



(12) **PATENT**

(11) **342175**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20091989	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.11.20 PCT/US2007/85289
(22)	Inng.dag	2009.05.22	(85)	Videreføringsdag	2009.05.22
(24)	Løpedag	2007.11.20	(30)	Prioritet	2006.11.22, US, 60/860,749
(41)	Alm.tilgj	2009.06.19			
(45)	Meddelt	2018.04.09			
(73)	Innehaver	Plexxikon Inc, 91 Bolivar Drive, Suite A, US-CA94710 BERKELEY, USA Dean R Artis, 50 Arlmont Drive, US-CA94707 KENSINGTON, USA Prabha N Ibrahim, 3380 Lubich Drive, US-CA94041 MOUNTAIN VIEW, USA Chao Zhang, 397 Springfield Plaza, US-CA94556 MORAGA, USA Guoxian Wu, 240 Ventura Avenue, US-CA94306 PALTO ALTO, USA Hongyao Zhu, 91 Bolivar Drive, US-CA94710 BERKELEY, USA Ryan Bremer, 476 Weldon Ave. Apt. 3, US-CA94610 OAKLAND, USA Marika Nespi, 564 San Luis Road, US-CA94707 BERKELEY, USA Jiazhong Zhang, 1469 Bellevue Avenue, Apt 211, US-CA94010 BURLINGAME, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Kjemiske forbindelser, preparater omfattende slike forbindelser, slike forbindelser og preparater for behandling av sykdom samt sett omfattende slike forbindelser			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2005/62795 A2, WO 2006/009755 A2, WO 2006/009797 A1, NO 20075992 A, WO 2007013896 A2			
(57)	Sammendrag				

Det tilveiebringes herved forbindelser som er aktive på reseptorprotein-tyrosinkinasene c-kit og/eller c-fms. Det tilveiebringes herved også preparater anvendelige for behandling av c-kit-medierte sykdommer eller lidelser og/eller c-fms-medierte sykdommer eller lidelser, og metoder for anvendelsen derav.

OPPFINNELSENS OMRÅDE.

Foreliggende oppfinnelse angår ligander for c-fms og c-kit, og metoder for anvendelse derav. Informasjonen gitt er utelukkende ment å bidra til leserens forståelse. Ikke noe av informasjonen gitt, og heller ikke referanser angitt, inn-
5 rømmes å være tidligere kjent teknikk for foreliggende oppfinnelse.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN.

c-fms og c-kit er begge type III transmembranreseptorprotein-tyrosinkinaser (RPTK'er) som regulerer nøkkel-signaltransduksjonskaskader som kontrollerer
10 cellulær vekst og proliferasjon. Begge reseptorer har lignende strukturelle trekk, omfattende fem ekstracellulære immunoglobulin- (IG) domener, ett enkelt transmembrandomene, og et splittet cytoplasmatiske kinasedomene adskilt med et kinase-insersjonssegment.

15 c-fms.

c-fms er et medlem av familien av gener opprinnelig isolert fra Susan McDonough-stammen av felint sarkom-vira. Det cellulære proto-onkogenet FMS (c-fms: cellulært felint McDonough-sarkom) koder for reseptoren for den makrofagkoloni-stimulerende faktor (M-CSF). c-fms er viktig for veksten og differensie-
20 ringen av monocytt-makrofag-linjen, og ved binding av M-CSF til det ekstracellulære domenet på c-fms dimeriserer og trans-autofosforilerer reseptoren cytoplasmatiske tyrosinrestiduer.

M-CSF, først beskrevet av Robinson og medarbeidere (Blood. 1969, 33:396-9), er et cytokin som kontrollerer produksjonen av, differensieringen av og
25 funksjonen til makrofager. M-CSF stimulerer differensieringen av progenitorceller til modne monocytter og forlenger overlevelsen til monocytter. Videre øker M-CSF cytotoxiskitet, superoksidproduksjon, fagocytose, kjemotaksi og sekundær cytokinproduksjon av ytterligere faktorer i monocytter og makrofager. Eksempler på slike ytterligere faktorer omfatter granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G-CSF),
30 interleukin-6 (IL-6) og interleukin-8 (IL-8). M-CSF stimulerer hematopoiese, fremmer differensiering og proliferasjon av osteoklast-progenitorceller, og har grunnleggende effekter på lipidmetabolisme. Videre er M-CSF viktig under graviditet. Fysiologisk blir store mengder av M-CSF produsert i placenta, og M-CSF er antatt å spille en essensiell rolle for trofoblastdifferensiering (Motoyoshi, Int J Hematol.

1998, 67:109-22). Det kan være at de forhøyede serumnivåene av M-CSF under tidlig graviditet tar del i de immunologiske mekanismene ansvarlig for opprettholdelse av graviditeten (Flanagan & Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

Beslektet med c-fms og c-kit, er to blodplate-avlede vekstfaktor-reseptorer, alfa (dvs. pdgfra) og beta (pdgfrb) (PDGF). Genet som koder for pdgfra er lokalisert på kromosom 4q11-q12, i samme område av kromosom 4 som onkogenet som koder for c-kit. Genene som koder for pdgfra og c-fms synes å ha utviklet seg fra et felles familiegen ved genduplisering, all den stund disse to genene er tandembundet på kromosom 5. De er orientert hode-til-hale med 5-prime-eksonet på c-fms-genet lokalisert bare 500 bp fra det siste 3-prime-eksonet på genet som koder for pdgfra. De fleste gastrointestinale stromale tumorer (GIST) har aktive-
rende mutasjoner i c-kit, og de fleste pasienter med GIST'er responderer godt på Gleevec, som hemmer c-kit. Heinrich et al. (Science 2003, 299:708-10) har vist at omtrent 35% av GIST'er som mangler c-kit-mutasjoner har intragen-aktiverings-
mutasjoner i genet som koder for pdgfra, og at tumorer som uttrykker c-kit eller pdgfra ikke kan skjelnes fra hverandre med hensyn til aktivering av nedstrøms
signaliserende intermediater og cytogenetiske endringer forbundet med tumorprogresjon. Således synes c-kit- og pdgfra-mutasjoner å være alternative og gjensidig ekskluderende onkogene mekanismer i GIST'er.

Likeledes peker observasjonen av at produksjon av M-CSF, den viktige makrofagvekstfaktoren, er øket i vev under inflammasjon, på en rolle for c-fms ved sykdommer, så som for eksempel inflammatoriske sykdommer. Mer spesielt kan modulering av aktiviteten til c-fms, fordi forhøyede nivåer av M-CSF er funnet under sykdomstilstanden, forbedre sykdom forbundet med økede nivåer av M-CSF.

c-kit.

Stamcellefaktor- (SCF) reseptor-c-kit spiller en viktig rolle i utviklingen av melanocytter og mastceller, kimceller og hematopoietiske celler. Stamcellefaktor (SCF) er et protein kodet for av S1-lokuset, og er også blitt betegnet "kit-ligand" (KL) og mastcellevekstfaktor (MGF), basert på de biologiske egenskapene anvendt til å identifisere den (redegjort for i Tsujimura, Pathol Int 1996, 46:933-938; Loveland, et al., J. Endocrinol 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., Clin Immunol

1997, 100:435-440; Broudy, Blood 1997, 90:1345-1364; Pignon, Dermatol Cell Ther 1997, 39:114-116; og Lyman, et al., Blood 1998, 91:1101-1134.). Her refererer forkortelsen SCF til den fysiologiske liganden for c-kit.

SCF blir syntetisert som et transmembranprotein med en molekylvekt på
 5 220 eller 248 Dalton, avhengig av alternativ spleising av mRNA'et for å kode for ekson 6. Det større proteinet kan spaltes proteolytisk for å danne et oppløselig, glykosylert protein som dimeriseres på ikke-kovalent måte. Både de oppløselige og membran-bundne formene av SCF kan binde seg til, og aktivere, c-kit. I huden, for eksempel, blir SCF overveiende uttrykt av fibroblaster, keratinocytter og
 10 endotelceller, hvilket modulerer aktiviteten til melanocytter og mastceller som uttrykker c-kit. I ben uttrykker stromale margceller SCF og regulerer hematopoiese av c-kit som uttrykker stamceller. I mave-tarm-kanalen uttrykker tarm-epitelceller SCF og påvirker de interstitielle cellene i Cajal- og intraepitel-lymfocytter. I testiklene uttrykker sertoli-celler og granulosa-celler SCF, hvilket
 15 regulerer spermatogenese ved interaksjon med c-kit på kimceller.

WO 2005/62795 A2 angår forbindelser som er aktive på Ret., så vel som metoder for anvendelse av slike forbindelser.

WO 2006/009755 A2 og WO 2006/009797 A1 angår forbindelser for modulering av Kit-aktivitet hvor forbindelsene har en azaindol kjernestruktur.

20

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende beskrivelse angår forbindelser aktive på c-fms, c-kit, eller både c-fms og c-kit. I henhold til ett aspekt av foreliggende beskrivelse, er det blitt oppdaget at ved behandling av sykdommer mottagelige for behandling med en
 25 effektiv mengde av en modulator av enten c-fms alene eller c-kit alene, kan effektiviteten av behandlingen økes hvis nevnte forbindelser er dobbelt-hemmere av både c-fms og c-kit. I et annet aspekt av foreliggende beskrivelse er forbindelser aktive på c-fms, c-kit, eller både c-fms og c-kit, også aktive på én eller flere av TrkA, TrkB og HGK.

30 Generelt beskrevet er forbindelser formel III, eller ytterligere forbindelser, som beskrevet i synteseeksemplene, så vel som metoder for anvendelse av slike forbindelser som beskrevet nedenfor.

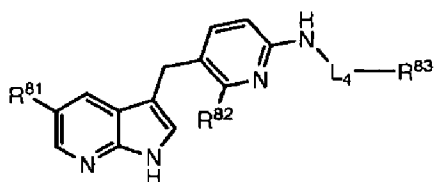
Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formel III hvor R⁸¹ er klor.

Foreliggende oppfinnelse angår videre preparater omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, det vil si en forbindelse med kjemisk struktur som formel III hvor R^{81} er klor.

Foreliggende oppfinnelse angår videre et sett omfattende preparatet over.

5 Foreliggende oppfinnelse angår videre anvendelse av en forbindelse eller preparat ifølge foreliggende oppfinnelse for behandling av et individ som lider av eller har økt risiko for en c-kit an/eller c-fms mediert sykdom eller tilstand, omfattende administrereing til individet en effektiv mengde av forbindelsen infølge foreliggende oppfinnelse.

10 Således tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser som har den kjemiske struktur med formel III,



eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav,

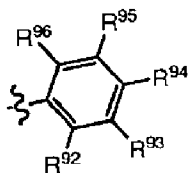
hvor:

15 L_4 er $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(R^{40})-$, $-C(O)-$ eller $-C(O)NH-$;

R^{81} er klor;

R^{82} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-3} alkyl, fluorsubstituert C_{2-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoksy og fluorsubstituert C_{1-3} alkoksy;

R^{83} er heterocykloalkyl, heteroaryl eller



20

hvor



indikerer bindingspunktet for R^{83} til L_4 med formel III, hvor heterocykloalkyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra grup-

pen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyl, cykloalkylamino, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ og -S(O)₂R⁴¹;

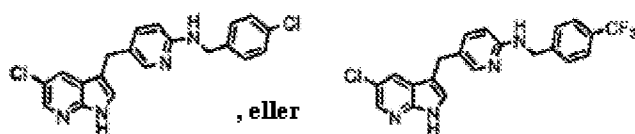
R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵ og R⁹⁶ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyl, cykloalkylamino, -NHS(O)₂R⁴¹, -NHC(O)R⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -OR⁴¹ og -S(O)₂R⁴¹;

R⁴⁰ er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl og fluor substituert C₁₋₆ alkyl;

R⁴¹ er for hver forekomst uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl, hvor C₁₋₆ alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av fluor, C₁₋₆ alkoksy, fluorsubstituert C₁₋₆ alkoksy, C₁₋₆ alkyltio, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyltio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl og hvor cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl som R⁴¹ eller som substituenten på C₁₋₆ alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halogen, C₁₋₆ alkyl, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyl og cykloalkylamino; og

R⁴² ved hver forekomst er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl, heterocykloalkyl og heteroaryl, hvor C₁₋₆ alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av fluor, C₁₋₆ alkoksy, fluorsubstituert C₁₋₆ alkoksy, C₁₋₆ alkyltio, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyltio, mono-alkylamino, di-alkylamino og cykloalkylamino og hvor heterocykloalkyl og heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, C₁₋₆ alkyl, fluorsubstituert C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoksy og fluorsubstituert C₁₋₆ alkoksy;

forutsatt at forbindelsen ikke er



Oppfinnelsen angår videre forbindelser omfattet av strukturen over som er:

(3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

Propan-1-sulfonsyre (3-{[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-metyl}-2,4-difluor-fenyl)-amid,

5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

(2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin,

10 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin,

15 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,5-difluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(5-fluor-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

20 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-difluormetoksy-benzyl)-amin, eller

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-[6-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyridin-3-ylmetyl]-amin; eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav.

