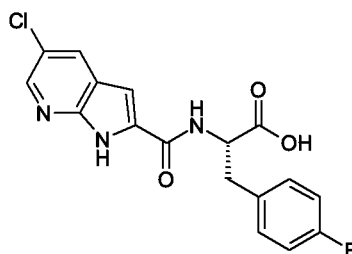
EKSEMPEL 281

2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre-tert-butylester

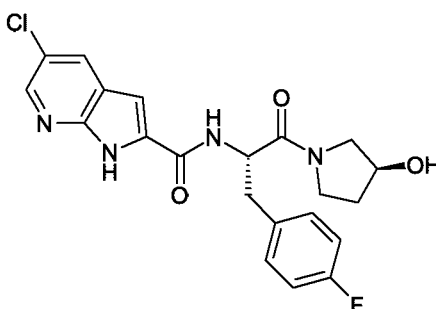


Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 57**, 500 mg, 2,54 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)propionsyre-tert-butylester-hydroklorid (**Fremstilling 114**, 701 mg, 2,54 mmol), HOBt (344 mg, 2,54 mmol) og DIPEA (1,4 ml, 7,88 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (634 mg, 3,31 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i 72 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (3x 40 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med saltvann (20 ml), tørket (MgSO₄), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:99), for å gi tittelforbindelsen.

δ_H (CD₃OD): 1,42 (9H, s), 3,09 (1H, dd), 3,22 (1H, dd), 4,76 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,27 (2H, m), 8,06 (1H, d), 8,28 (1H, d); m/z (ES⁺) = 418 [M + H]⁺.

EKSEMPEL 282**2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre**

Trifluoreddiksyre (1,9 ml, 24,3 mmol) ble satt til en suspensjon av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre-tert-butylester (**EKSEMPEL 281**, 507 mg, 1,21 mmol) i DCM (25 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Ytterligere trifluoreddiksyre (2 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 48 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og det faste stoffet fordelt mellom 1N saltsyre (50 ml) og etylacetat (3x 30 ml). De samlede organiske fraksjoner ble vasket med saltvann (20 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen. δ_{H} (CD_3OD): 3,11 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 4,88 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,28 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,29 (1H, d); m/z (ES^+) = 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,67 min.

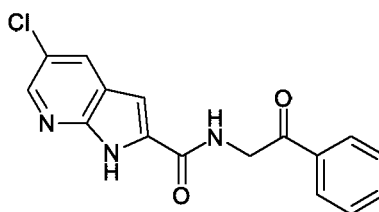
EKSEMPEL 283**5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylysyre [1-(S)-(4-fluor-benzyl)-2-(3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etyl]-amid**

Til en løsning av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylysyre (**Fremstilling 57**, 34 mg, 0,17 mmol) i DMF (5 ml) ble det tilsatt 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 103**, 50 mg, 0,17 mmol), HOBt (23 mg, 0,17 mmol) og DIPEA (94 μl , 0,54 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (43 mg, 0,23 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt i

16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (25 ml) og etylacetat (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med 2N natriumhydroksidløsning (2x 10 ml), saltvann (10 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*. Rensing via kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklorometan (7:93) ga tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,49 min.

EKSEMPEL 284

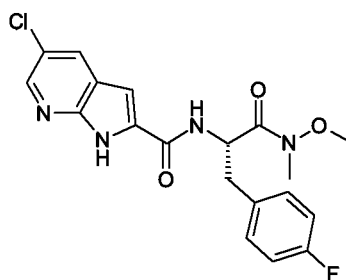
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre (2-okso-2-fenyletyl)amid



5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre (**Fremstilling 57**, 50 mg, 0,25 mmol), 2-aminoacetofenon hydroklorid (48 mg, 0,28 mmol) og DMTMM (85 mg, 0,31 mmol) ble oppløst i THF (5 ml) og 4-metylmorfolin (31 μl , 0,28 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (20 ml) og EtOAc (3x 20 ml). De samlede organiske lagene ble tørket (MgSO_4), konsentrert *in vakuum* og renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,47 min.

EKSEMPEL 285

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [2-(S)-(4-fluorfenyl)-1-(metoksymetylkarbamoyl)etyl]amid

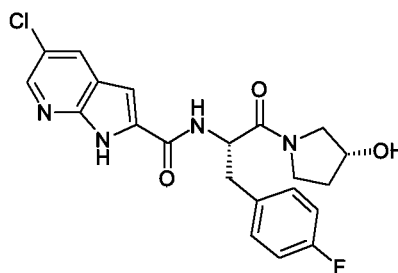


2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 282**, 300 mg, 0,08 mmol) og N,O-dimetylhydroksylamin-

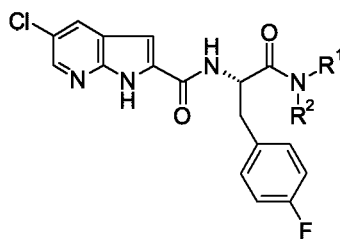
hydroklorid (8 mg, 0,08 mmol) ble oppløst i THF (5 ml) og 4-metylmorfolin (9 μ l, 0,08 mmol). Til dette ble det tilsatt DMTMM (28 mg, 0,10 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (30 ml) og EtOAc (3x 30 ml). De samlede organiske lagene ble vasket med 2N natriumhydroksidløsning (2x 20 ml), saltvann (20 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*. Det ubearbeidede residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol:diklormetan (1:24), for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,69 min.

EKSEMPEL 286

5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-2-okso-etyl]-amid

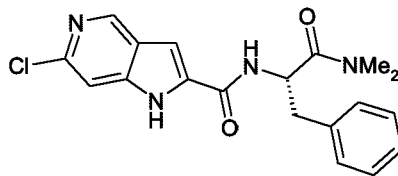


Til en løsning av 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 286**, 30 mg, 0,08 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt (R)-(+)-3-hydroksypyrrolidin (7,2 mg, 0,08 mmol), HOBt (11,2 mg, 0,08 mmol) og DIPEA (30,3 μ l, 0,17 mmol). Etter 5 min, ble EDCI (20,7 mg, 0,11 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet *in vakuum* og residuet fordelt mellom vann (20 ml) og etylacetat (3x 20 ml). De samlede organiske fraksjoner ble vasket med 2N natriumhydroksidløsning (20 ml), saltvann (20 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vakuum*. Råproduktet ble utgnidd fra metanol, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 3,44 min.

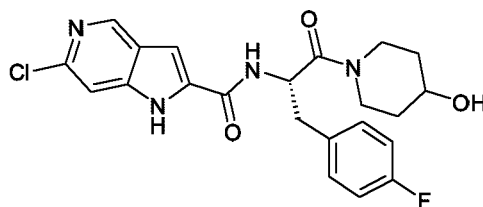
EKSEMPLER 287 - 294

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 286** fra 2-(S)-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 282**) og det passende amin, med unntak av at alle forbindelser ble rensset ved massedirigert rensing.

Eksempel	NR¹R²	m/z	RT (min)
287		431	3,47
288		444	2,89
289		405	3,20
290		474	2,92
291		472	3,37
292		445	3,61
293		433	3,51
294		433	3,34

EKSEMPEL 295**6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-fenyletyl)amid**

Til en løsning av 6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 116**, 47 mg, 0,24 mmol) i DMF (5 ml, vannfri) ble det tilsatt 2-(S)-amino-N,N-dimetyl-3-fenylpropionamidhydroklorid (**Fremstilling 8**, 56 mg, 0,25 mmol), DIPEA (131 μ l, 0,75 mmol) og HOBt (40 mg, 0,26 mmol) sekvensielt. Løsningen ble omrørt i 5 min før tilsetningen av EDCI (55 mg, 0,29 mmol) i én porsjon. Den resulterende løsningen ble omrørt i 12 timer ved rt. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og vann/saltvann (150 ml, 1:1). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3x 50 ml), deretter ble de samlede organiske lagene vasket med fortynnet HCl løsning (1M, 50 ml), fortynnet NaOH-løsning (1M, 50 ml) og saltvann (50 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensing via "flash" kolonnekromatografi under eluering med toluen/acetone (3:1) ga tittelforbindelsen. δ_{H} (CDCl_3): 2,88, 3,05 (6H, 2s), 3,18, 3,28 (2H, 2 dd), 5,41 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,28-7,34 (6H, m), 8,17 (1H, d), 8,68 (1H, s), 10,58 (1H, br s); m/z (ES^+) = 371,13 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; RT = 3,28 min.

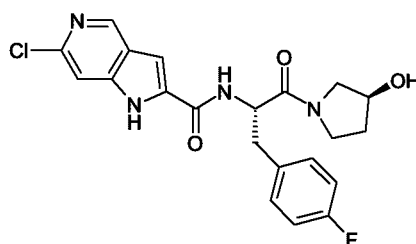
EKSEMPEL 296**6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 295** fra 6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 116**) og 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroksypiperidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 20**). Produktet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/-

diklormetan (1:19), for å gi tittelforbindelsen. δ_H (CD₃OD): 1,16-1,88 (4H, 3m), 3,04-3,19 (4H, m), 3,69-4,16 (3H, 2m), 5,31 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,29 (3H, m), 7,42 (1H, s), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 444,89 [M + H]⁺; RT = 3,27 min.

EKSEMPEL 297

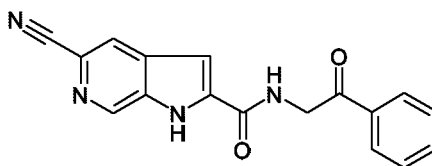
6-klor-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridin-2-karboksytsyre [1-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoetyl]amid



Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i **EKSEMPEL 295** fra 6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 116**) og 2-(S)-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-(3-(S)-hydroksypyrrolidin-1-yl)propan-1-on hydroklorid (**Fremstilling 103**). Det ubearbeidede produktet ble omkrystallisert fra etylacetat, for å gi tittelforbindelsen. δ_H (CD₃OD): 1,77-1,98 (2H, m), 3,08-3,88 (6H, 6m), 4,30, 4,42 (1H, 2m), 5,07, 5,09 (1H, 2m), 7,00 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,43 (1H, m), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 430,90 [M + H]⁺; RT = 3,29 min.

EKSEMPEL 298

5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (2-okso-2-fenyletyl)amid

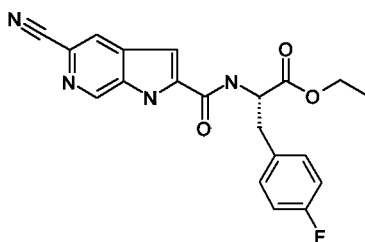


Til en løsning av 5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 62**, 0,035 g, 0,19 mmol) i THF (15 ml) under argon ble det tilsatt 2-aminoacetofenon hydroklorid (0,036 g, 0,21 mmol), N-metylmorfolin (25 μ M, 0,23 mmol) og DMTMM (0,072 g, 0,27 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet *in vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (50 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble videre ekstrahert med etylacetat (100 ml). Den samlede organiske ekstrakt ble vasket med 1N NaOH (40 ml), mettet natriumklorid (40 ml),

tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*. ubearbeidet materiale ble rensert ved kromatografi i heksan/etylacetat (1:2) og omkrystallisert fra metanol, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 304 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 4,37.