25 Også omfattet av oppfinnelsen er forbindelser omfattet av strukturen over som er:

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

(3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin,

(2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin; eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav.

Spesielt omfattet av oppfinnelsen er følgende forbindelser:

(3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin,

(2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin og

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin.

Med referanse til forbindelser her, omfatter spesifikasjon av en forbindelse, eller gruppe av forbindelser, farmasøytisk akseptable salter av en slik forbindelse(r) og alle stereoisomerer, hvis ikke det motsatte er klart angitt.

5 I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser og preparater for anvendelse i metoder ved behandling av en c-kit-mediert sykdom eller lidelse hos et dyreinndivid (for eksempel et pattedyr, så som et menneske, andre primater, sportsdyr, dyr av kommersiell interesse, så som kveg, gårdsdyr, så som hester, eller kjæledyr, så som hunder og katter), for eksempel en sykdom eller lidelse
10 kjennetegnet ved unormal c-kit-aktivitet (for eksempel kinase-aktivitet). Oppfinnelsens anvendelser involverer administrering, til individet som lider av, eller har risiko for, en c-kit-mediert sykdom eller lidelse, av en effektiv mengde av en forbindelse med formel III, og alle under-utførelsesformer derav. Den c-kit-medierte sykdomen er valgt fra gruppen bestående av ondartede sykdommer, omfattende
15 mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer (GIST'er), glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet med nevrofibromatose, akutt myelocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi,
20 mastocytose, melanom, og mastcelletumorer hos hund, og inflammatoriske sykdommer, omfattende, astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning og hypereosinofili.

I et beslektet aspekt kan forbindelser med formel III, og alle under-utførelsesformer derav, anvendes ved fremstilling av et medikament for behandling av en c-kit-mediert sykdom eller lidelse valgt fra gruppen bestående av ondartede sykdommer, omfattende mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer (GIST'er), glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi
30 forbundet med nevrofibromatose, akutt myelocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, mastocytose, melanom, og mastcelletumorer hos hund, og inflammatoriske sykdommer, omfattende, men ikke begrenset til,

astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, inflammatorisk tarm-syndrom, transplantatavstøtning og hypereosinofili.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser og preparater for anvendelse i metoder ved behandling av en c-fms-mediert sykdom eller lidelse
5 hos et dyreindivid (for eksempel et pattedyr, så som et menneske, andre primater, sportsdyr, dyr av kommersiell interesse, så som kveg, gårdsdyr, så som hester, eller kjæledyr, så som hunder og katter), for eksempel en sykdom eller lidelse kjennetegnet ved unormal c-fms-aktivitet (for eksempel kinase-aktivitet). Oppfinnelsens anvendelser involverer administrering, til individet som lider av, eller har
10 risiko for, en c-fms-mediert sykdom eller lidelse, av en effektiv mengde av en forbindelse med formel III, og alle under-utførelsesformer derav. I én utførelsesform er den c-fms-medierte sykdom valgt fra gruppen bestående av immunlidelser, omfattende revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE) og transplan-
tataavstøtning; inflammatoriske sykdommer, omfattende osteoartritt, inflammatorisk
15 tarmsyndrom, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), emfysem, Kawasakis sykdom, hemofagocytært syndrom (makrofag-aktiverings-syndrom), multisentrisk retikulohistiocytose og aterosklerose; metabolske lidelser, omfattende type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, fedme og lipolyse; forstyrrelser i benstruktur, mineralisering og ben-
20 dannelselse og resorpsjon, omfattende osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, infeksjonsmediert osteolyse (for eksempel osteomyelitt), peri-prostetisk eller slitasje-débris-mediert osteolyse og metastase av kreft til ben; nyre- og genitourinær-sykdommer, omfattende endometriose, nefritt (for eksempel glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt), tubulær nekrose, diabetes-
25 forbundne nyrekomplikasjoner (for eksempel diabetisk nefropati) og nyrehypertrofi; lidelser i sentralnervesystemet, omfattende multippel sklerose, slag, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom; inflammatorisk og kronisk smerte, omfattende bensmerte; og kreft, omfattende, men ikke begrenset til, multippelt myelom, akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myeloid leukemi (KML), prostatakreft, brystkreft,
30 eggstokk-kreft, melanom, glioblastom multiforme, metastase av tumorer til andre vev, og andre kroniske myeloproliferative sykdommer, så som myelofibrose.

I et beslektet aspekt kan forbindelser med formel III, og alle under-utførelsesformer derav, anvendes ved fremstilling av et medikament for behand-

ling av en c-fms-mediert sykdom eller lidelse valgt fra gruppen bestående av immunlidelser, omfattende immunlidelser, omfattende revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE) og transplantatavstøtning; inflammatoriske sykdommer, omfattende osteoartritt, inflammatorisk tarmsyndrom, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), emfysem, Kawasaki sykdom, hemofagocytært syndrom (makrofag-aktiverings-syndrom), multisentrisk retikulohistiocytose og aterosklerose; metabolske lidelser, omfattende type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, fedme og lipolyse; forstyrrelser i benstruktur, mineralisering og bendannelse og resorpsjon, omfattende osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, infeksjonsmediert osteolyse (for eksempel osteomyelitt), peri-prostetisk eller slitasje-débris-mediert osteolyse og metastase av kreft til ben; nyre- og genitourinær-sykdommer, omfattende endometriose, nefritt (for eksempel glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt), tubulær nekrose, diabetes-forbundne nyrekomplikasjoner (for eksempel diabetisk nefropati) og nyrehypertrofi; lidelser i sentralnervesystemet, omfattende multippel sklerose, slag, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom; inflammatorisk og kronisk smerte, omfattende bensmerte; og kreft, omfattende multippelt myelom, akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myeloid leukemi (KML), prostatakreft, brystkreft, eggstokk-kreft, melanom, glioblastom multiforme, metastase av tumorer til andre vev, og andre kroniske myeloproliferative sykdommer, så som myelofibrose.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser og preparater for anvendelse i metoder ved behandling, hos et dyreindivid (for eksempel et pattedyr, så som et menneske, andre primater, sportsdyr, dyr av kommersiell interesse, så som kveg, gårdsdyr, så som hester, eller kjæledyr, så som hunder og katter), av en sykdom eller lidelse mediert av c-fms og c-kit, for eksempel en sykdom eller lidelse kjennetegnet ved unormal c-fms-aktivitet og c-kit-aktivitet (for eksempel kinase-aktivitet). Oppfinnelsens anvendelser involverer administrering, til individet som lider av, eller har risiko for, en sykdom eller lidelse mediert av c-fms og c-kit, av en effektiv mengde av en forbindelse med formel III, og alle underutførelsesformer derav. I én utførelsesform er lidelsen mediert av c-fms og c-kit valgt fra gruppen bestående av mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer, glioblastom, astrocytom, nevroblastom,

karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet med nevrofibromatose, akutt myeloid leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, multippelt myelom, mastocytose, melanom, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakreft, mastcelletumorer hos hund, metastase av kreft til ben eller andre vev, kroniske myeloproliferative sykdommer, så som myelofibrose, nyrehypertrofi, astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, osteoartritt, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning, systemisk lupus erythematosus, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, emfysem, Kawasakis sykdom, hemofagocytært syndrom (makrofag-aktiverings-syndrom), multisentrisk retikulohistiocytose, aterosklerose, type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, fedme, lipolyse, hypereosinofili, osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, infeksjonsmediert osteolyse (for eksempel osteomyelitt), peri-prostetisk eller slitasje-débris-mediert osteolyse, endometriose, glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt, tubulær nekrose, diabetisk nefropati, slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, inflammatorisk smerte, kronisk smerte og bensmerte.

I et beslektet aspekt kan forbindelser med formel III, og alle underutførelsesformer derav, anvendes ved fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom eller lidelse mediert av c-fms og c-kit, valgt fra gruppen bestående av mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer, glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet med nevrofibromatose, akutt myeloid leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, multippelt myelom, mastocytose, melanom, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakreft, mastcelletumorer hos hund, metastase av kreft til ben eller andre vev, kroniske myeloproliferative sykdommer, så som myelofibrose, nyrehypertrofi, astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, osteoartritt, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning, systemisk lupus erythematosus, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, emfysem, Kawasakis sykdom, hemofagocytært syndrom (makrofag-aktiverings-syndrom), multisentrisk retikulohistiocytose, aterosklerose, type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hypergly-

kemi, fedme, lipolyse, hypereosinofili, osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, infeksjonsmediert osteolyse (for eksempel osteomyelitt), peri-prostetisk eller slitasje-débris-mediert osteolyse, endometriose, glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt, tubulær nekrose, diabetisk nefropati, slag,
5 Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, inflammatorisk smerte, kronisk smerte og bensmerte.

I spesielle utførelsesformer har forbindelsen en IC_{50} på mindre enn 100 nM, mindre enn 50 nM, mindre enn 20 nM, mindre enn 10 nM eller mindre enn 5 nM, som bestemt i et generelt akseptert kinase-aktivitetsforsøk. I visse utførelsesfor-
10 mer er selektiviteten til forbindelsen slik at forbindelsen er minst 2 ganger, 5 ganger, 10 ganger eller 100 ganger mer aktiv på c-kit enn på Ret, PDGF, eller både Ret og PDGF. I visse utførelsesformer er selektiviteten til forbindelsen slik at forbindelsen er minst 2 ganger, 5 ganger, 10 ganger eller 100 ganger mer aktiv på c-kit enn på c-fms. I visse utførelsesformer er selektiviteten hos forbindelsen slik at
15 forbindelsen er minst 2 ganger, 5 ganger, 10 ganger eller 100 ganger mer aktiv på c-fms enn på c-kit. I visse utførelsesformer har forbindelsen i kombinasjon hvert par av ("each pairing of") aktivitet (for eksempel IC_{50}) og/eller selektivitet som spesifisert i dette avsnitt.

I spesielle utførelsesformer har forbindelsen en IC_{50} på mindre enn 100 nM, mindre enn 50 nM, mindre enn 20 nM, mindre enn 10 nM eller mindre enn 5 nM,
20 som bestemt i et generelt akseptert kinase-aktivitetsforsøk for c-kit-, c-fms-, eller både c-kit- og c-fms-kinase-aktivitet. I visse utførelsesformer er selektiviteten til forbindelsen slik at forbindelsen er minst 2 ganger, 5 ganger, 10 ganger eller 100 ganger mer aktiv på c-kit, c-fms, eller både c-kit og c-fms, enn på Ret, PDGF, eller
25 både Ret og PDGF.

I spesielle utførelsesformer har forbindelsen en IC_{50} på mindre enn 100 nM, mindre enn 50 nM, mindre enn 20 nM, mindre enn 10 nM, eller mindre enn 5 nM, som bestemt i et generelt akseptert kinase-aktivitetsforsøk for c-kit-, c-fms-, eller
30 både c-kit- og c-fms-kinase-aktivitet, og har videre en IC_{50} på mindre enn 100 nM, mindre enn 50 nM, mindre enn 20 nM, mindre enn 10 nM, eller mindre enn 5 nM, som bestemt i et generelt akseptert kinase-aktivitetsforsøk, for minst én av HGK-, TrkA- eller TrkB-kinase-aktivitet.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse angår preparater som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel III, og alle under-utførelsesformer derav, og minst én farmasøytisk akseptabel bærer, tilsetningsmiddel og/eller fortynningsmiddel, omfattende kombinasjoner av hvilke som helst to eller flere forbindelser med formel III. Preparatet kan videre omfatte én eller flere forskjellige farmakologisk aktive forbindelser, som kan omfatte én eller flere forbindelser med formel III.