EKSEMPEL 299

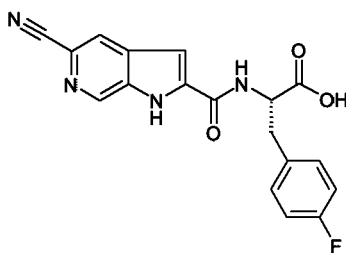
2-[(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(S)-(4-fluorfenyl)-propionsyre-etylester



Til en løsning av 2-amino-3-(S)-(4-fluorfenyl)propionsyre-etylester-hydroklorid (0,530 g, 2,14 mmol) i DMF (15 ml) ble det tilsatt DIPEA (1,3 ml, 7,49 mmol), HOBt (0,290 g, 2,14 mmol), 5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre (**Fremstilling 62**, 0,400 g, 2,14 mmol) og EDCI (0,492 g, 2,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vacuo* og residuet ble fordelt mellom vann (150 ml) og etylacetat (200 ml). Organisk fase ble separert og den vandige fasen ble videre ekstrahert med etylacetat (200 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaHCO_3 (75 ml), mettet natriumklorid (100 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$; RT = 4,79 min.

EKSEMPEL 300

2-[(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(S)-(4-fluorfenyl)propionsyre

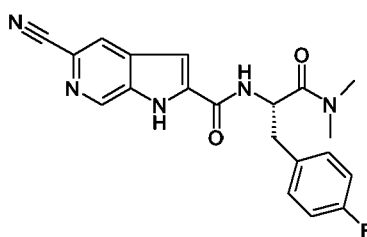


Til en løsning av 2-[(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(S)-(4-fluorfenyl)propionsyre-etylester (**EKSEMPEL 299**, 0,800 g, 2,1 mmol) i me-

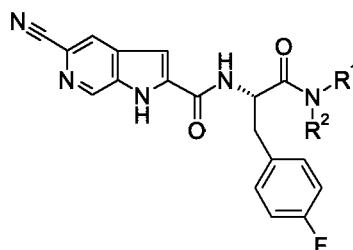
tanol/vann (2:1) ble det tilsatt 1N NaOH (4,2 ml, 4,2 mmol) og omrørt ved rt i 16 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert *in vakuum* for å fjerne metanol. Vann (150 ml) ble satt til residuet og vasket med etylacetat (2x 75 ml). Den vandige fasen ble avkjølt i et isbad og surgjort til pH 4 ved anvendelse av 2N HCl. Det dannede bunnfallet ble isolert og vasket med vann og eter, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 353 [$M + H$] $^+$; RT = 3,27 min.

EKSEMPEL 301

5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksytsyre [1-dimetylkarbamoyl-2-(S)-(4-fluorfenyl)etyl]amid



Til en løsning av N-dimetylamin-hydroklorid (0,006 g, 0,07 mmol) i DMF (6 ml) ble det tilsatt DIPEA (37 μ l, 0,21 mmol), HOBt (0,009 g, 0,07 mmol), 2-[(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(S)-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 300**, 0,025 g, 0,07 mmol) og EDCI (0,016 g, 0,084 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer deretter konsentrert *in vakuum* og residuet ble fordelt mellom vann (50 ml) og etylacetat (100 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble videre ekstrahert med etylacetat (100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med mettet $NaHCO_3$ (50 ml), mettet natriumklorid (75 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og konsentrert *in vakuum*, for å gi tittelforbindelsen. m/z (ES^+) = 380; RT = 3,45.

EKSEMPLER 302 – 307

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden ifølge **EKSEMPEL 301** fra 2-[(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karbonyl)amino]-3-(S)-(4-fluorfenyl)propionsyre (**EKSEMPEL 300**) og det passende amin.

Eksempel	Amin	m/z	RT (min)
302		422	3,36
303		422	3,32
304		420	3,92
305		422	3,44
306		420	3,72
307		449	3,26

In vitro GP aktivitet**Materialer**

α -D-Glukose-1-fosfat (dinatriumsalt), glykogen, D-glukose, malakitt grønn hydroklorid, ammoniummolybdat tetrahydrat, BSA, HEPES og kaninmuskel fosforylase a (P1261) ble anskaffet fra Sigma. Alle andre reagenser var av analytisk grad.

Metode

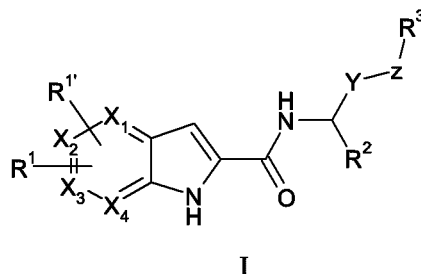
Glykogen-fosforylase forsøk in vitro:

En analyse av glykogen-fosforylase-aktivitet i den omvendte retningen ble utviklet basert på metoden beskrevet av Engers *et al.*, *Can. J. Biochem.*, **1970**, 48, 746-754]. Kaninmuskel glykogen-fosforylase a (Sigma) ble rekonstituert ved en lagerkonsentrasjon på 100 µg/ml i 25 mM Tris/HCl. pH ble målt i en 96-brønn plate i et sluttvolum på 100 µl inneholdende 50 mM Hepes pH 7,2, 7,5 mM glukose, 0,5 mM glukose-1-fosfat og 1 mg/ml glykogen. Etter inkubering ved 30°C i 30 min, ble det uorganiske fosfat frigitt fra glukose-1-fosfat målt ved tilsetning av 150 µl malakitt grønn/molybdatløsning fremstilt som følger: 5 ml 4,2% ammonium molybdat i 4N HCl, 15 ml 0,045% malakitt grønn, 50 µl Tween 20. Etter en 30 min inkubering ved rt, ble absorbansen målt ved 620 nm. For IC₅₀ bestemmelse, ble 10 µl av en seriefortynning av forbindelse (100 µM til 0,004 µM) i DMSO satt til hver reaksjon i duplikat med den ekvivalente konsentrasjon av DMSO satt til den kontroll uinhiberte reaksjonen. Dose-responskurver ble deretter oppnådd ved plotting av % inhibering versus log₁₀ av forbindelseskonsentrasjon. IC₅₀ er definert som konsentrasjonen av forbindelse som oppnår 50% inhibering under de beskrevne analysebetingelser.

Eksemplene har en IC₅₀ på < 1mM. For eksempel viste EKSEMPLENE 1-20, 22, 27 og 30-48 effektivitet ved å måle verdier av IC₅₀ i området 62,8-0,07 µM. Eksemplene 21, 23-26, 28 og 29 ga IC₅₀ 100µM eller høyere. Det er fordelaktig at de målte IC₅₀ er lavere enn 100 µM. Det er enda mer fordelaktig at IC₅₀ er lavere enn 50 µM. Det er enda mer fordelaktig at IC₅₀ er lavere enn 5 µM. Det er ytterligere mer fordelaktig at IC₅₀ er lavere enn 0,5 µM.

P a t e n t k r a v :

1. Forbindelse med formel (I):



eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

én av X_1 , X_2 , X_3 og X_4 må være N og de andre må være C;

R^1 og $R^{1'}$ er hver uavhengig, halogen, hydroksy, cyano, C_{0-4} alkyl,

C_{1-4} alkoksy, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl;

R^2 er C_{0-4} alkyl, $COOR^6$, COR^6 , C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl-, hydroksy C_{1-4} alkyl-, cykloalkyl C_{0-4} alkyl-, aryl C_{0-4} alkyl-, hetaryl C_{0-4} alkyl-, hvor hvilken som helst av aryl eller hetarylringene eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)-(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter;

Y er C_{0-2} alkyl eller $-CH(OH)-$;

Z er CH_2 , $-C(O)-$, $-O-$, $>N(C_{0-4}alkyl)$, $>N(C_{3-6}cykloalkyl)$ eller fraværende; men når Y er $-CH(OH)-$, må Z eller R^3 være bundet til Y gjennom en karbon-karbon binding;

R^3 er hydrogen, $-COOC_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $C_{1-4}alkyl$, aryl $C_{1-4}alkyltio-$, $-C_{0-4}alkylaryl$, $-C_{0-4}alkylhetaryl$, $-C_{0-4}alkylcykloalkyl$ eller $-C_{0-4}alkylheterocyklyl$, hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, $-C_{0-4}alkylNHC(O)-O(C_{1-4}alkyl)$, $-C_{0-4}alkylNR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $C_{1-4}alkoksyC_{0-4}alkyl-$, $-COOC_{0-4}alkyl$, $-C_{0-4}alkylNHC(O)R^9$, $-C_{0-4}alkylC(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}alkoksyC_{1-4}alkoksy$, hydroksy- $C_{0-4}alkyl-$, $-NH SO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenyl $C_{0-2}alkoksy$ eller fenyl $C_{0-2}alkyl$ substituerter, hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen kan eventuelt danne en okso ($=O$) substituent;

eller R^3 er $-NR^4(-C_{0-4}alkylR^5)$;

R^4 er $C_{0-3}alkyl$, $-C_{2-3}alkyl-NR^7R^8$, $C_{3-6}cykloalkyl$ eventuelt substituert med hydroksy $C_{0-4}alkyl$ – videre eventuelt substituert med hydroksy, $C_{1-2}alkoksyC_{2-4}alkyl$ – eller $C_{1-2}alkyl-S(O)_n-C_{2-3}alkyl$ –;

n er 0, 1 eller 2;

R^5 er hydrogen, hydroksy $C_{2-3}alkyl$ –, $C_{1-2}alkoksyC_{0-4}alkyl$ – eller aryl, hetaryl eller heterocyklyl;

hvor en heterocyklisk nitrogenholdig R^5 ring eventuelt er mono-substituert på ringnitrogenet med $C_{1-4}alkyl$, benzyl, benzoyl, $C_{1-4}alkyl-C(O)$ –, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $C_{1-4}alkoksykarbonyl$ eller aryl($C_{1-4}alkoksy$)karbonyl; og hvor R^5 ringene eventuelt er mono-substituert på et ringkarbon med halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl-C(O)$ –, $C_{1-4}alkyl-SO_2$ –, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoksy$, hydroksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy $C_{0-4}alkyl$ – eller $C_{0-4}alkylkarbamoyl$ –, forutsatt at intet kvaternisert nitrogen er inkludert; eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen eventuelt kan danne en okso ($=O$) substituent;

R^6 er $C_{1-4}alkyl$, aryl eller hetaryl;

R^7 og R^8 er uavhengig $C_{0-4}alkyl$, $C_{3-6}cykloalkyl$ eller $CO(C_{1-4}alkyl)$;

R^9 er $C_{1-4}alkyl$ eller $C_{3-6}cykloalkyl$;

R^{10} er $C_{0-4}alkyl$ eller $C_{3-6}cykloalkyl$;

R^{11} og R^{12} er uavhengig $C_{0-4}alkyl$ eller kan sammen med nitrogenet som de er bundet til danne en 4- til 6-leddet heterocyklisk gruppe; og

hvor det er ingen nitrogen-oksygen, nitrogen-nitrogen eller nitrogen-halogen bindinger i forbindelse av de tre komponentene $-Y-Z-R^3$ til hverandre;

og hvor

“cykloalkyl” og “karbocyklisk ring” betyr $C_{3-8}cykloalkyl$ grupper;

“aryl” betyr fenyl og naftyl;

“hetaryl” inkluderer 5- eller 6-leddede heteroarylringer inneholdende 1–4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen hvor oksygen og svovel ikke er nærmest hverandre valgt blant furyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl og triazinyl;

“hetaryl” inkluderer hetarylringer med kondenserte karbocykliske ringsystemer som er delvis eller fullstendig umettet, så som en benzenring, for å

danne en benzokondensert hetaryl valgt blant benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, benzofuran, kinolin, isokinolin og kinoksalin;

“heterocyklisk ring”, “heterocyklyl” og “heterocyklisk gruppe” er ekvivalente og inkluderer 4–10-leddede, f.eks. 4–8-leddede, mettede eller delvis mettede ringer inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen valgt blant azetidin, oksetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oksepan, oksocan, tietan, tiazolidin, oksazolidin, oksazetidin, pyrazolidin, isoksazolidin, isotiazolidin, tetrahydrotiofen, tetrahydrotiopyran, tiepan, tiocan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperidin, azepan, 1,4-diazapan, azocan, [1,3]dioksan, oksazolidin, piperazin, homopiperazin, morfolin, tiomorfolin og 1,2,3,6-tetrahydropyridin; eller oksiderte former av de svovelholdige ringene valgt blant tetrahydrotiofen-1-oksidi, tetrahydrotiofen-1,1-dioksid, tiomorfolin-1-oksidi, tiomorfolin-1,1-dioksid, tetrahydrotiopyran-1-oksidi, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksid, tiazolidin-1-oksidi og tiazolidin-1,1-dioksid; eller kondenserte ringsystemer og kan omfatte en karbocyklisk ring som er delvis eller fullstendig umettet valgt blant 3,4-dihydro-1,4-benzodioksin, tetrahydrokinolin og tetrahydroisokinolin.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_3 er N.
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_1 er N.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_2 er N.
5. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X_4 er N.
6. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 og $R^{1'}$ hver er uavhengig, halogen, cyano eller hydrogen.

7. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor én av R^1 og $R^{1'}$ er hydrogen og den andre er en 5-halogen eller 5-cyanogruppe.
8. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Y er C_{0-2} alkyl.
9. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav, hvor Z er $-C(O)-$.
10. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1, 2 eller 6 til 9 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

X_3 er N;
 Y er C_{0-2} alkyl; og
 Z er $-C(O)-$.
11. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Y er en direkte binding.
12. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er C_{0-4} alkyl eller aryl C_{0-4} alkyl-, hvor arylringen eventuelt er substituert med 1-2 uavhengige halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, $-SO_2C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(C_{0-4}alkyl)(C_{0-4}alkyl)$, hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter.
13. Forbindelse ifølge krav 12 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er benzyl eventuelt substituert med 1-2 halogensubstituentter.
14. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er $-C_{0-4}alkylheterocyklyl$ eventuelt substituert med 1-3 uavhengige halogen, cyano, $C_{1-4}alkyl$, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, $-C_{0-4}alkylNHC(O)O(C_{1-4}alkyl)$, $-C_{0-4}alkylNR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $C_{1-4}alkoksyC_{0-4}alkyl-$, $-COOC_{0-4}alkyl$, $-C_{0-4}alkylNHC(O)R^9$, $-C_{0-4}alkylC(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}-$

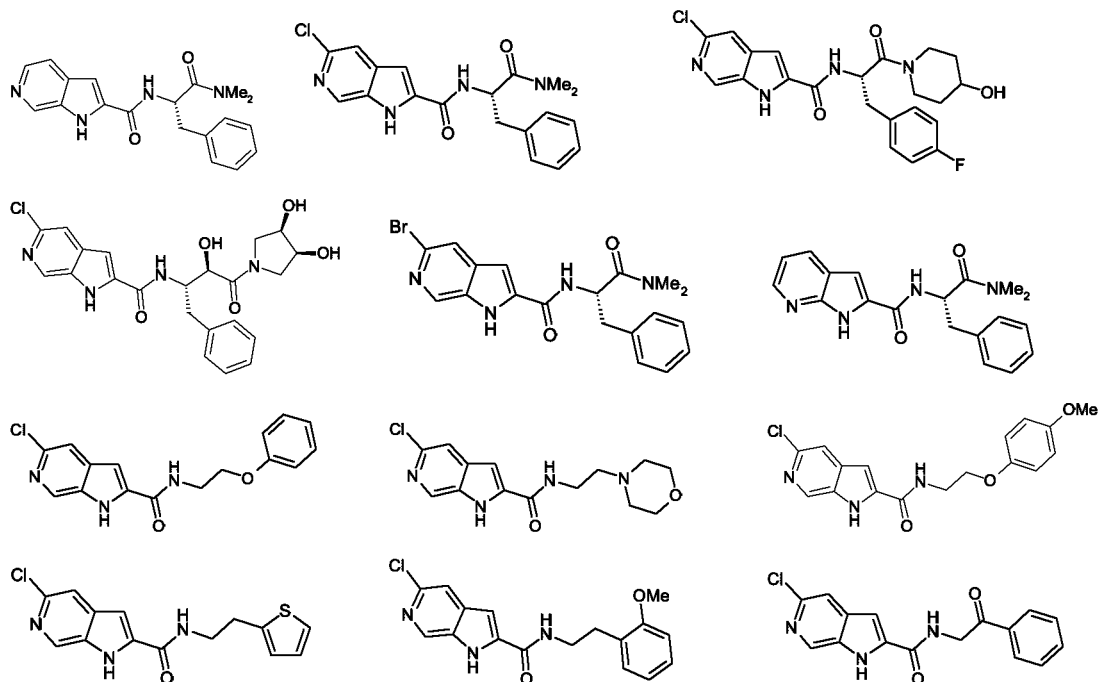
alkoksyC₁₋₄alkoksy, hydroksyC₀₋₄alkyl, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄alkyl), -SO₂NR¹¹R¹², 5- til 6-leddet heterocyklyl, fenyC₀₋₂alkoksy eller fenyC₀₋₂alkylsubstituerter, hvor feny eventuelt er substitueret med 1-2 uafhængige halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), -SO₂C₁₋₄alkyl, -SO₂N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), hydroksy, fluormetyl, difluormetyl eller trifluormetyl substituerter eller to bindinger på et ringkarbon i heterocyklylgruppen eventuelt kan danne en okso (=O) substituent; eller R³ er -NR⁴(-C₀₋₄alkylR⁵).

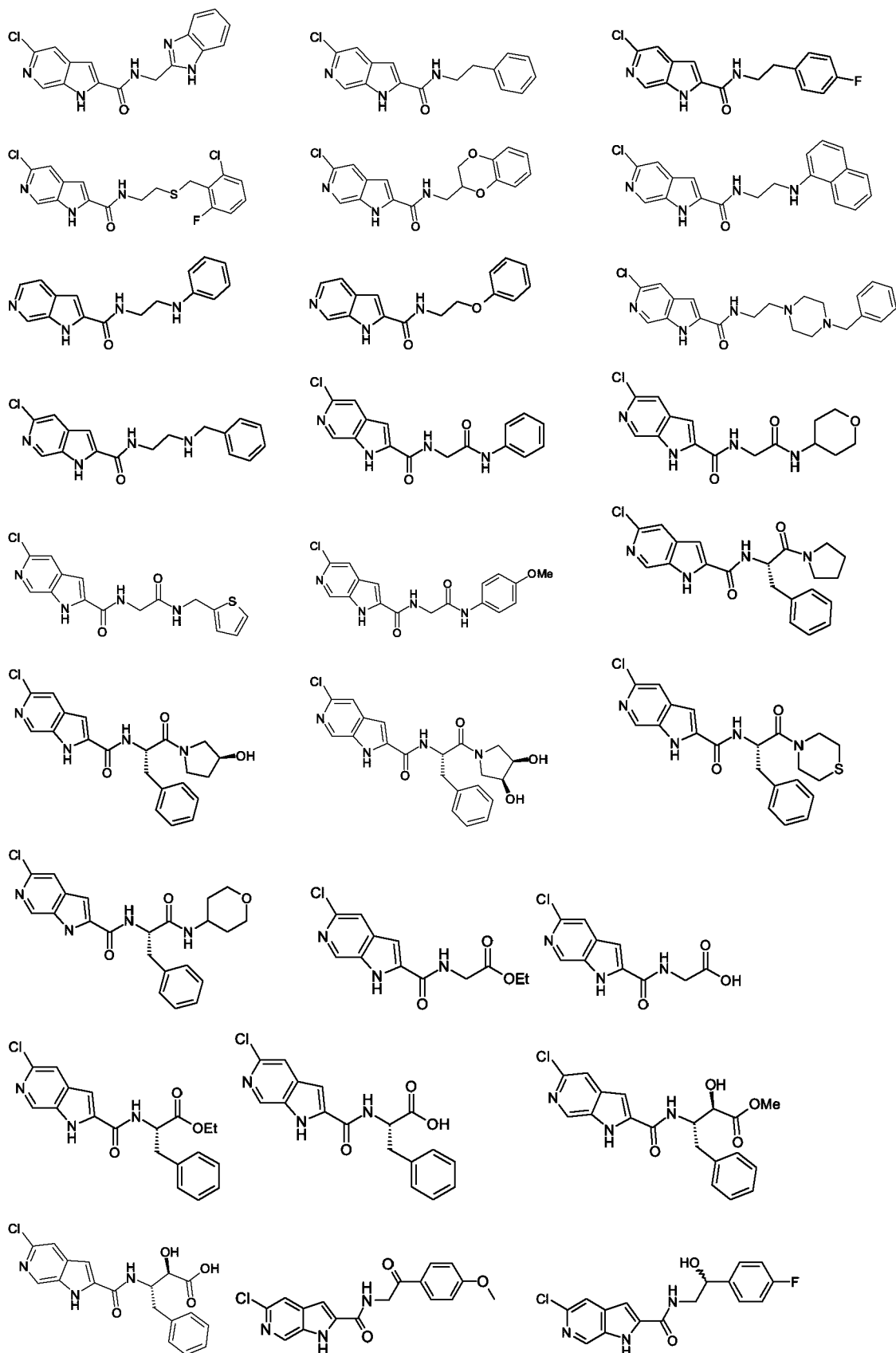
15. Forbindelse ifølge krav 14, hvor R³ er en eventuelt substitueret nitrogenholdig heterocyklylgruppe, bundet til Z via et ring-nitrogenatom; eller R³ er -NR⁴(-C₀₋₄alkylR⁵).