I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse ved behandling av kreft, ved å administrere, til individet, en effektiv mengde av et preparat som innbefatter en forbindelse med formel III, i kombinasjon med én eller flere andre terapiformer eller medisinske prosedyrer som er effektive ved behandling av kreft. Andre terapiformer eller medisinske prosedyrer omfatter egnet anti-kreftbehandling (for eksempel medikamentbehandling, vaksinebehandling, genterapi, fotodynamisk terapi) eller medisinsk prosedyre (for eksempel kirurgi, strålebehandling, hypertermi-oppvarmning, benmarg- eller stamcelle-transplantasjon). I ett aspekt er de én eller flere egnede anti-kreftbehandlingsformene eller medisinske prosedyrene valgt fra behandling med et kjemoterapeutisk middel (for eksempel kjemoterapeutisk medikament), strålebehandling (for eksempel røntgen-, γ -stråling, eller elektron- proton-, nøytron- eller α -partikkelstråle), hypertermi-oppvarmning (for eksempel mikrobølge, ultralyd, radiofrekvensablasjon), vaksinebehandling (for eksempel AFP-hepatocellulært karsinom-vaksine, AFP adenovirus-vektor-vaksine, AG-858, allogene GM-CSF-sekresjons-brystkreftvaksine, dendrittcellepeptid-vaksiner), genterapi (for eksempel Ad5CMV-p53-vektor, adenovektor som koder for MDA7, adenovirus 5-tumornekrose-faktor-alfa), fotodynamisk terapi (for eksempel aminolevulinsyre, motexafin-lutetium), kirurgi og benmarg- og stamcelletransplantasjon.

I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse ved behandling av kreft, ved å administrere, til individet, en effektiv mengde av et preparat som innbefatter en forbindelse med formel III, i kombinasjon med ett eller flere egnede kjemoterapeutiske midler. I ett aspekt er de ett eller flere kjemoterapeutiske midlene valgt fra et alkyleringsmiddel, omfattende, men ikke begrenset til, adozelesin, altretamin, bizelesin, busulfan, karboplatin, carboquon, carmustin, klorambucil, cisplatin, cyklofosfamid, dacarbazin, estramustin, fotemustin, hepsulfam, ifosfamid, improsulfan, irofulven, lomustin, mekloretoamin, melfalan, oxaliplatin, piposulfan, semustin,

streptozocin, temozolomid, tiotepa og treosulfan; et antibiotikum, omfattende, men ikke begrenset til, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycin, mitoxantron, neocarzinostatin, pentostatin og plicamycin; en antimetabolitt, omfattende, men ikke begrenset til, azacitidin, capecitabin, cladribin, clofarabin, cytarabin, decitabin, floxuridin, fludarabin, 5-fluoruracil, ftorafur, gemcitabin, hydroksyurinstoff, merkaptopurin, metotrexat, nelarabin, pemetrexed, raltitrexed, tioguanin og trimetrexat; immunterapi, omfattende, men ikke begrenset til, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab og 90 Y ibritumomab-tiuxetan; et hormon eller en hormon-antagonist, omfattende, men ikke begrenset til, anastrozol, androgener, buserelin, diethylstilbestrol, exemestane, flutamid, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolid, magestrol, raloxifen, tamoxifen og toremifen; et taxan, omfattende, men ikke begrenset til, DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel og DHA-paclitaxel; et retinoid, omfattende, men ikke begrenset til, alitretinoin, bexaroten, fenretinid, isotretinoin og tretinoin; et alkaloid, omfattende, men ikke begrenset til, etoposid, homoharringtonin, teniposid, vinblastin, vincristin, vindesin og vinorelbin; et anti-angiogent middel, omfattende, men ikke begrenset til, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoksyestradiol, lenalidomid og thalidomid; en topoisomerasehemmer, omfattende, men ikke begrenset til, amsacrin, edotecarin, exatecan, irinotecan (også aktiv metabolitt SN-38 (7-etyl-10-hydroksy-camptothecin)), rubitecan, topotecan og 9-aminocamptothecin; en kinasehemmer, omfattende, men ikke begrenset til, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib-mesylat, lapatinib, sorafenib, sunitinib-malat, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroksystaurosporin) og vatalanib; en målsøkende signaltransduksjonshemmer, omfattende, men ikke begrenset til, bortezomib, geldanamycin og rapamycin; et biologisk respons-modifiseringsmiddel, omfattende, men ikke begrenset til, imiquimod, interferon- α og interleukin-2; og andre kjemoterapeutiske midler, omfattende, men ikke begrenset til, 3-AP (3-amino-2-karboksaldehyd-tiosemicarbazon), aminoglutetimid, asparaginase, bryostatin-1, cilengitid, E7389, ixabepilone, procarbazin, sulindac, temsirolimus, tipifarnib. Fortrinnsvis innebærer metoden for behandling av kreft administrering til individet av en effektiv mengde av et preparat med formel III i kombinasjon med et kjemoterapeutisk

middel valgt fra 5-fluoruracil, carboplatin, dacarbazin, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomid, vinblastin, bevacizumab, cetuximab eller erlotinib.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse ved behandling eller forebygging av en sykdom eller lidelse hos et pattedyr, ved å administrere, til
5 pattedyret, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel III eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse. Forbindelsen kan være alene eller en del av et preparat.

I et beslektet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen sett som omfatter et preparat, som beskrevet her. I spesielle utførelsesformer blir preparatet pakket, for eksempel i et medisinglass, flaske, kolbe, som videre kan være pakket i for eksempel
10 en boks, konvolutt eller pose; preparatet er godkjent av U.S. Food and Drug Administration eller lignende regulerende organ ("regulatory agency") for administrering til et pattedyr, for eksempel et menneske; preparatet er godkjent for administrering til et pattedyr, for eksempel et menneske, for en c-kit- og/eller c-fms-mediert sykdom eller lidelse; settet ifølge oppfinnelsen omfatter skrevne instruksjoner om
15 anvendelse og/eller annen indikasjon på at preparatet er egnet eller godkjent for administrering til et pattedyr, for eksempel et menneske, for en c-kit- og/eller c-fms-mediert sykdom eller lidelse; preparatet er pakket i enhetsdose eller enkelt-doseform, for eksempel enkeltdosepiller, kapsler eller lignende.

I et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse også anvendelse ved modulering av c-kit- eller c-fms-aktivitet, ved å bringe c-kit eller c-fms i kontakt med en effektiv mengde av en forbindelse med formel III, og alle under-
20 utførelsesformer derav, aktive på c-kit og/eller c-fms (så som forbindelser utviklet ved anvendelse av metoder beskrevet her). Forbindelsen tilveiebringes fortrinnsvis i et nivå tilstrekkelig til å modulere aktiviteten til c-kit eller c-fms med minst
25 10%, mer foretrukket minst 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, eller mer enn 90%. I mange utførelsesformer vil forbindelsen være i en konsentrasjon på ca. 1 μ M, 100 μ M eller 1 mM, eller i et område på 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 μ M, 100-500 μ M eller 500-1000 μ M. I spesielle utførelses-
30 former blir det å bringe i kontakt utført in vitro.

Ytterligere aspekter og utførelsesformer vil fremgå av den følgende, detaljerte beskrivelse og fra kravene.

DETALJERT BESKRIVELSE AV DE FORETRUKNE UTFØRELSESFORMER.

Som anvendt her, gjelder følgende definisjoner om ikke på annen måte definert i kravene:

“Halo” og “halogen” refererer til alle halogenatomer, dvs. klor (Cl), fluor (F),
5 brom (Br) eller jod (I).

“Hydroksyl” og “hydroksy” refererer til gruppen -OH.

“Tiol” angir gruppen -SH.

“Lavere alkyl”, alene eller i kombinasjon, betyr en alkan-avledet rest inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer (hvis ikke spesifikt definert), som omfatter et
10 lineært alkyl eller forgrenet alkyl. Den lineære eller forgrenede alkylgruppen er tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig punkt for å få en stabil forbindelse. I mange utførelsesformer er et lavere alkyl en lineær eller forgrenet alkylgruppe inneholdende fra 1-6, 1-4 eller 1-2 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl. “Eventuelt substituert lavere alkyl” betyr lavere alkyl som,
15 uavhengig, er substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2, 3, 4 eller 5, også 1, 2 eller 3, substituent, tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse. For eksempel betyr “fluorsubstituert lavere alkyl” en lavere alkylgruppe substituert med ett eller flere fluoratomer, så som perfluoralkyl, hvor det lavere alkyl fortrinnsvis er substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 fluoratomer, også 1, 2
20 eller 3 fluoratomer. Mens det vil forstås at substitusjoner er tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få stabil forbindelse, så er alkyl, når eventuelt substituert, en R-gruppe i en gruppe så som -OR, -NHR, -C(O)NHR, substitusjon av alkyl-R-gruppen er slik at substitusjon av alkyl-karbonet bundet til et hvilket som helst -O-, -S- eller -N- i gruppen (bortsett fra der -N- er et heteroaryl-ringatom)
25 utelukker substituent som ville resultere i at et hvilket som helst -O-, -S- eller -N- i substituenten (bortsett fra der -N- er et heteroaryl-ringatom) blir bundet til alkyl-karbonet bundet til et hvilken som helst -O-, -S- eller -N- i gruppen.

“Cykloalkyl” angir mettede eller umettede, ikke-aromatiske, monocykliske, bicykliske eller tricykliske karbon-ringsystemer med 3-10, også 3-8, mer foretrukket 3-6, ringelementer pr. ring, så som cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheksyl, adamantyl. Et “substituert cykloalkyl” er et cykloalkyl som, uavhengig, er substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2, 3, 4 eller 5, også 1, 2 eller 3, substituent, tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse.

“Heterocykloalkyl” angir en mettet eller umettet, ikke-aromatisk cykloalkylgruppe som har fra 5 til 10 atomer, hvor fra 1 til 3 karbonatomer i ringen er erstattet med heteroatomer O, S eller N, og er eventuelt kondensert med benzo eller heteroaryl med 5-6 ringelementer. Heterocykloalkyl er også ment å omfatte oksidert S eller N, så som sulfinyl, sulfonyl og N-oksid av et tertiært ring-nitrogen. Heterocykloalkyl er også ment å omfatte forbindelser hvor ett av ringkarbonene er oksosubstituert, dvs. at ringkarbonet er en karbonylgruppe, så som laktoner og laktamer. Bindingspunktet på heterocykloalkylringen er på et karbon- eller nitrogenatom, slik at en stabil ring er beholdt. Eksempler på heterocykloalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, morfolino, tetrahydrofuranyl, dihydropyridinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperazinyl, dihydrobenzofuryl og dihydroindolyl. Et "substituert heterocykloalkyl" er et heterocykloalkyl som, uavhengig, er substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2, 3, 4 eller 5, også 1, 2 eller 3, substituenten tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse.

“Aryl”, alene eller i kombinasjon, angir et monocyklisk eller bicyklisk ring-system inneholdende aromatiske hydrokarboner, så som fenyl eller naftyl, som eventuelt kan være kondensert med et cykloalkyl med fortrinnsvis 5-7, mer foretrukket 5-6, ringelementer. Et "substituert aryl" er et aryl som, uavhengig, er substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2, 3, 4 eller 5, også 1, 2 eller 3, substituenten tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse.

“Heteroaryl”, alene eller i kombinasjon, angir en monocyklisk aromatisk ringstruktur inneholdende 5 eller 6 ringatomer eller en bicyklisk aromatisk gruppe som har 8 til 10 atomer, inneholdende ett eller flere, fortrinnsvis 1-4, mer foretrukket 1-3, enda mer foretrukket 1-2, heteroatomer, uavhengig valgt fra gruppen bestående av O, S og N. Heteroaryl er også ment å omfatte oksidert S eller N, så som sulfinyl, sulfonyl og N-oksid av et tertiært ring-nitrogen. Et karbon- eller nitrogenatom er bindingspunktet for heteroaryl-ringstrukturen, slik at det gir en stabil forbindelse. Eksempler på heteroarylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, kinaoksaly, indoliziny, benzo[b]tienyl, kinazolinyl, purinyl, indolyl, kinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, oksazoly, tiazoly, tienyl, isoksazoly, oksatiadiazoly, isotiazoly, tetrazoly, imidazoly, triazinyl, furanyl, benzofuryl og indolyl. “Nitrogen-inneholdende heteroaryl” angir heteroaryl der eventuelle hetero-

atomer er N. Et "substituert heteroaryl" er et heteroaryl som, uavhengig, er substituert med én eller flere, fortrinnsvis 1, 2, 3, 4 eller 5, også 1, 2 eller 3, substituenten tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse.