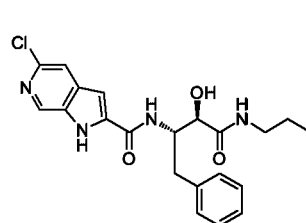
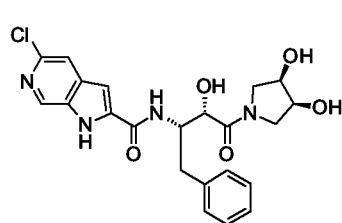
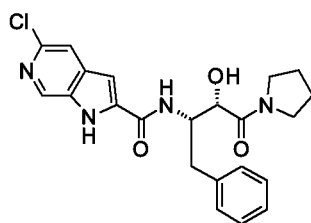
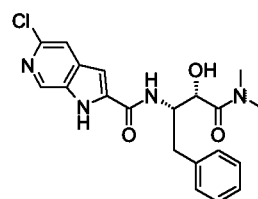
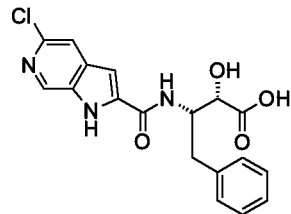
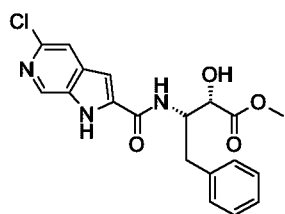
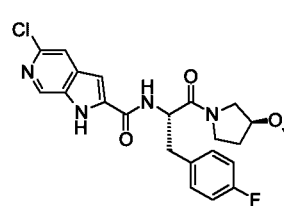
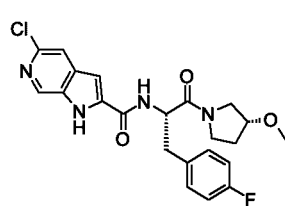
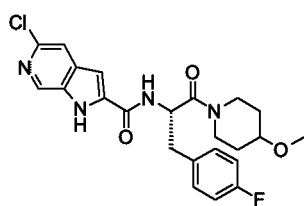
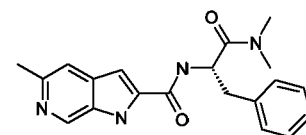
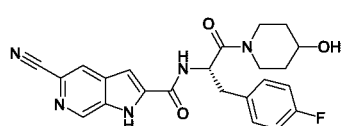
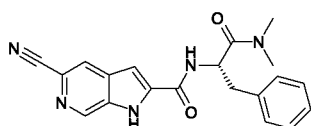
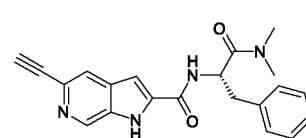
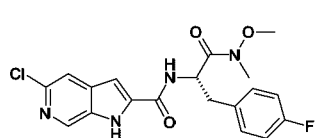
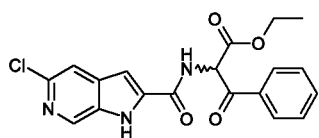
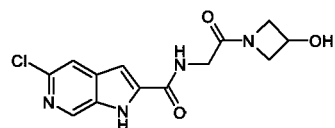
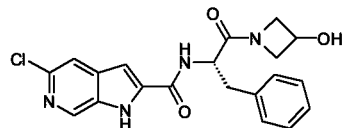
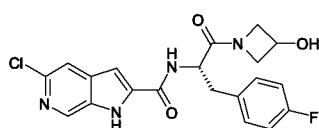
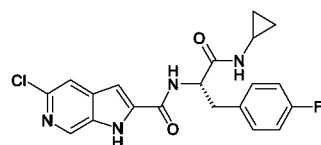
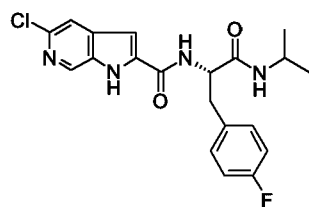
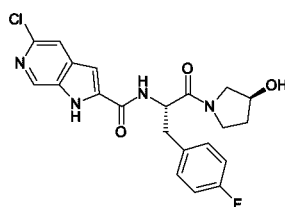
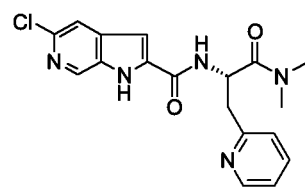
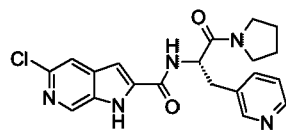
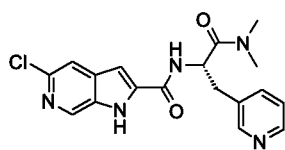
16. Forbindelse ifølge krav 15, hvor R³ er en eventuelt substitueret 4-8-leddet nitrogenholdig heterocyklylgruppe.

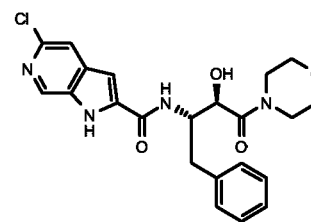
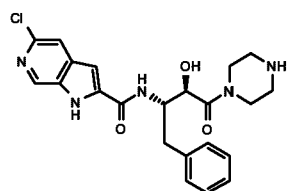
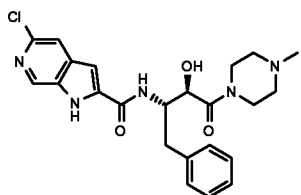
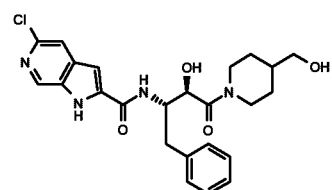
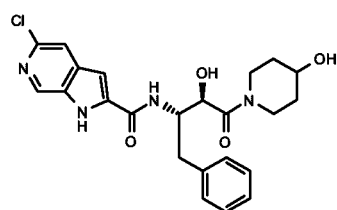
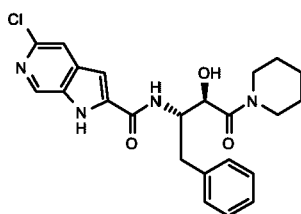
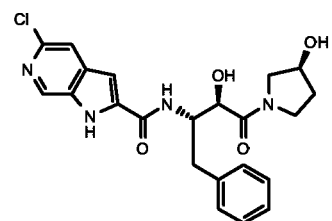
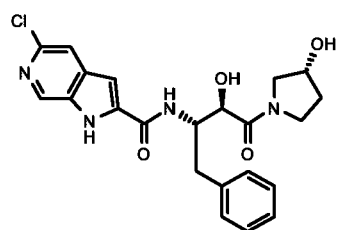
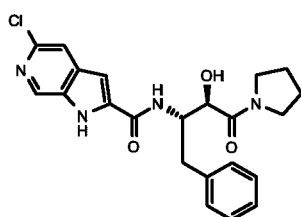
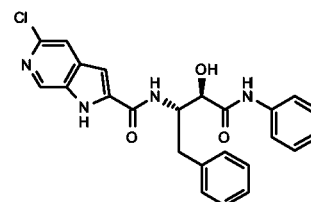
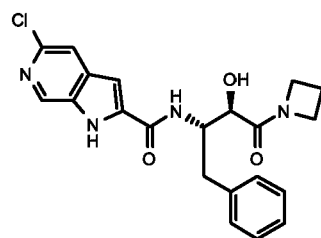
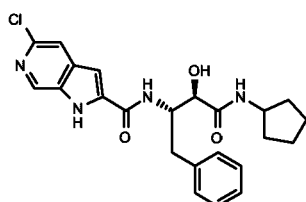
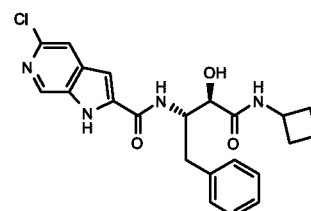
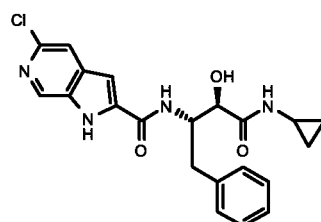
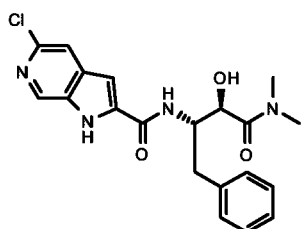
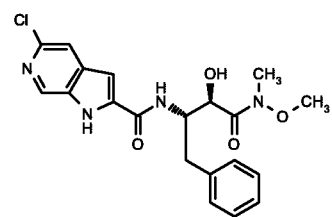
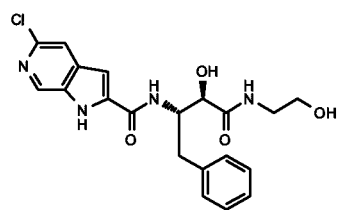
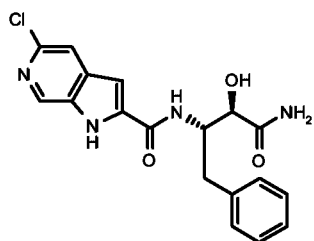
17. Forbindelse ifølge krav 16 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R³ er pyrrolidin-1-yl eller piperidin-1-yl eventuelt substitueret med hydroksy.

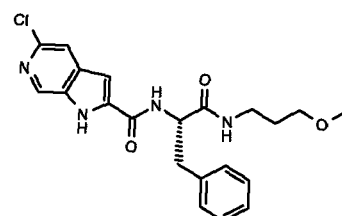
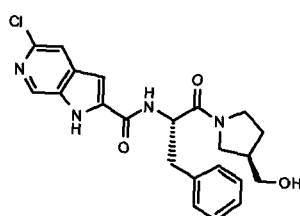
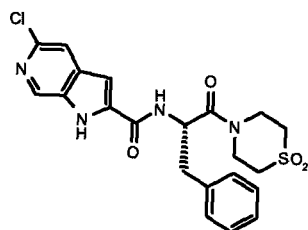
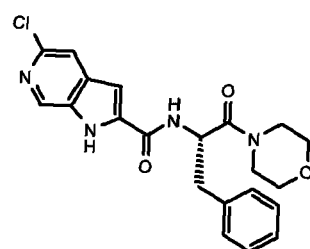
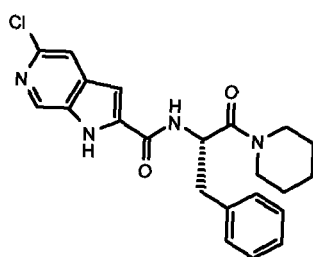
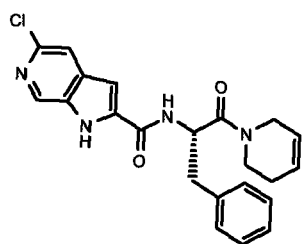
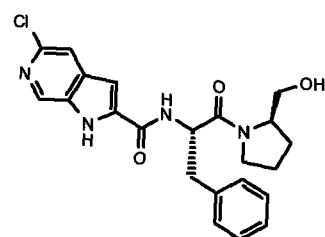
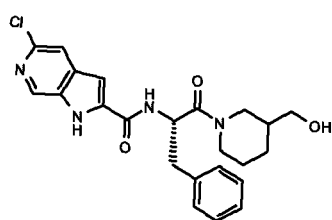
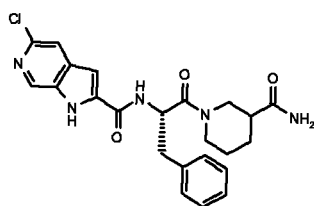
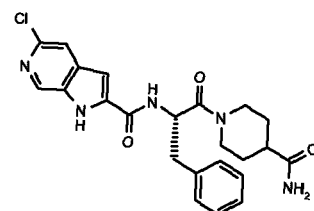
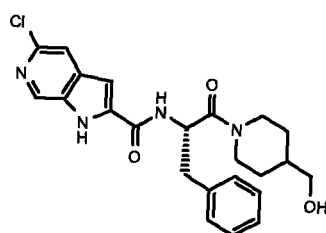
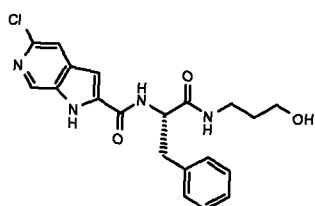
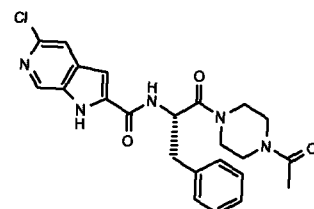
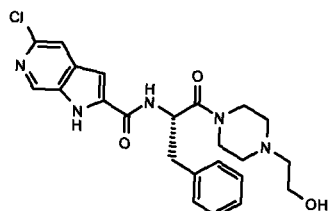
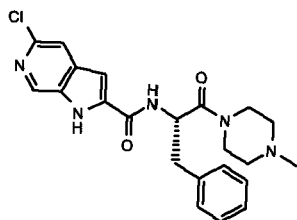
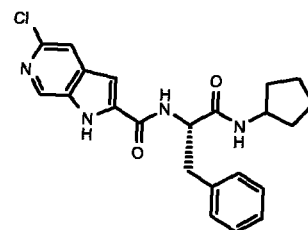
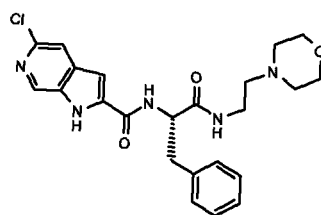
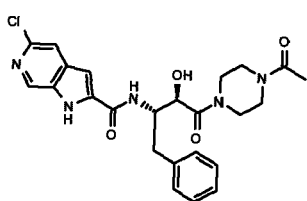
18. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra de følgende:

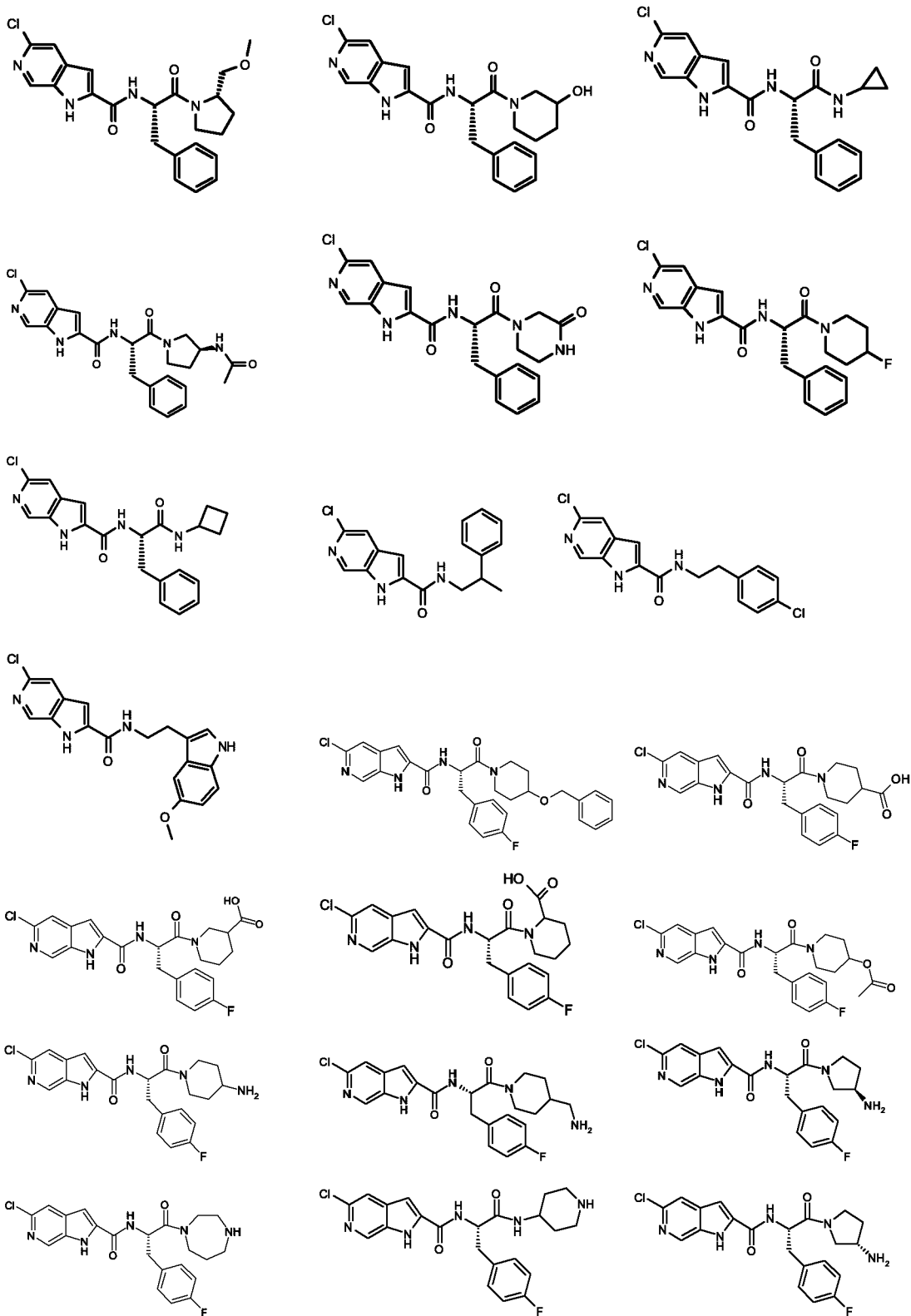


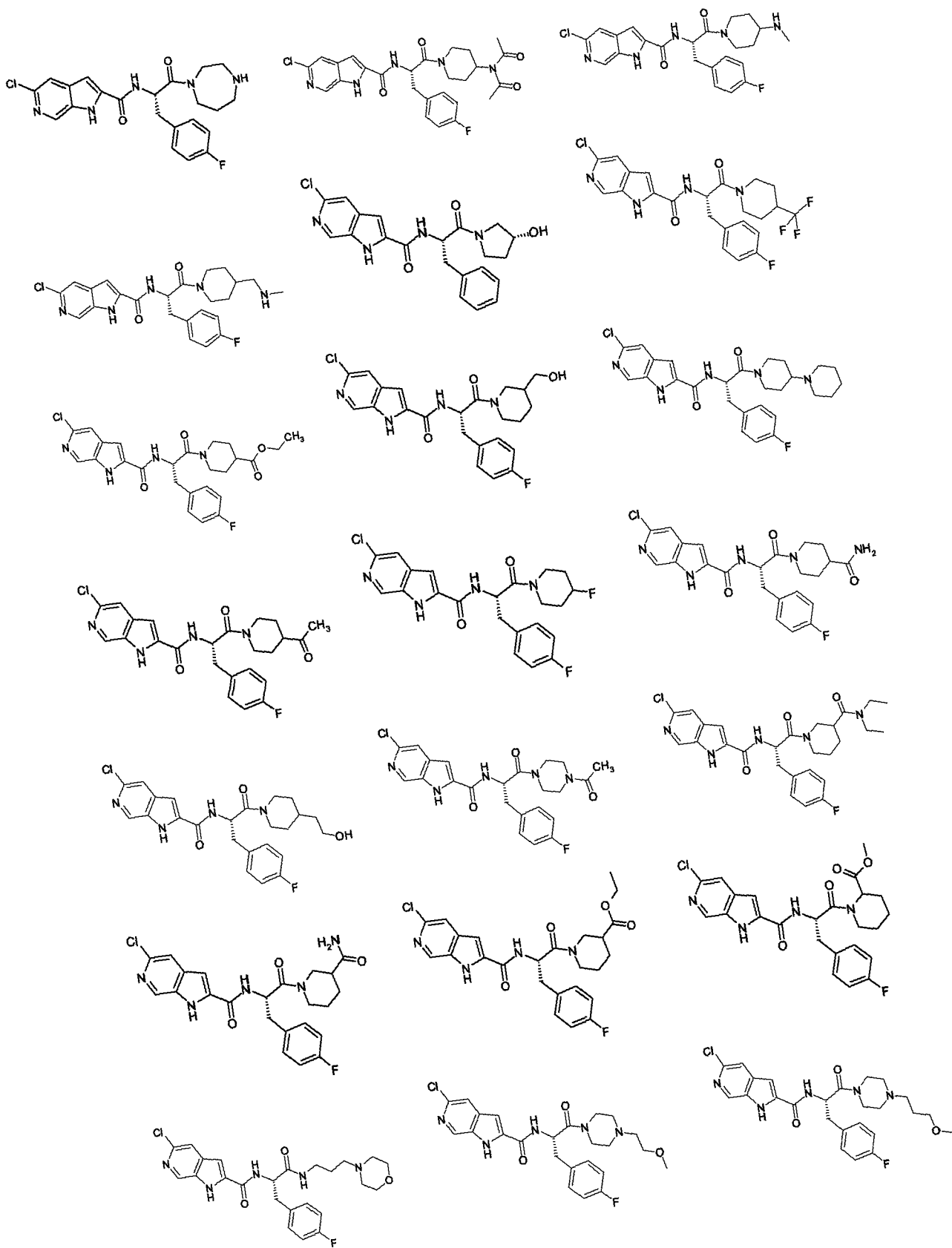




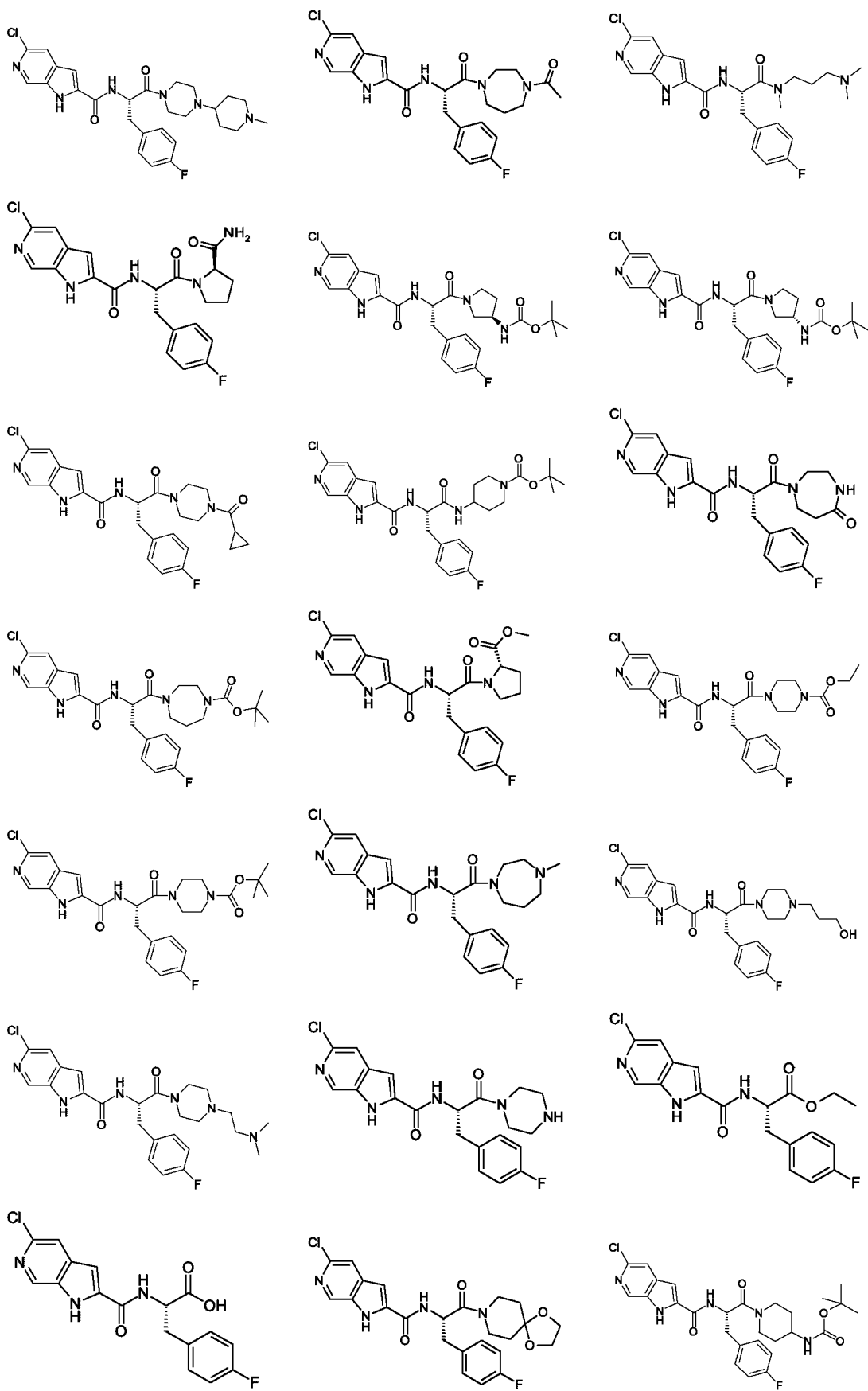


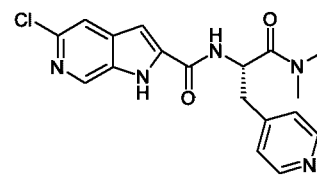
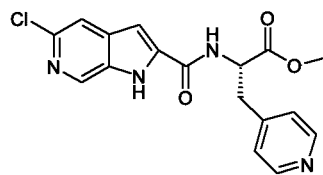
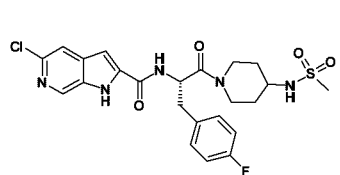
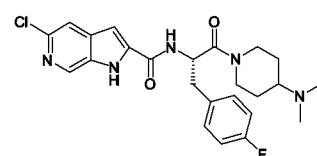
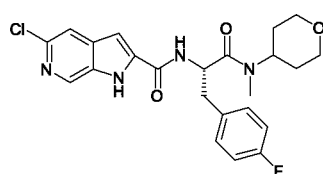
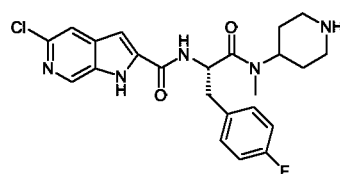
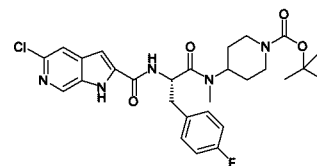
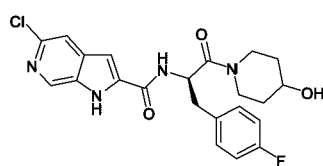
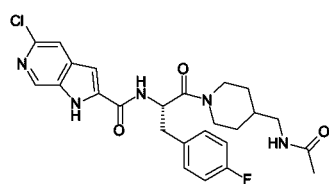
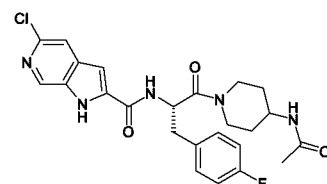
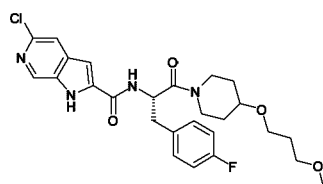
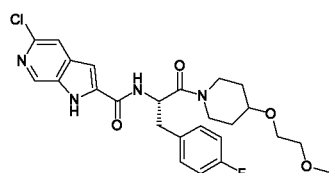
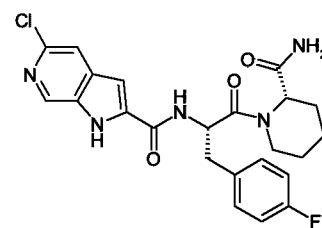
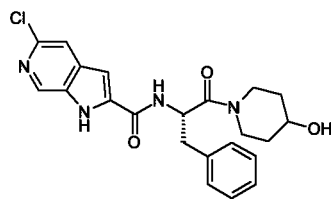
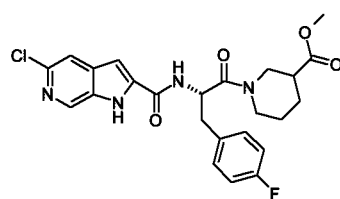
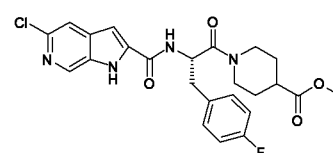
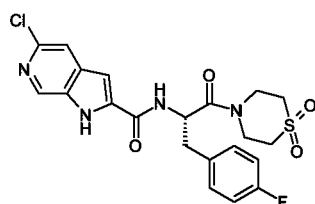
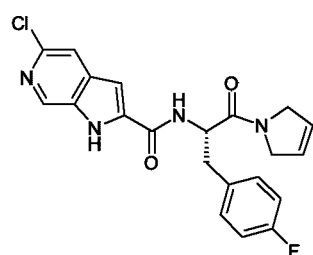
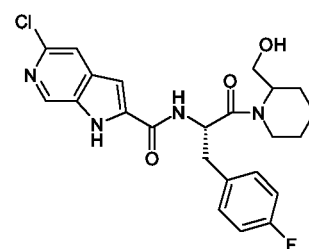
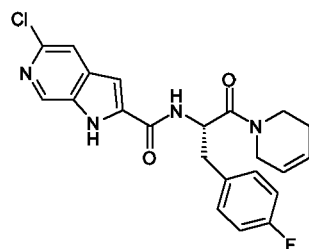
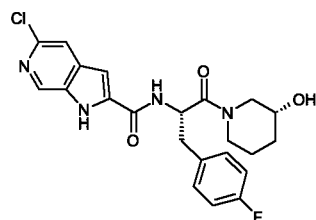
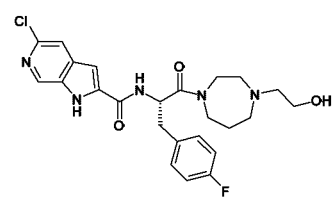
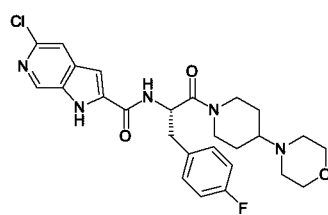
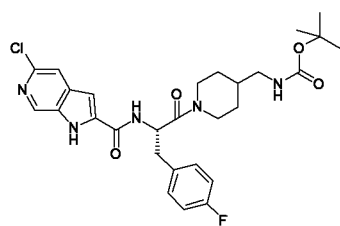