"Lavere alkoksy" betyr gruppen $-OR^Z$, hvor R^Z er lavere alkyl. "Substituert lavere alkoksy" betyr lavere alkoksy hvor R^Z er lavere alkyl substituert med én eller flere substituenten som angitt her, tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse. Fortrinnsvis er substitusjon av lavere alkoksy med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, også 1, 2 eller 3 substituenten. For eksempel betyr "fluorsubstituert lavere alkoksy" lavere alkoksy hvor det lavere alkyl er substituert med ett eller flere fluoratomer, hvor det lavere alkoksy fortrinnsvis er substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 fluoratomer, også 1, 2 eller 3 fluoratomer. Mens det vil forstås at substitusjoner på alkoksy er tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse, er substitusjon av alkoksy slik at $-O-$, $-S-$ eller $-N-$ (bortsett fra der N er et heteroaryl-ringatom) ikke er bundet til alkyl-karbonet bundet til $-O-$ i alkoksy. Videre, der alkoksy er beskrevet som en substituent av en annen gruppe, er alkoksy-oksygenet ikke bundet til et karbonatom som er bundet til et $-O-$, $-S-$ eller $-N-$ i den andre gruppen (bortsett fra der N er et heteroaryl-ringatom), eller til et alken- eller alkyn-karbon i den andre gruppen.

"Lavere alkyltio" betyr gruppen $-SR^{aa}$, hvor R^{aa} er lavere alkyl. "Substituert lavere alkyltio" betyr lavere alkyltio hvor R^{aa} er lavere alkyl substituert med én eller flere substituenten som angitt her, tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse. Fortrinnsvis er substitusjon av lavere alkyltio med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, også 1, 2 eller 3 substituenten. For eksempel betyr "fluorsubstituert lavere alkyltio" lavere alkyltio hvor det lavere alkyl er substituert med ett eller flere fluoratomer, hvor fortrinnsvis det lavere alkyltio er substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 fluoratomer, også 1, 2 eller 3 fluoratomer. Mens det vil forstås at substitusjoner på alkyltio er tilknyttet på et hvilket som helst tilgjengelig atom og gir en stabil forbindelse, er substitusjon av alkyltio slik at $-O-$, $-S-$ eller $-N-$ (bortsett fra der N er et heteroaryl-ringatom) ikke er bundet til alkyl-karbonet bundet til $-S-$ i alkyltio. Videre, der alkyltio er beskrevet som en substituent av en annen gruppe, er alkyltio-svovelet ikke bundet til et karbonatom som er bundet til et $-O-$, $-S-$ eller $-N-$ i den andre gruppen (bortsett fra der N er et heteroaryl-ringatom), eller til et alken- eller alkyn-karbon i den andre gruppen.

“Monoalkylamino” betyr gruppen -NHR^{bb} , hvor R^{bb} er lavere alkyl. “Dialkylamino” betyr gruppen $\text{-NR}^{\text{bb}}\text{R}^{\text{cc}}$, hvor R^{bb} og R^{cc} , uavhengig, er lavere alkyl. “Cykloalkylamino” betyr gruppen $\text{-NR}^{\text{dd}}\text{R}^{\text{ee}}$, hvor R^{dd} og R^{ee} går sammen med nitrogenet og danner et 5-7-leddet heterocykloalkyl, hvor heterocykloalkyl kan inneholde et ytterligere heteroatom i ringen, så som -O-, -N- eller -S-, og kan også være ytterligere substituert med lavere alkyl. Eksempler på 5-7-leddet heterocykloalkyl omfatter, men er ikke begrenset til, piperidin, piperazin, 4-metylpi-
 5 perazin, morfolin og tiomorfolin. Mens det vil forstås at når monoalkylamino, dialkylamino eller cykloalkylamino er substituenten på andre grupper som er tilknyttet på et hvilket
 10 som helst tilgjengelig atom for å få en stabil forbindelse, er nitrogenet i monoalkylamino, dialkylamino eller cykloalkylamino som substituenten ikke bundet til et karbonatom som er bundet til et -O-, -S- eller -N- i den andre gruppen.

Som anvendt her, angir betegnelsen c-kit-mediert sykdom eller lidelse en sykdom eller lidelse hvor den biologiske funksjonen til c-kit påvirker utviklingen og/eller forløpet av sykdommen eller lidelsen, og/eller hvor modulering av c-kit endrer utvikling, forløp og/eller symptomer. For eksempel gir mutasjoner i c-kit-
 15 genet, så som W42-, Wv- og W41-mutasjonene rapportert om av Herbst et al al (J. Biol. Chem., 1992, 267: 13210-13216) henholdsvis alvorlige, middels og milde fenotypiske karakteristika. Disse mutasjoner svekker den iboende tyrosinkinase-
 20 aktiviteten til reseptoren i forskjellig grad, og er modeller av effekten av modulering av c-kit-aktivitet. En c-kit-mediert sykdom eller lidelse omfatter en sykdom eller lidelse der c-kit-hemning gir en terapeutisk fordel, for eksempel der behandling med c-kit-hemmere, omfattende forbindelser beskrevet her, gir en terapeutisk
 fordel til individet som lider av, eller har risiko for, sykdommen eller lidelsen.

Som anvendt her, angir betegnelsen c-fms-mediert sykdom eller lidelse en sykdom eller lidelse hvor den biologiske funksjonen til c-fms påvirker utviklingen og/eller forløpet av sykdommen eller lidelsen, og/eller hvor modulering av c-fms endrer utvikling, forløp og/eller symptomer. For eksempel er Csf1r/Csf1r-mutant-
 25 musen i Dai et al (Blood, 2002, 99: 111-120), som mangler c-fms, en dyremodell av sykdommer eller lidelser hvor c-fms-aktivitet er blitt avskaffet. En c-fms-mediert sykdom eller lidelse omfatter en sykdom eller lidelse der c-fms-hemning gir en
 30 terapeutisk fordel, for eksempel der behandling med c-fms-hemmere, omfattende

forbindelser beskrevet her, gir en terapeutisk fordel til individet som lider av, eller har risiko for, sykdommen eller lidelsen.

Som anvendt her, angir betegnelsen “preparat” en formulering egnet for administrering til et tilsiktet dyreindivid for terapeutiske formål, som inneholder
5 minst én farmasøytisk aktiv forbindelse og minst én farmasøytisk akseptabel bærer eller tilsetningsmiddel.

Betegnelsen “farmasøytisk akseptabel” indikerer at det angitte materiale ikke har egenskaper som ville forårsake at en rimelig forsiktig praktiserende lege ville unngå administrering av materialet til en pasient, tatt i betraktning sykdommen
10 eller lidelsene som skal behandles og den respektive administreringsvei. For eksempel er det et alminnelig krav at et slikt materiale skal være i det vesentlige sterilt, for eksempel for injiserbare preparater.

I foreliggende sammenheng indikerer betegnelsene “terapeutisk effektiv” og “effektiv mengde” at materialene, eller mengden av materiale, er effektive til å
15 forhindre, lindre eller forbedre ett eller flere symptomer på en sykdom eller medisinsk tilstand, og/eller til å forlenge overlevelsen til individet som behandles.

Som anvendt her, angir betegnelsen “modulerende”, eller “modulere”, en effekt som endrer en biologisk aktivitet, spesielt en biologisk aktivitet forbundet med et spesielt biomolekyl, så som c-kit eller c-fms. For eksempel modulerer en ago-
20 nist eller antagonist til et spesielt biomolekyl aktiviteten til dette biomolekylet, for eksempel et enzym.

Betegnelsen “c-kit-aktivitet” angir en biologisk aktivitet til c-kit, spesielt omfattende kinase-aktivitet. Betegnelsen “c-fms-aktivitet” angir en biologisk aktivitet til c-fms, spesielt omfattende kinase-aktivitet.

25

I. _____ Generelt.

I ett aspekt angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel III hvor R^{81} er klor, og alle under-utførelsesformer derav, som er hemmere av c-kit, c-fms, eller både c-kit og c-fms, og anvendelse av forbindelsene ved behandling av syk-
30 dommer som blir mediert av c-kit, c-fms, eller både c-kit og c-fms.

Eksempler på sykdommer forbundet med c-kit.

Forbindelsene beskrevet her er anvendelige for behandling av lidelser relatert til c-kit, for eksempel sykdommer relatert til uregulert kinase-signaltransduksjon, omfattende celle-proliferative lidelser, fibrotiske lidelser og metabolske lidelser, blant annet. Som beskrevet mer detaljert nedenfor og i Lipson et al., U.S.

5 20040002534 (US-søknad 10/600, 868, innlevert 23. juni 2003), innbefatter celle-proliferative lidelser som kan behandles med foreliggende oppfinnelse, kreft og mastcelle-proliferative lidelser.

Tilstedeværelse av c-kit er også blitt forbundet med flere forskjellige typer av kreft. I tillegg er forbindelsen mellom abnormaliteter i c-kit og sykdom ikke
10 begrenset til kreft. c-kit, som sådan, er også blitt forbundet med ondartede sykdommer, omfattende mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastro-intestinale stromale tumorer (GIST'er), glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet
15 med nevrofibromatose, akutt myelocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, mastocytose, melanom, og mastcelletumorer hos hund, og inflammatoriske sykdommer, omfattende astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning og hypereosinofili.

20

Eksempler på sykdommer forbundet med c-fms.

Tilstedeværelse av c-fms er blitt forbundet med flere forskjellige typer sykdommer. c-fms, som sådan, er blitt forbundet med immunlidelser, omfattende, men ikke begrenset til, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE) og
25 transplantatavstøtning; inflammatoriske sykdommer, omfattende, men ikke begrenset til, inflammatorisk tarmsyndrom, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), emfysem, Kawasakis sykdom, hemofagocytært syndrom (makrofag-aktiverings-syndrom), multisentrisk retikulohistiocytose og aterosklerose; metabolske lidelser, omfattende, men ikke begrenset til, type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, fedme og lipolyse; forstyrrelser i benstruktur, mineralisering og bendannelse og resorpsjon, omfattende,
30 men ikke begrenset til, osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, infeksjonsmediert osteolyse (for eksempel osteomyelitt), peri-prostetisk

eller slitasje-débris-mediert osteolyse og metastase av kreft til ben; nyre- og genitourinær-sykdommer, omfattende, men ikke begrenset til, endometriose, nefritt (for eksempel glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt), tubulær nekrose, diabetes-forbundne nyrekomplikasjoner (for eksempel diabetisk nefropati) og nyrehypertrofi; lidelser i sentralnervesystemet, omfattende, men ikke begrenset til, multipel sklerose, slag, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom; inflammatorisk og kronisk smerte, omfattende, men ikke begrenset til, bensmerte; og kreft, omfattende, men ikke begrenset til, multippelt myelom, akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myeloid leukemi (KML), prostatakreft, brystkreft, eggstokk-kreft, melanom, glioblastom multiforme, metastase av tumorer til andre vev, og andre kroniske myeloproliferative sykdommer, så som myelofibrose.

Eksempler på sykdommer forbundet med TrkA og TrkB.

TrkA: Mål-kinase TrkA (dvs. nevrotrofisk tyrosinkinase, reseptor, type 1) er en 140 kDa tyrosinkinase kodet for av kromosom 1q21-q22 (symbol: NTRK1). TrkA-hemmere kan være anvendelige ved behandling av smerte (for eksempel kronisk smerte, nevropatisk smerte), kreft (for eksempel prostatakreft, lungekreft, myeloid leukemi, pankreatisk kreft), artritt, allergiske lidelser (for eksempel astma), diabetisk retinopati, makuladegenerasjon og psoriasis.

TrkB: Mål-kinase TrkB (dvs. nevrotrofisk tyrosinkinase, reseptor, type 2) er en 145 kDa tyrosinkinase kodet for av kromosom 9q22.1 (symbol: NTRK2). TrkB-hemmere kan være anvendelige ved behandling av forskjellige typer av kreft og deres metastaser (for eksempel prostatakreft, lungekreft, Wilms tumorer, neuroblastom og pankreatisk kreft), og forskjellige nevropatier (for eksempel slag, multipel sklerose, transvers myelitt og encefalitt).

Eksempler på sykdommer forbundet med HGK.

HGK: Mål-kinase HGK (dvs. hematopoietisk progenitor-kinase/Germinal senter-kinase-lignende kinase, aka-mitogen-aktivert proteinkinase kinase kinase 4) er en 130 kDa serin/treoninkinase kodet for av kromosom 2q11.2-q12 (symbol: MAP4K4). HGK-hemmere kan være anvendelige ved behandling av metabolske indikasjoner, omfattende re-sensibilisering av fett- og muskelceller for insulin, forbedring av patologien i fettceller, forbedring av patologien i muskelceller,

og type II diabetes; et bredt utvalg av onkologiske indikasjoner, omfattende blokkering av migrering, invasjon og metastase ved mange forskjellige tumortyper; og T-celle-medierte autoimmune sykdommer.

5 V. Organiske synteseteknikker.

En lang rekke organiske synteseteknikker eksisterer på fagområdet for å møte utfordringen med konstruering av mulige modulatorer. Mange av disse organiske syntesemetodene er beskrevet i detalj i standard referansekilder anvendt av fagfolk på området. Ett eksempel på en slik referanse er March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Således er teknikkene anvendelige for syntetisering av en mulig modulator av kinasefunksjon, lett tilgjengelig for fagfolk på området organisk kjemisk syntese.