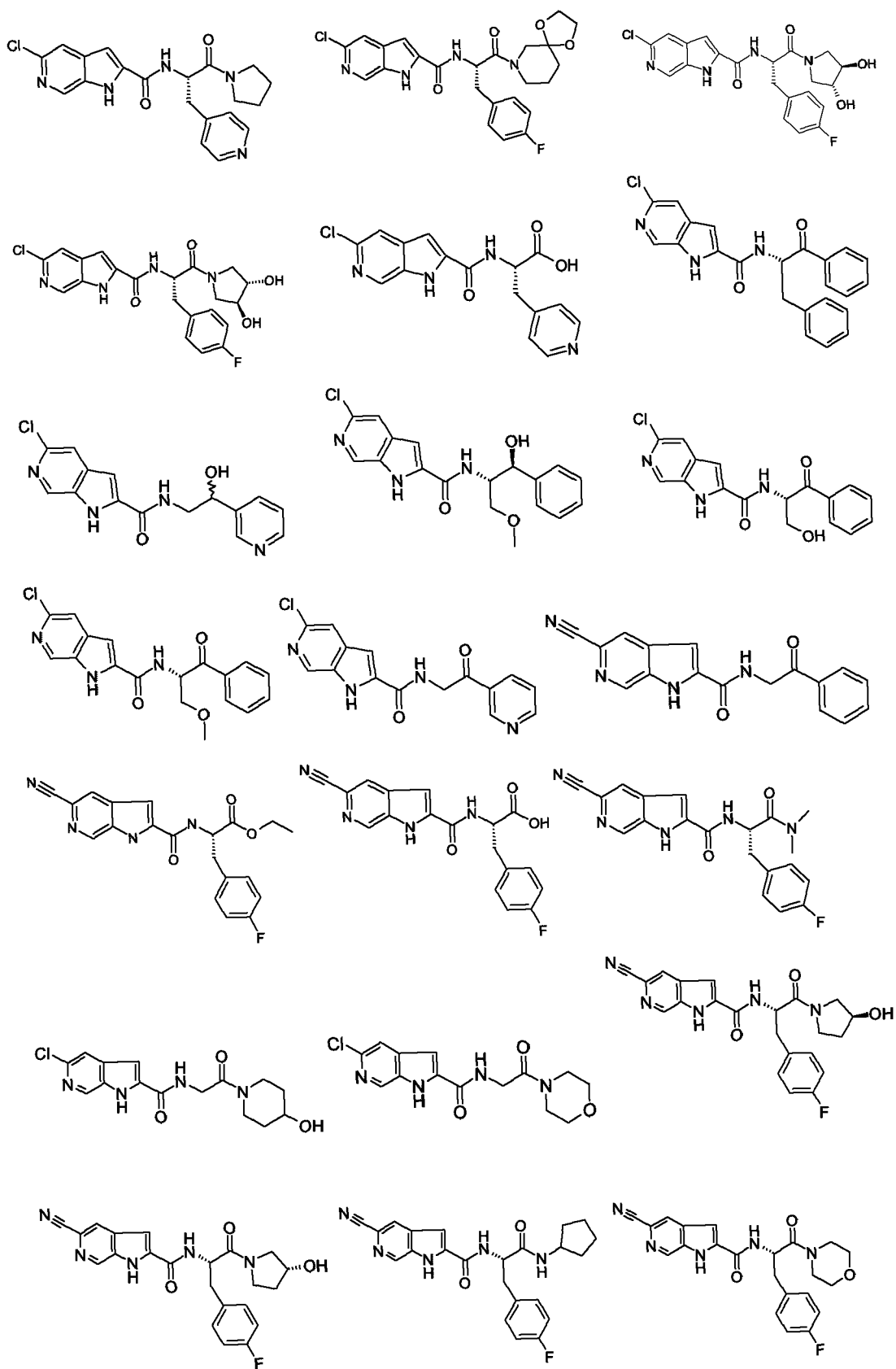


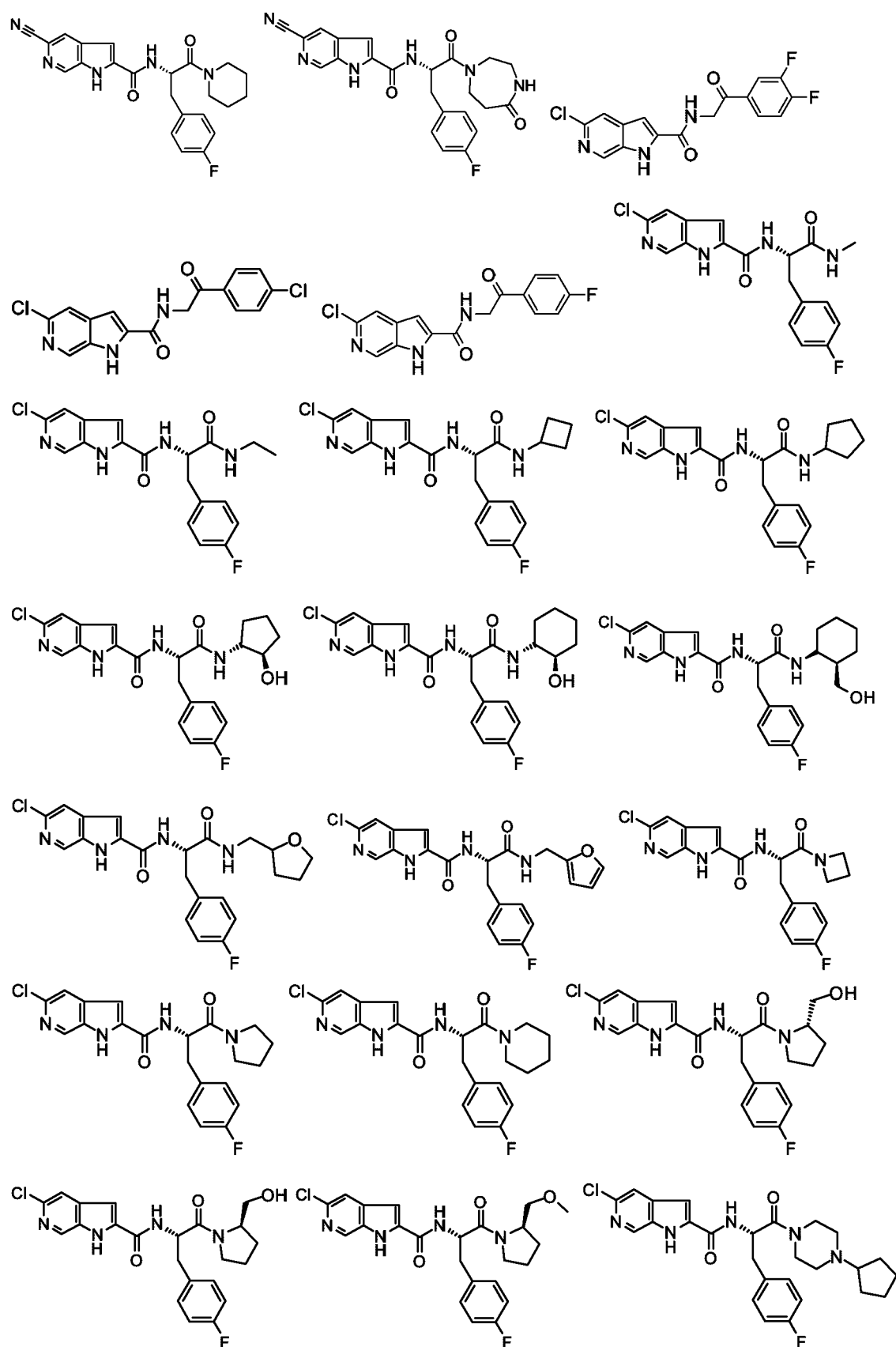


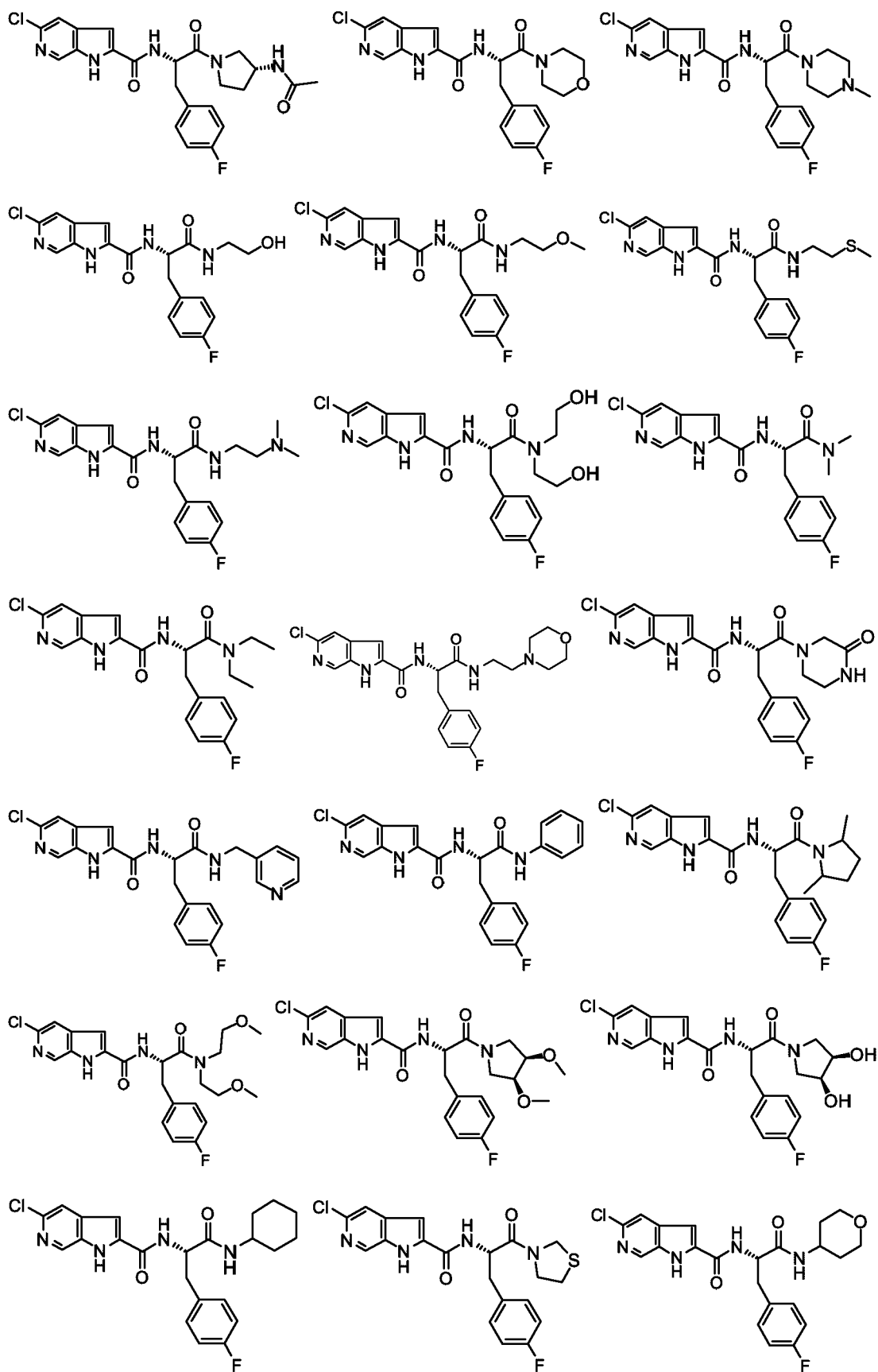
185

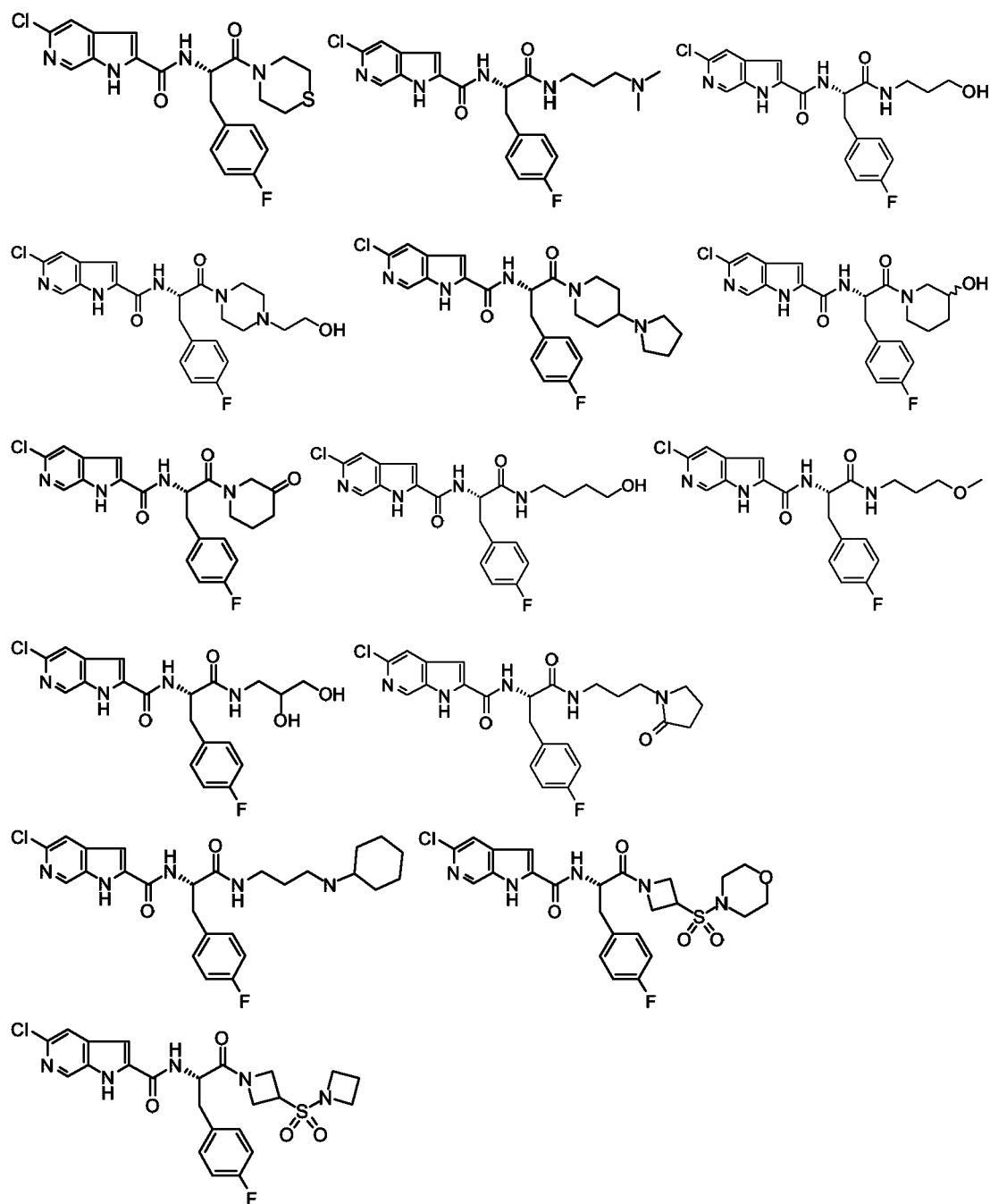






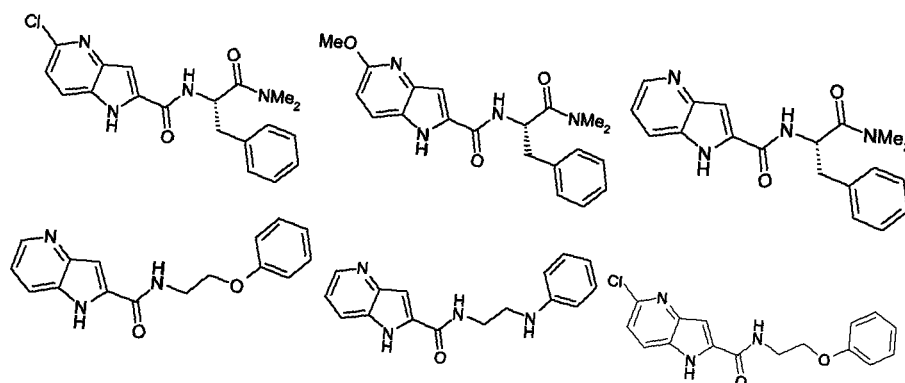






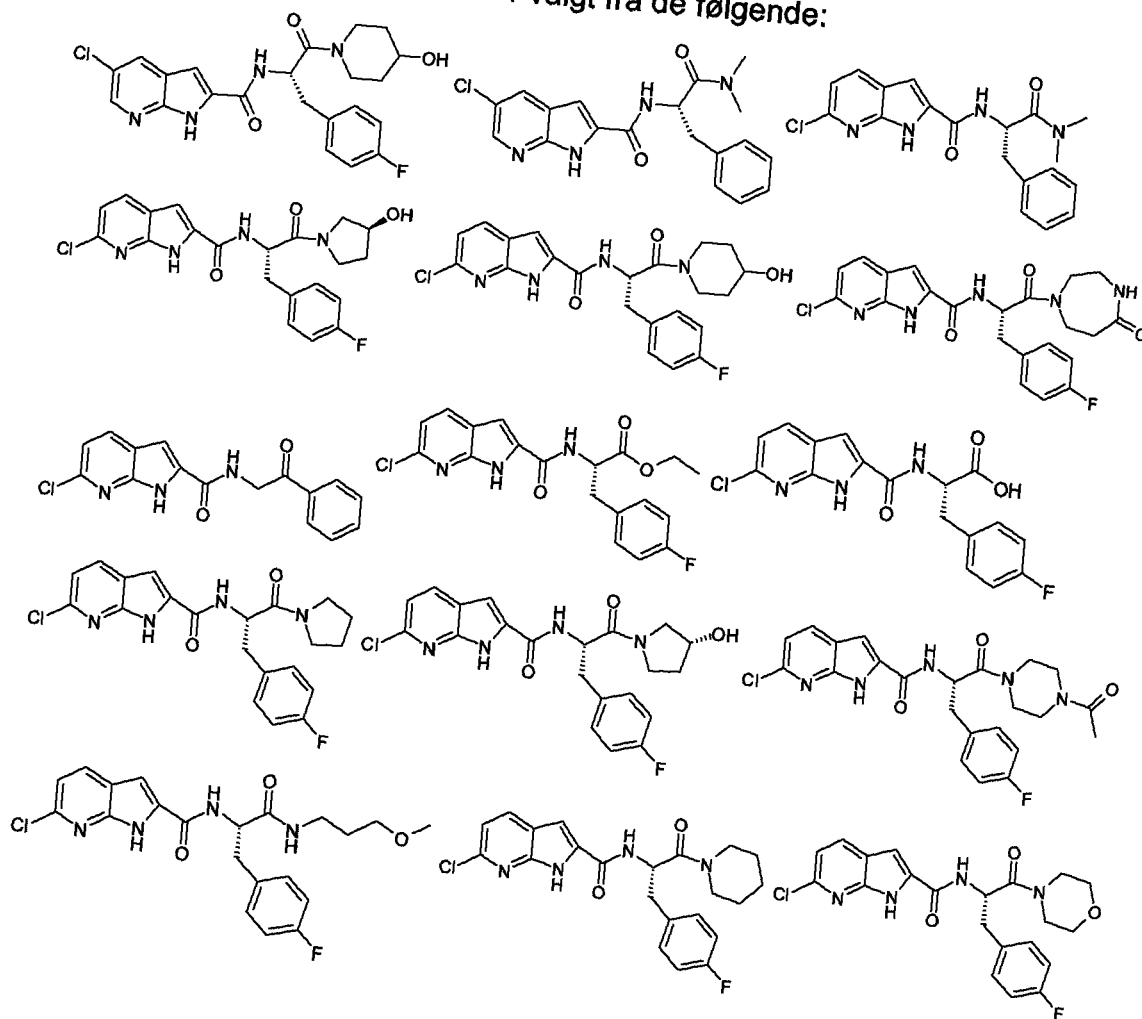
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra de følgende:



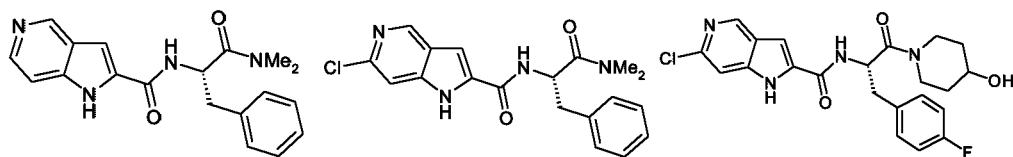
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

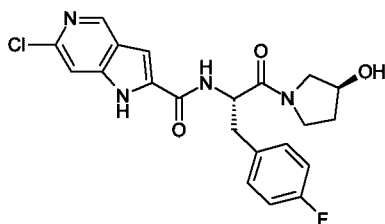
20. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra de følgende:





21. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra de følgende:





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

22. Preparat omfattende en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 21 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

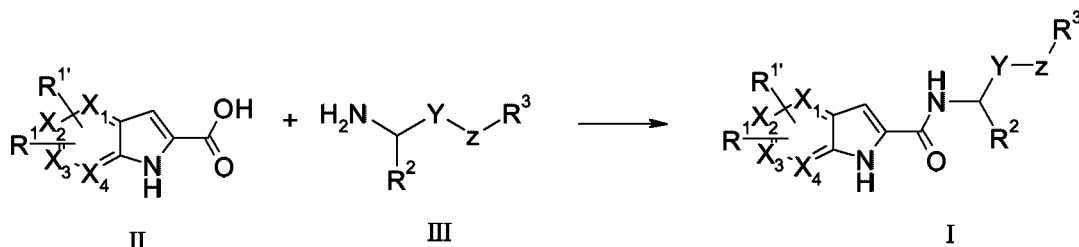
23. Preparat ifølge krav 22 inneholdende ytterligere aktive forbindelser for behandlingen av diabetes, så som insulin og insulinanaloger, sulfonyl urinstoffer og analoger, biguanider, α 2 agonister, fettsyre oksidasjonsinhibitorer, α -glukosidase inhibitorer, β -agonister, fosfodiesterase inhibitorer, lipidnedsettende midler, antiobesitetsmidler, amylinantagonister, lipoksygenase inhibitorer, somostatinanaloger, glukokinase aktivatorer, glukagonantagonister, insulinsignaliseringsagonister, PTP1B inhibitorer, glukoneogenese inhibitorer, antilypolitiske midler, GSK inhibitorer, galaninreseptoragonister, anorektiske midler, CCK reseptoragonister, leptin, CRF antagonister eller CRF bindingsproteiner; eller tyromimetiske forbindelser, aldosereduktase inhibitorer, glukokortikoid reseptorantagonister, NHE-1 inhibitorer eller sorbitoldehydrogenase inhibitorer.

24. Forbindelse eller preparat ifølge ethvert av de foregående krav som medikament.

25. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 21 eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for profylaktisk eller terapeutisk behandling av hyperglykemi eller diabetes, for forebygging av diabetes hos et menneske som viser pre-diabetisk hyperglykemi eller svekket glukosetoleranse, for profylaktisk eller terapeutisk behandling av hyperkolesterolemi, hyperinsulinisme, hyperlipidemi, aterosklerose eller myokardial iskemi eller for kardiobeskyttelse.

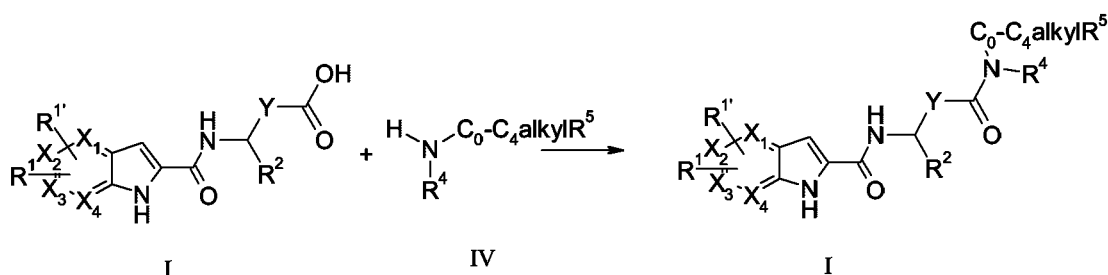
26. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, omfattende:

a)



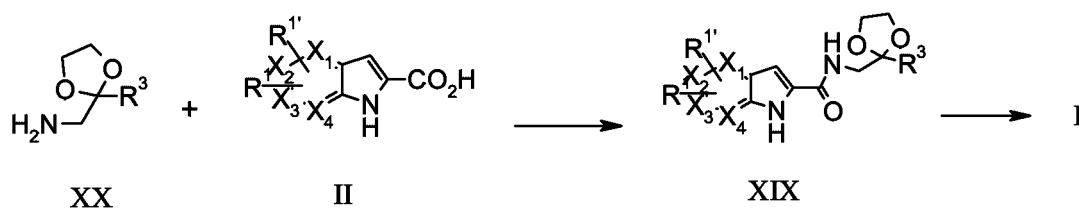
kobling av en pyrrolopyridin-2-karboksylsyre med formel (II) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav, med et amin med formel (III); eller

b)



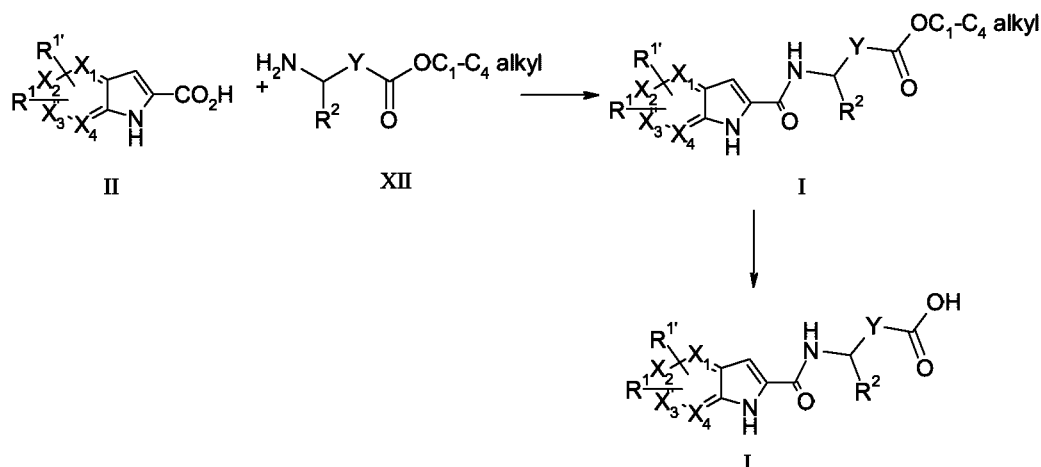
for forbindelser med formel (I) hvor Z er C=O og R³ er –NR⁴(–C₀₋₄alkylR⁵), kobling av en karboksylsyre med formel (I) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav, hvor Z er fraværende og R³ er –CO₂H, med et amin med formel (IV); eller

c)



for forbindelser med formel (III) hvor R^2 er H, Y er C_0 alkyl, Z er $-C(O)-$ og R^3 er $-C_0$ alkylaryl eller $-C_0$ alkylhetaryl kobling av en forbindelse med formel (XX) med en forbindelse med formel (II) under standard koblingsbetingelser, for å gi en forbindelse med formel (XIX), fulgt av fjerning av ketalgruppen i nærvær av syre; og

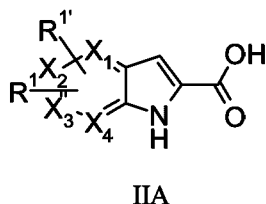
d)



for forbindelser med formel (I) hvor Z er C=O og R³ er C₁₋₄alkoksy, kobling av en forbindelse med formel (II) eller et beskyttet eller aktivert derivat derav og en forbindelse med formel (XII); eller

e) for forbindelser med formel (I) hvor Z er fraværende og R³ er –CO₂H, esterhydrolyse av forbindelser med formel (I) hvor Z er C=O og R³ er en C₁₋₄alkoksygruppe.

27. Forbindelse med formel (IIA):