15 VI. Alternative forbindelsesformer eller derivater.

Alternative former eller derivater, så som (a) isomerer, promedikamenter og aktive metabolitter, (b) tautomerer, stereoisomerer, regioisomerer og solvaterter, former, (c) promedikamenter og metabolitter, (d) farmasøytisk akseptable salter og (e) polymorfe former, er beskrevet, for eksempel i US-patentsøknad, publ. nr. US 2007/0032519.

VII. Administrering.

Metodene og forbindelsene vil typisk bli anvendt i terapi for mennesker. Imidlertid kan de også anvendes for å behandle lignende eller identiske indikasjoner hos andre dyreindivider. I denne sammenheng refererer betegnelsene "individer," "dyreindivider" til humane og ikke-humane virveldyr, for eksempel pattedyr, så som ikke-humane primater, sportsdyr og kommersielle dyr, for eksempel hest, kveg, svin, sau, gnagere og kjæledyr, for eksempel hund og katt. En beskrivelse av mulige metoder og administreringsveier er å finne i for eksempel US-patentsøknad, publ. nr. US 2007/0032519.

EKSEMPLER

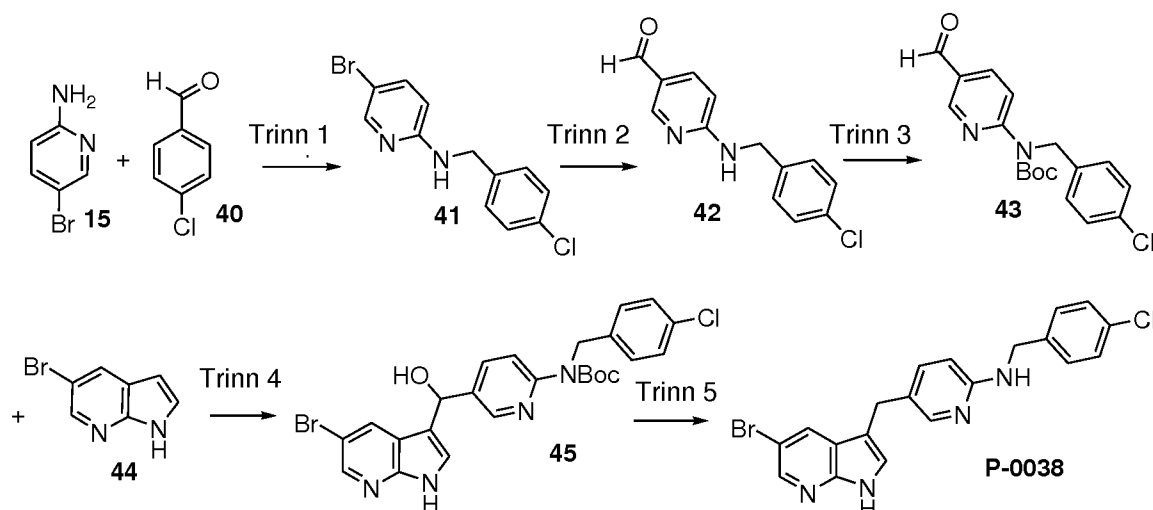
Flere eksempler både illustrerende og ikke ifølge oppfinnelsen, er gitt nedenfor. I de fleste tilfeller kunne alternative teknikker også vært anvendt. Eksempelene er ment å være illustrerende. Hvis ikke det motsatte spesifikt er angitt, angår navngiving og/eller nummerering av forbindelser i tilfeller der en forbindelses nummer ikke har "P-" foran (for eksempel "P-0001") i eksempeldelen, ikke navngiving og/eller nummerering anvendt i andre deler av denne søknaden. Likeledes er navngiving og nummerering av struktur og substituent i eksemplene uavhengig av navngiving og nummerering av struktur og substituent i avsnittene ovenfor i denne søknaden, hvis ikke klart angitt på annen måte.

I følgende eksempler vil det forstås at løsningsmidlene og reagensene anvendt eller foreslått ikke er begrensende, og kan på passende måte substitueres med løsningsmidler og reagenser kjent for fagfolk på området. Reaksjonsprodukter kan isoleres på måter kjent på området, så som ekstraksjon med et egnet løsningsmiddel, utfelling fra et egnet løsningsmiddel, kromatografi ved anvendelse av et egnet løsningsmiddelsystem, omfattende silikagel-kolonnekromatografi, HPLC, preparativ TLC. Eksempler på metoder for syntese av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, er å finne i US-patentsøknad, publ. nr. US 2007/0032519. 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-kjernen i forbindelser beskrevet i eksemplene, kan også være referert til som 7-azaindol i eksemplene.

Eksempel 1: Syntese av [5-(5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-(4-klorbenzyl)amin (P-0038).

[5-(5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](4-klorbenzyl)amin P-0038 ble syntetisert i 5 trinn fra kommersielt tilgjengelig 2-amino-5-brompyridin 15, som vist i skjema 19.

Skjema 19



Trinn 1- Syntese av (5-brompyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin (41).

Til 2-amino-5-brompyridin (15, 6,10 g, 0,0352 mol) i toluen (90,0 ml) ble det
 5 tilsatt 4-klorbenzaldehyd (40, 5,00 g, 0,0356 mol), trifluoreddiksyre (8,0 ml, 0,10
 mol) og trietylsilan (16,5 ml, 0,103 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til
 tilbakeløp i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vandig kalium-
 karbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med salt-
 vann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Det rå residuet ble krystallisert med
 10 etylacetat, hvilket gir forbindelsen (41, 6,8 g, 65,4%).

Trinn 2 - Syntese av 6-(4-klorbenzylamino)pyridin-3-karbaldehyd (42).

Til (5-brompyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin (41, 10,00 g, 0,03360 mol) i tetra-
 hydrofuran (400,0 ml) under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble det tilsatt n-
 15 butyllitium (17,5 ml, 2,00 M i sykloheksan). Etter 90 minutter ble tert-butyllitium
 (42,00 ml, 1,70 M i heksan) tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter 80 minutter ble
 N,N-dimetylformamid (6,9 ml, 0,089 mol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reak-
 sjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 2 timer, og fikk deretter oppvarmes til
 romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med
 20 etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat
 og inndampet, hvilket gir den rå forbindelsen, som ble krystallisert fra tert-
 butoksylnmetyleter, hvilket gir forbindelsen (42, 7,66 g, 92,2%).

Trinn 3 - Syntese av (4-klorbenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (43).

Til 6-(4-klorbenzylamino)pyridin-3-karbaldehyd (42, 2,00 g, 8,11 mmol) i diklormetan (20,0 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,70 ml, 12,2 mmol), di-tert-butyl-
5 dikarbonat (2,00 g, 9,16 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (52,3 mg, 0,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% etylacetat i heksan, hvilket gir forbindelsen (43, 2,50 g, 89,3%).

10 Trinn 4 - Syntese av {5-[(5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]pyridin-2-yl}(4-klorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (45).

Til 5-brom-7-azaindol (44, 198,0 mg, 1,01 mmol) i metanol (30,0 ml, 0,741 mol) ble det tilsatt (4-klorbenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (43, 355,0 mg, 1,02 mmol) og kaliumhydroksid (80,0 mg, 1,42 mmol). Reaksjons-
15 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 8% metanol i diklormetan, hvilket gir forbindelsen (45, 200,0 mg, 36,8%).

20

Trinn 5 - Syntese av [5-(5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](4-klorbenzyl)amin (P-0038).

Til {5-[(5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]pyridin-2-yl}(4-klorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (45, 180,0 mg, 0,33 mmol) i acetonitril
25 (30,0 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (2,0 ml, 0,026 mol) og trietylsilan (4,0 ml, 0,025 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 10% metanol i diklormetan,
30 hvilket gir forbindelsen (P-0038, 120 mg, 85,2%). MS(ESI) $[M+H]^+ = 427,2, 429,2$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 19, eventuelt ved å erstatte 4-klorbenzaldehyd 40 med et passende aldehyd i trinn 1, og eventuelt ved å erstatte 5-brom-7-azaindol 44 med et passende azaindol i trinn 4. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

- 5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0181),
 [5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0182),
 3-[6-(4-klorbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbo-
10 nitril (P-0257),
 3-[6-(4-trifluormetylbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0269),
 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-fluorbenzyl)amin (P-0270),
15 3-[6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbo-
nitril (P-0271),
 (2-fluorbenzyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0272),
 3-{6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl}-1H-pyrrolo-
20 [2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0273),
 3-[6-(2-trifluormetylbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0274),
 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0275),
25 [5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0276),
 3-[6-(2,6-difluorbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0277),
 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2,6-difluorbenzyl)-
30 amin (P-0278),
 (2-klorbenzyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0279),

(2-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0280),

3-[6-(2-klorbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-
karbonitril (P-0281),

5 (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0282),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-metoksypyridin-
3-ylmetyl)amin (P-0283),

3-{6-[(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl}-1H-pyrrolo[2,3-
10 b]pyridin-5-karbonitril (P-0284),

(2-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0285),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-metoksypyridin-
3-ylmetyl)amin (P-0286),

15 3-{6-[(2-metoksypyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl}-1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridin-5-karbonitril (P-0287),

(2-etoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0288),

(2,5-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
20 (P-0296),

(2,5-difluorbenzyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0297),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2,5-difluorbenzyl)-
amin (P-0298),

25 3-[6-(2,5-difluorbenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-
karbonitril (P-0299),

3-[6-(2-trifluormetoksybenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-
pyridin-5-karbonitril (P-0321),

[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetoksybenzyl)-
30 amin (P-0322),

3-[6-(2-etoksybenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-
karbonitril (P-0323),

[5-(5-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0325),

[5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0326),

5 (2-klorbenzyl)[5-(5-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0327),

(2-klorbenzyl)[5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0328),

(2,5-difluorbenzyl)[5-(5-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0329),

(2,5-difluorbenzyl)[5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0330),

[5-(5-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin (P-0331),

15 (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0332),

(2,6-difluorbenzyl)[5-(5-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0333),

(2,6-difluorbenzyl)[5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0334),

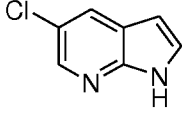
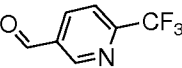
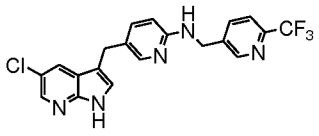
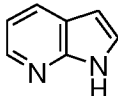
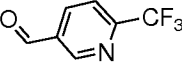
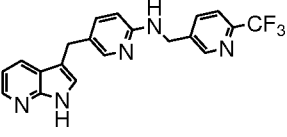
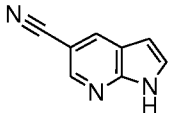
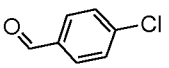
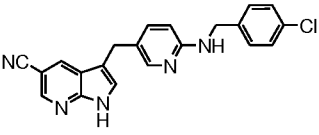
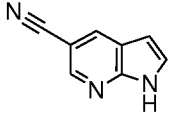
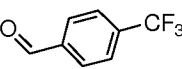
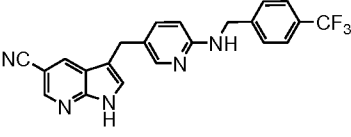
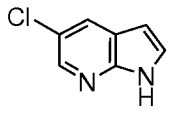
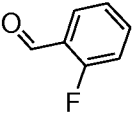
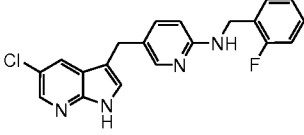
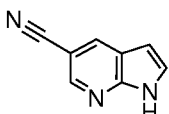
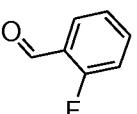
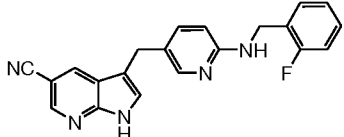
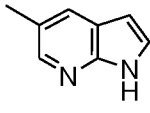
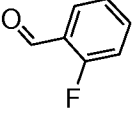
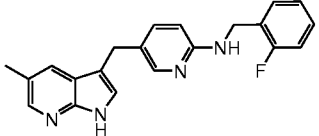
(2-metoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0336),