eller en C₁₋₄alkylester eller beskyttet derivat derav, hvor:

én av X₁, X₂, X₃ og X₄ må være N og de andre må være C;

R¹ og R^{1'} er hver uavhengig, halogen, hydroksyl, cyano, C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etenyl eller etynyl eller fraværende;

forutsatt at når X₁, X₃ eller X₄ er N, så er R¹ og R^{1'} ikke begge hydrogen og forutsatt at forbindelsen ikke er:

6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre-etyler;

4-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre-etyler;

4-metoksy-1-(2-trimetylsilanyletoksymetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre-etyler;

5-etoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;

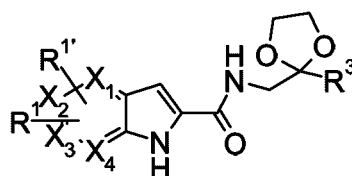
5-etoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre-etyler;

5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre-etylester; eller
6-cyano-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre-etylester.

28. Forbindelse ifølge krav 26 valgt fra:

5-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;
5-brom-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;
5-cyano-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;
5-metoksy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboksylsyre;
1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;
6-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;
6-cyano-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-karboksylsyre;
5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre;
6-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre; og
6-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karboksylsyre.
eller en C₁₋₄alkylester av hvilken som helst ene derav.

29. Forbindelse med formel (XIX):



XIX

hvor R¹, R^{1'}, X₁, X₂, X₃ og X₄ er som definert i krav 1 og R³ er
–C₀alkylaryl eller –C₀alkylhetaryl.

30. 4(S)-(4-fluorbenzyl)oksazolidin-2,5-dion.