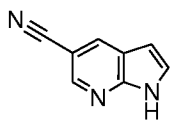
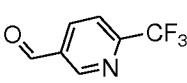
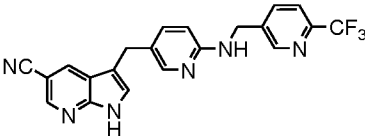
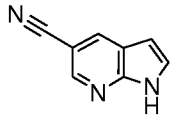
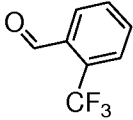
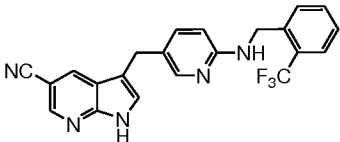
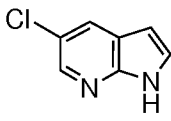
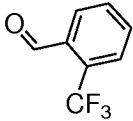
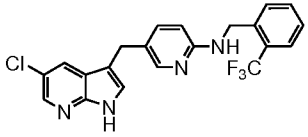
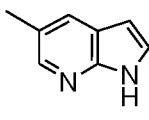
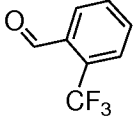
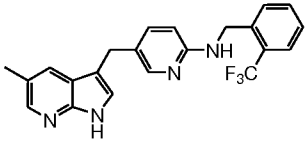
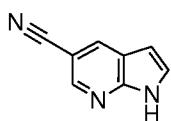
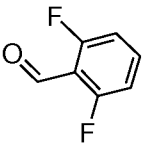
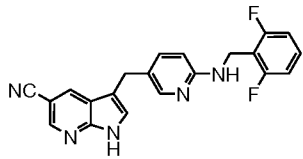
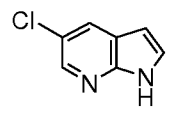
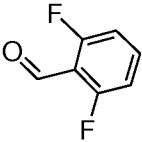
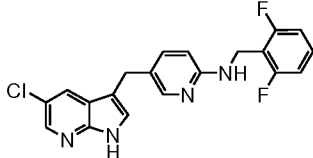
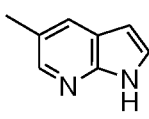
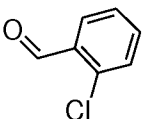
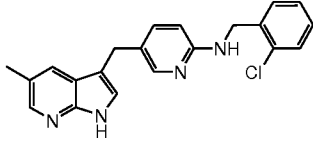
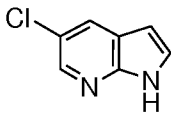
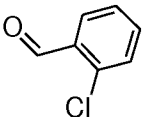
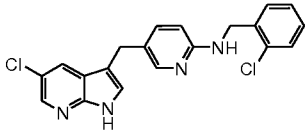
3-[6-(2-metoksybenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0337),

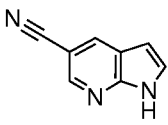
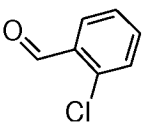
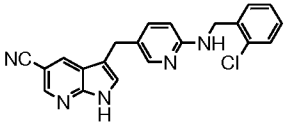
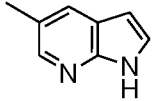
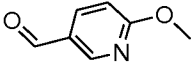
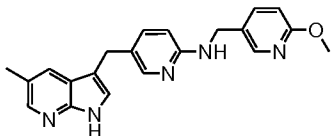
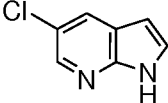
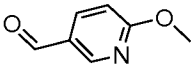
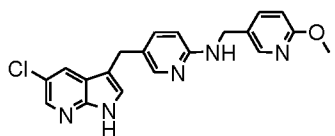
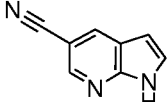
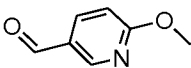
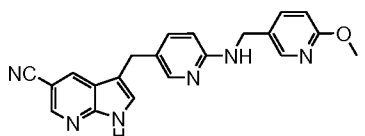
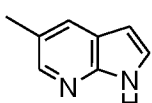
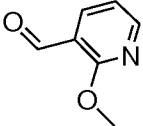
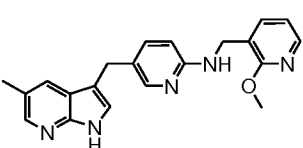
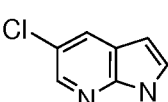
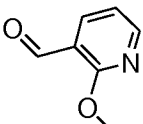
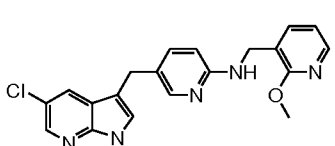
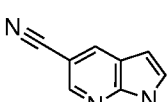
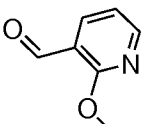
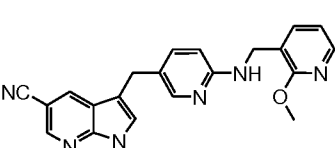
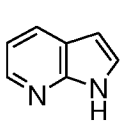
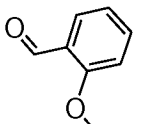
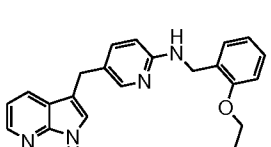
25 (2,6-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0340) og

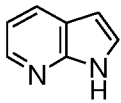
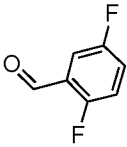
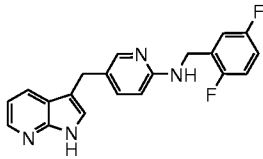
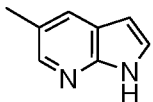
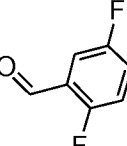
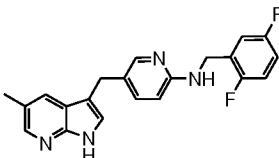
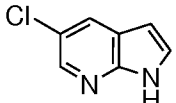
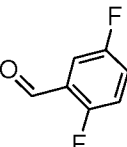
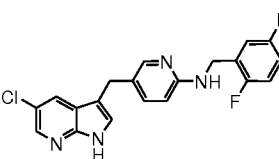
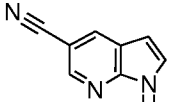
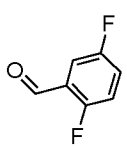
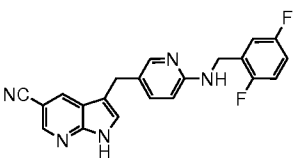
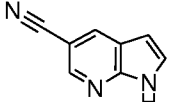
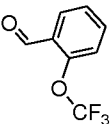
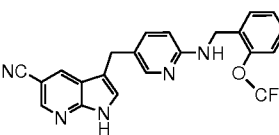
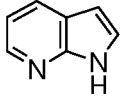
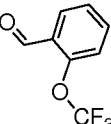
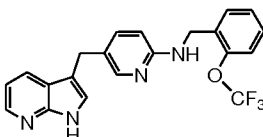
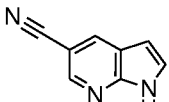
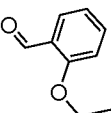
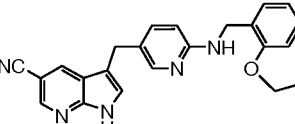
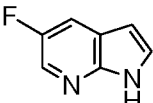
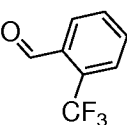
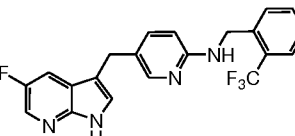
(2,6-difluorbenzyl)[5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0341).

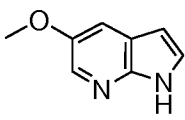
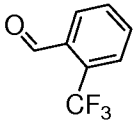
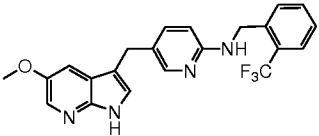
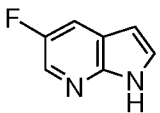
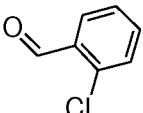
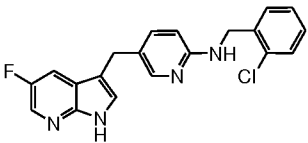
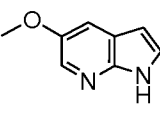
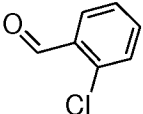
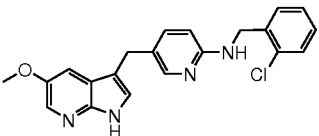
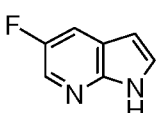
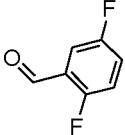
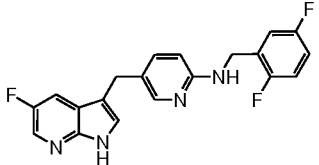
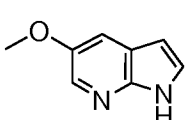
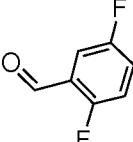
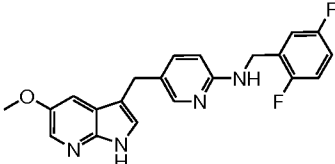
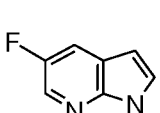
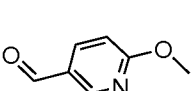
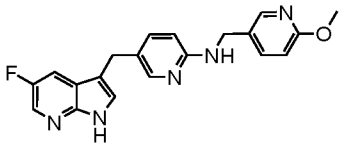
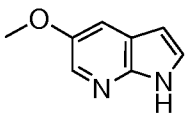
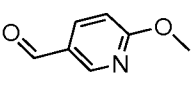
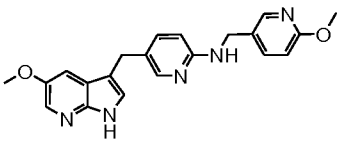
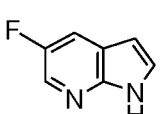
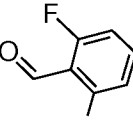
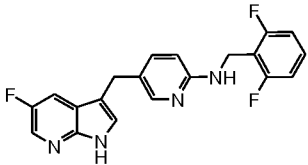
30 Følgende tabell viser aldehydet anvendt i trinn 1 i kolonne 3 og azaindolet anvendt i trinn 4 i kolonne 2 for å gi forbindelsen i kolonne 4. Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 5 resultatet av målt massespektrometri.

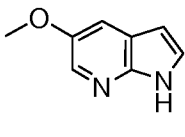
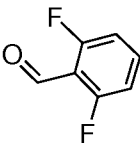
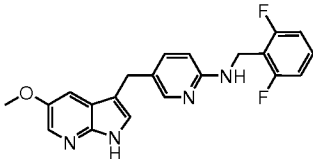
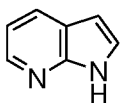
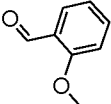
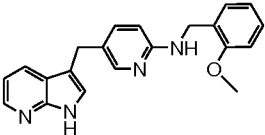
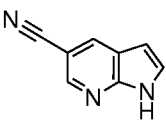
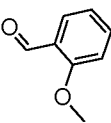
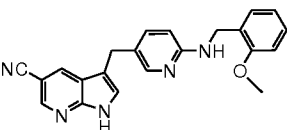
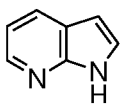
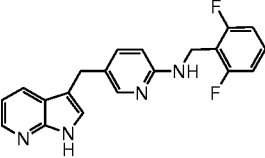
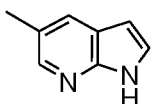
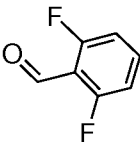
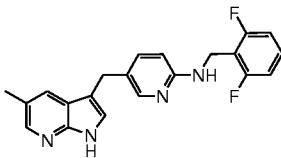
Forbindelsens nummer	Azaindol i trinn 4	Aldehyd i trinn 1	Forbindelsens struktur	MS [M+H] ⁺
P-0181				418,2
P-0182				384,2
P-0257				374,2
P-0269				408,7
P-0270				367,0
P-0271				358,0
P-0272				347,0

P-0273				409,4
P-0274				408,5
P-0275				417,0
P-0276				397,6
P-0277				376,5
P-0278				385,0
P-0279				363,0
P-0280				383,3

P-0281				374,0
P-0282				360,8
P-0283				380,0
P-0284				371,5
P-0285				360,1
P-0286				380,0
P-0287				371,0
P-0288				359,6

P-0296				351,6
P-0297				365,5
P-0298				385,9
P-0299				376,4
P-0321				424,6
P-0322				399,5
P-0323				384,7
P-0325				401,5

P-0326				413,4
P-0327				367,2
P-0328				379,0
P-0329				369,7
P-0330				381,6
P-0331				364,5
P-0332				376,4
P-0333				369,6

P-0334				381,6
P-0336				345,7
P-0337				370,7
P-0340				351,5
P-0341				365,5

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 19, trinn 4 og 5, ved å erstatte (4-klorbenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 43 med et passende, beskyttet aldehyd og 5-brom-7-azaindol 44 med et passende azaindol i trinn 4. Aldehyder ble fremstilt som beskrevet i eksempel 60.

5 Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

3-{2-klor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0232),

10 [6-klor-5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0233),

[6-klor-5-(5-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0234),

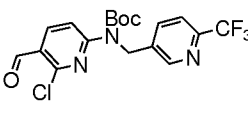
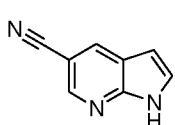
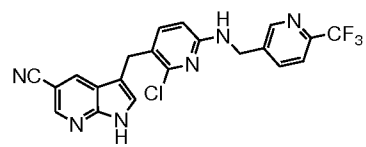
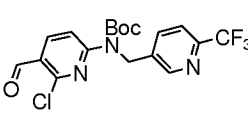
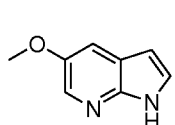
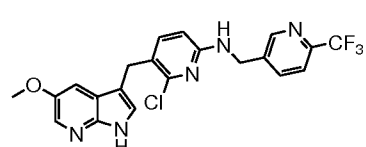
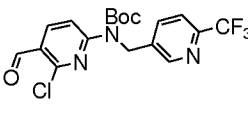
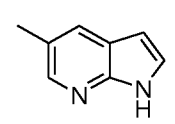
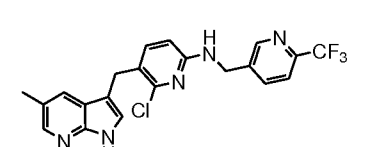
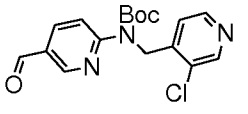
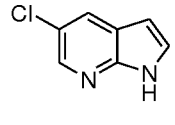
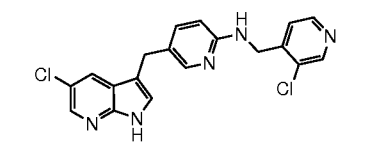
(3-klorpyridin-4-ylmetyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0235),

3-{6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-5-karbonitril (P-0256),

5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-difluormetoksybenzyl)amin (P-0338),

3-[6-(2-difluormetoksybenzylamino)pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-5-karbonitril (P-0339),

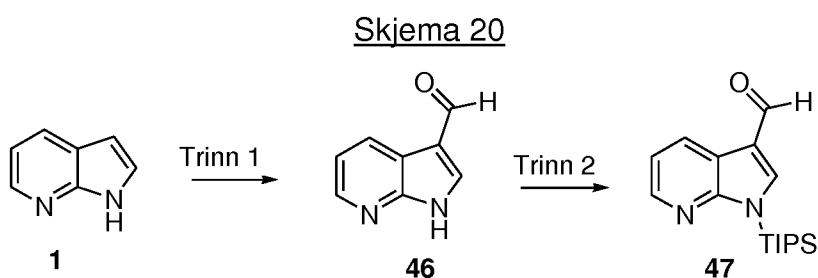
10 Følgende tabell viser aldehydet anvendt i kolonne 2 og azaindolet anvendt i kolonne 3 for å gi forbindelsen i kolonne 4. Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 5 resultatet av målt massespektrometri.

Forb-in-delsens nummer	Aldehyd	Azaindol	Forbindelse	MS [M+H] ⁺
P-0232				443,0
P-0233				[M-H] ⁻ = 446,1
P-0234				430,1
P-0235				383,9

P-0256				375,2
P-0338				415,0
P-0339				406,6

Eksempel 2: Syntese av 1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd 47.

- 5 Forbindelse 47 ble syntetisert i 2 trinn fra 7-azaindol 1, som beskrevet i skjema 20.



10

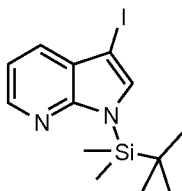
Trinn 1 - Fremstilling av 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (46).

- Til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1, 16,0 g, 135 mmol) i vann (110 ml) ble det tilsatt heksametylentetramin (26,0 g, 185 mmol) og eddiksyre (55,0 ml, 967 mmol). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 12 timer. Vann (329 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert og vasket med vann, hvilket gir forbindelsen (46, 15,0 g, 76%). MS(ESI) $[M+H]^+ = 147$.
- 15

Trinn 2 - Fremstilling av 1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (47).

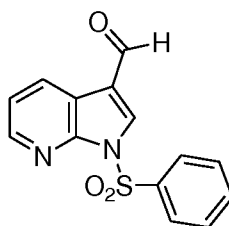
Til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (46, 4,05 g, 27,71 mmol) i tetrahydrofuran (30,0 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (60% i mineralolje, 1,5 g, 38 mmol) og triisopropylsilylchlorid (8,0 ml, 38 mmol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 10 % etylacetat i heksan, hvilket gir forbindelsen (47, 3,0 g, 36%). MS(ESI) $[M+H]^+ = 303$.

1-(tert-butyl-dimetylsilanyl)-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 66



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 20, trinn 2, ved å substituere 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd 46 med 3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin og triisopropylsilylchlorid med tert-butyl-dimetylsilylchlorid.

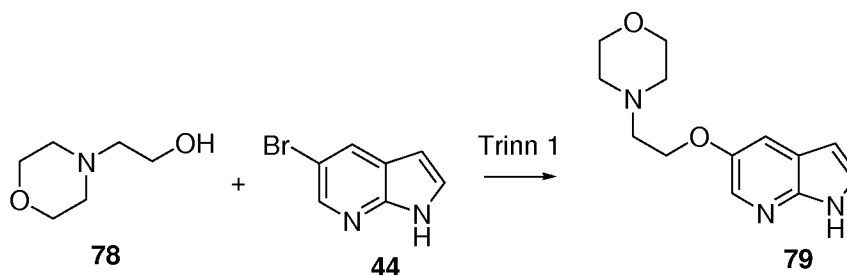
1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd 55



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 20, ved å substituere triisopropylsilylchlorid med benzensulfonylchlorid i trinn 2.

Eksempel 3: Syntese av 5-substituerte 7-azaindol-mellomprodukter.

5-(2-morfolin-4-yletoksy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 79 ble syntetisert i 1 trinn fra kommersielt tilgjengelig 5-bromazaindol, som vist i skjema 31.

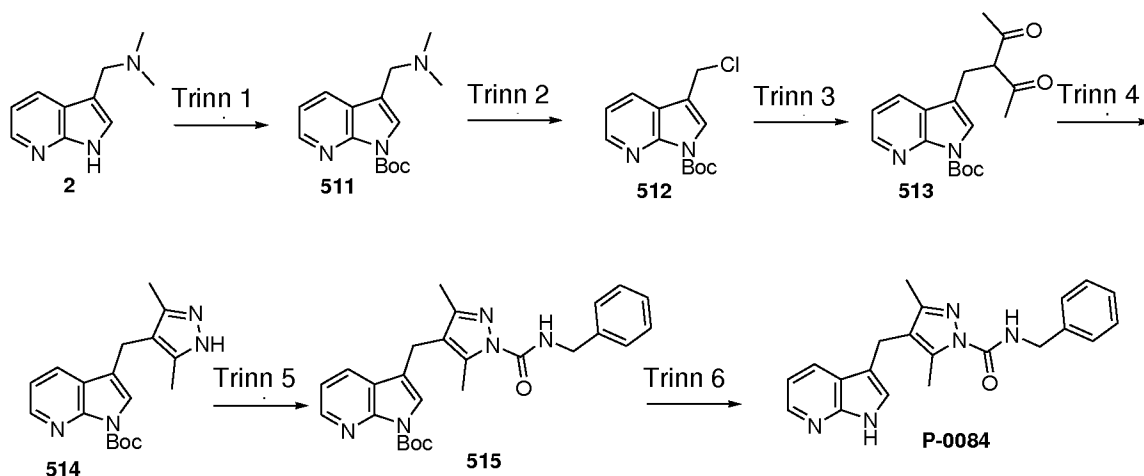
Skjema 31Trinn 1 - 5-(2-morfolin-4-yletoksy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (79).

5 Til 4-morfolinetanol (30 ml, 0,2 mol) i N,N-dimetylformamid (30 ml) ble det
 langsomt tilsatt natriumhydrid (7 g, 60% dispersjon i mineralolje, 0,2 mol). Etter at
 løsningen ble klar ble en løsning av 5-brom-7-azaindol (44, 1,0 g, 0,0051 mol) i
 N,N-dimetylformamid (5 ml) og kobber(I)bromid (1,4 g, 0,0098 mol) tilsatt. Reak-
 sjonsblandingen ble omrørt ved 120 °C under nitrogen i 2 timer. Reaksjonsblan-
 10 dingen ble inndampet og residuet oppløst i etylacetat og vann. Det organiske
 laget ble oppsamlet, vasket med en løsning av ammoniumklorid og ammonium-
 hydroksid (4:1) og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av
 løsningsmiddel ble residuet rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under elue-
 ring med etylacetat i heksan, hvilket gir forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (79,
 15 0,62 g, 50%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 248,25$.

Ytterligere 5-substituerte 7-azaindoler ble fremstilt ved å følge protokollen i
 skjema 31, ved å erstatte 4-morfolinetanol med enten 2-dietylaminøetanol,
 3-dietylaminopropan-1-ol, 2-piperidin-1-yletanol eller 2-pyrrolidin-1-yletanol, hvilket
 gir henholdsvis dietyl-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)etyl]amin, dietyl[3-(1H-
 20 pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)propyl]amin, 5-(2-piperidin-1-yletoksy)-1H-pyrrolo-
 [2,3-b]pyridin og 5-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin.

Eksempel 4: Syntese av 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-
 1-karboksytsyre-benzylamid P-0084.

25 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksytsyre-
 benzylamid P-0084 ble syntetisert i 6 trinn fra dimetyl(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-
 metyl)amin 2, som vist i skjema 158.

Skjema - 158

5 Trinn 1: Fremstilling av 3-dimetylaminometylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (511).

Til dimetyl(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)amin (2, 2,50 g, 14,3 mmol) i tetrahydrofuran (200,0 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (0,685 g, 60% i mineralolje, 17,1 mmol). Etter 10 minutter ble di-tert-butyldikarbonat (3,74 g, 17,1 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur

10 natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 30% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (511, 3,80 g, 96,7%).

15 Trinn 2: Fremstilling av 3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (512).

Til 3-dimetylaminometylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (511, 2,60 g, 9,44 mmol) i toluen (50,00 ml) ble det tilsatt isopropylklorformiat (11,3 ml, 1,0 M i toluen) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved

20 romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (512, 2,0 g, 79,4%).

Trinn 3 - Fremstilling av 3-(2-acetyl-3-oksobutyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (513).

Til acetylacetone (0,563 g, 5,62 mmol) i dimetylsulfoksid (29,0 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (0,225 g, 60% i mineralolje, 5,62 mmol). Etter 20 minutter ble
5 3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (512, 1,00 g, 3,75 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering
10 med 40% etylacetat i heksan, hvilket gir en fargeløs olje (513, 0,59 g, 48,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 331,4$.

Trinn 4 - Fremstilling av 3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (514).

15 Til 3-(2-acetyl-3-oksobutyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (513, 1,20 g, 3,63 mmol) i metanol (15,0 ml), avkjølt til -20 °C under nitrogenatmosfære, ble det tilsatt hydrazin (0,128 g, 4,00 mmol) i diklormetan (6,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet for å fjerne løsningsmidlene og residuet hellet i vann og ekstrahert med etylacetat.
20 Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 60% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (514, 1,0 g, 84,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 327,4$.

25 Trinn 5 - Fremstilling av 3-(1-benzylkarbamoyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (515).

Til 3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (514, 60,0 mg, 0,18 mmol) i diklormetan (6,0 ml) ble det tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (0,033 ml, 0,220 mmol) og benzylisocyanat
30 (29,4 mg, 0,220 mmol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 30% etylacetat i heksan,

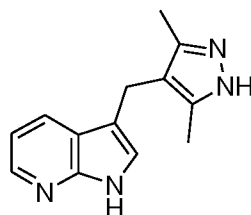
hvilket gir rå forbindelse (515, ca. 50 mg), som ble anvendt direkte i neste trinn.
MS (ESI) $[M+H]^+ = 460,5$.

5 Trinn 6 - 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-
karboksylsyre-benzylamid (P-0084).

Til 3-(1-benzylkarbamoyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]-
pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (515, 50,0 mg, 0,11 mmol) i diklormetan
(6,0 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,20 ml, 2,6 mmol) under nitrogenatmo-
sfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Reak-
sjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat.
10 Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble
inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 30%
etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0084, 11,0 mg, 28,1%). MS
(ESI) $[M+H]^+ = 360,5$.

15

3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin P-0124



ble fremstilt av 3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-
karboksylsyre-tert-butylester (514, 15,0 mg, 0,046 mmol) ved oppløsning i diklor-
metan (10,0 ml), til hvilket trifluoreddiksyre (0,10 ml, 1,3 mmol) ble tilsatt. Reak-
sjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, deretter hellet i vandig
kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over
vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat i
heksan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0124, 7,5 mg, 72,0%). MS (ESI)
25 $[M+H]^+ = 227,3$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 158,
ved å erstatte dimetyl(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)amin 2 med (5-klor-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)dimetylamin (fremstilt som beskrevet i eksempel 10,
30 skjema 164, isolert etter trinn 1) i trinn 1, og ved å erstatte benzylisocyanat med en

passende elektrofil i trinn 5. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

4-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-3,5-dimetylpyrazol-1-karboksylsyre[2-(4-fluorfenyl)etyl]amid (P-0157),

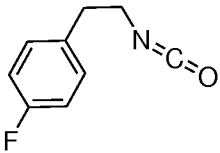
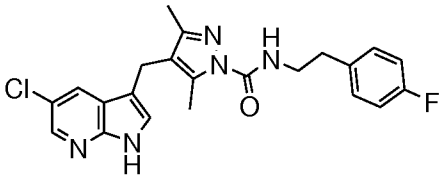
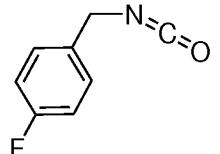
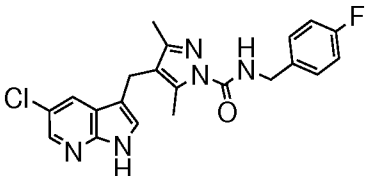
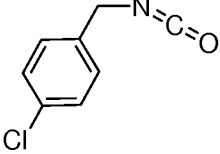
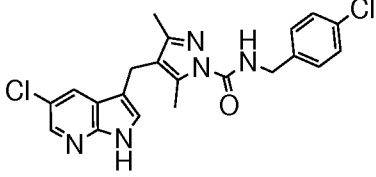
5 4-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-3,5-dimetylpyrazol-1-karboksylsyre-4-fluorbenzylamid (P-0158),

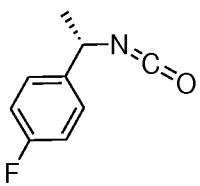
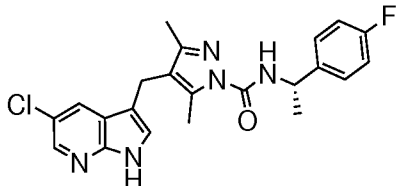
4-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-3,5-dimetylpyrazol-1-karboksylsyre-4-klorbenzylamid (P-0159) og

10 syre[(S)-1-(4-fluorfenyl)etyl]amid (P-0160).

Den elektrofile anvendt istedenfor benzylisocyanat i trinn 5 er angitt i kolonne 2 i følgende tabell, med forbindelsens struktur angitt i kolonne 3. Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massepektrometri.

15

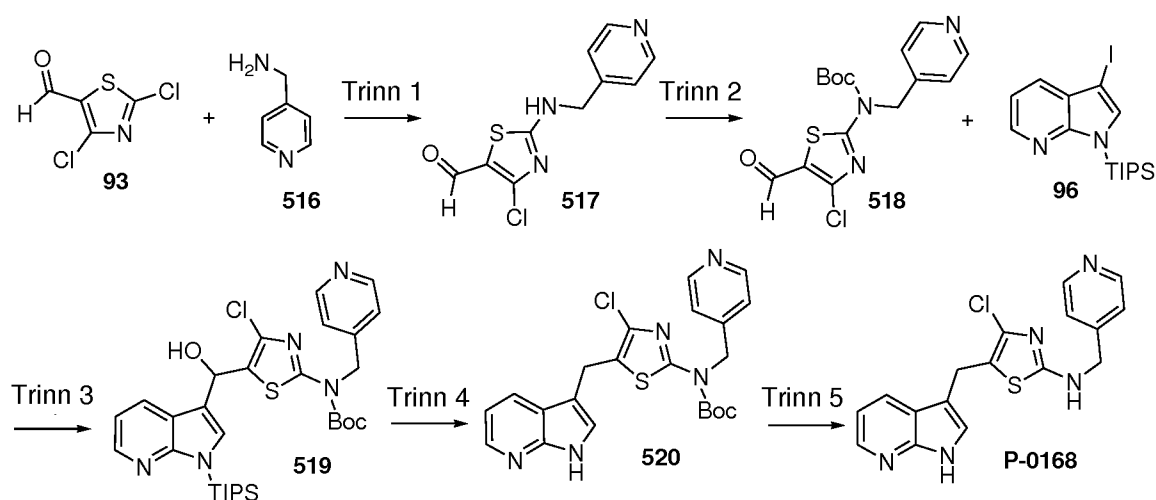
	Elektrofil	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0157			426,2
P-0158			412,2
P-0159			428,2

P-0160			426,2
--------	---	--	-------

Eksempel 5: Syntese av [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]-pyridin-4-ylmetylamin P-0168.

- 5 [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-ylmetylamin P-0168 ble syntetisert i 5 trinn, som vist i skjema 159.

Skjema 159



10

Trinn 1 - Fremstilling av 4-klor-2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]thiazol-5-karbaldehyd (517).

- Til en løsning av 4-(aminometyl)pyridin (516, 1,16 ml, 11,5 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (3,8 ml, 22 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble det tilsatt 2,4-diklortiazol-5-karbaldehyd (93, 2,0 g, 11,0 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Den rå forbindelsen 4-klor-2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]thiazol-5-karbaldehyd (517) ble anvendt i neste trinn uten rensning.

20

Trinn 2 - Fremstilling av (4-klor-5-formyltiazol-2-yl)pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (518).

En blanding av 4-klor-2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]tiazol-5-karbaldehyd (517, 3,28 g, 11,0 mmol), di-tert-butyldikarbonat (4,0 g, 18 mol) og trietylamin (10 ml, 74 mmol) i diklormetan (120 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsblanding
5 ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med etylacetat i heksaner, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (518, 564 mg, 15%). MS (ESI)
10 $[M+H]^+ = 354,1$.

Trinn 3 - Fremstilling av {4-klor-5-[hydroksy-(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]tiazol-2-yl}pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (519).

Til en løsning av 3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (96, 0,44 g, 1,1 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved -20 °C, ble isopropylmagnesiumklorid (2 M i tetrahydrofuran, 0,6 ml, 1,2 mmol) dråpevis tilsatt. Reaksjonsblanding
15 fikk oppvarmes til 0 °C i 10 minutter. Reaksjonsblanding ble deretter avkjølt til -40 °C. En løsning av (4-klor-5-formyltiazol-2-yl)pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (518, 0,26 g, 0,73 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding
20 ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med etylacetat i heksaner, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (519, 397 mg, 86%). MS
25 (ESI) $[M+H]^+ = 628,3$.

Trinn 4 - Fremstilling av [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl]pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (520).

En blanding av {4-klor-5-[hydroksy-(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]tiazol-2-yl}pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (519, 0,397 g, 0,57 mmol), trietylsilan (1,0 ml, 6,3 mmol) og trifluoreddiksyre (0,5 ml, 6 mmol) i acetonitril (10 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble
30

hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med natriumbikarbonat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (520, 126 mg, 49%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 456,2$.

Trinn 5 - Fremstilling av [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-ylmetylamin (P-0168).

Til en løsning av [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]-pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (520, 126 mg, 0,000276 mol) i diklormetan (2 ml) ble det tilsatt hydrogenklorid (4 M i 1,4-dioksan, 2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i kald natriumbikarbonat-løsning, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidler ble residuet vasket med etylacetat, hvilket gir den ønskede forbindelse som et lysegult, fast stoff (P-0168, 68,4 mg, 70%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 356,2$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 159, ved å erstatte 4-(aminometyl)pyridin 516 med et passende amin. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-3-ylmetylamin (P-0164),

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-2-ylmetylamin (P-0167),

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-metylpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0171),

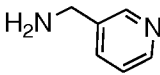
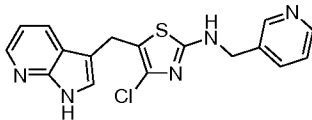
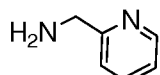
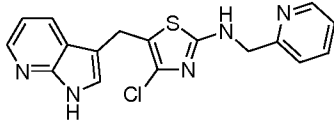
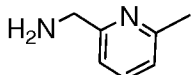
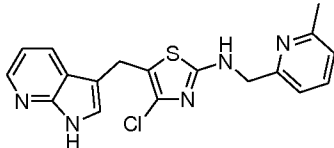
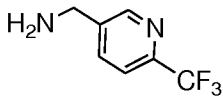
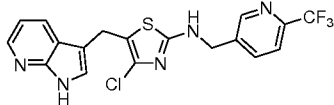
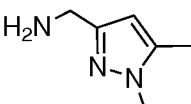
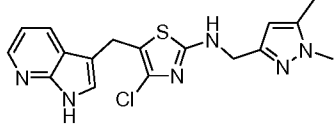
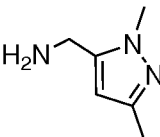
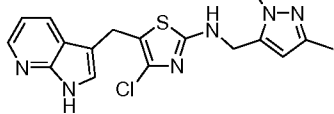
[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0173),

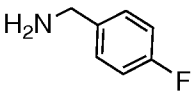
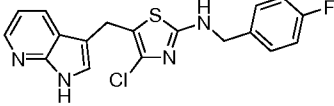
[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmetyl)amin (P-0172),

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)amin (P-0175) og

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin
(P-0156).

Følgende tabell viser aminet (kolonne 2) anvendt i skjema 159 for å tilveie-
5 bringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og
kolonne 4 den observerte masse.

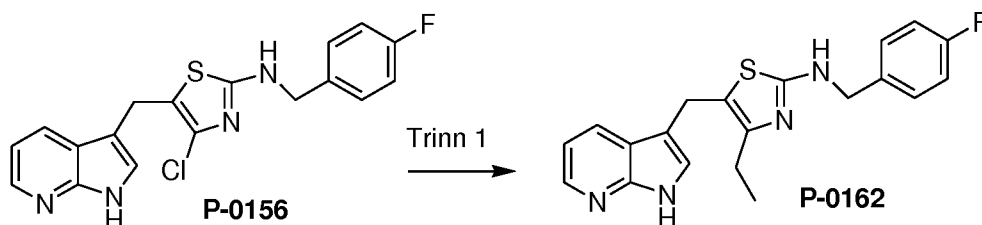
Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0164			356,1
P-0167			356,1
P-0171			370,2
P-0173			424,2
P-0172			373,2
P-0175			373,2

Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺ observert
P-0156			373,1

Eksempel 6: Syntese av [4-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0162 og (4-fluorbenzyl)[4-metyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]amin P-0162.

[4-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0162 ble syntetisert i 1 trinn fra [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0156, som vist i skjema 160.

Skjema 160

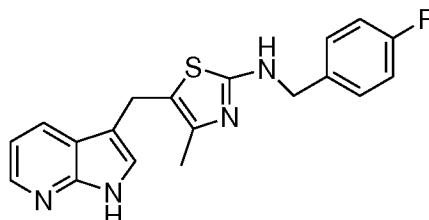


Trinn 1 - Fremstilling av [4-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0162).

I en rundbunnet kolbe, under nitrogenatmosfære, ble [1,1'-bis(difenylfosfin)-ferrocen]diklorpalladium(II), kompleks med diklormetan (1:1), plassert med toluen (15 ml, 140 mmol). [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0156, 145 mg, 0,4 mmol) ble tilsatt i 5 ml toluen ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt i 10 minutter. Til den omrørte reaksjonen ble en løsning av 3,13 M etylmagnesiumbromid i eter (1,86 ml) dråpevis tilsatt ved romtemperatur. Den opake løsningen ble oppvarmet til 60 °C. Tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt til den varme løsningen. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i ytterligere to timer. Etter avkjøling til 0 °C ble reaksjonen stanset med en løsning av sitronsy-

re ved pH 4-5 i is-vann og omrørt til romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet natriumbikarbonat og saltvann. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Rensning med flash-kromatografi, under eluering med en gradient av etylacetat:heksaner (20:100), ga et gult, fast stoff som ble ytterligere vasket med etylacetat, hvilket gir P-0162 (15 mg, 10%) som et gråhvitt, fast stoff. MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,2$.

(4-fluorbenzyl)[4-metyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]amin
P-0163



ble fremstilt ved anvendelse av protokollen i skjema 160, ved å substituere 3,13 M etylmagnesiumbromid i eterløsning med 1,4 M metylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran. MS (ESI) $[M+H]^+ = 353,2$.

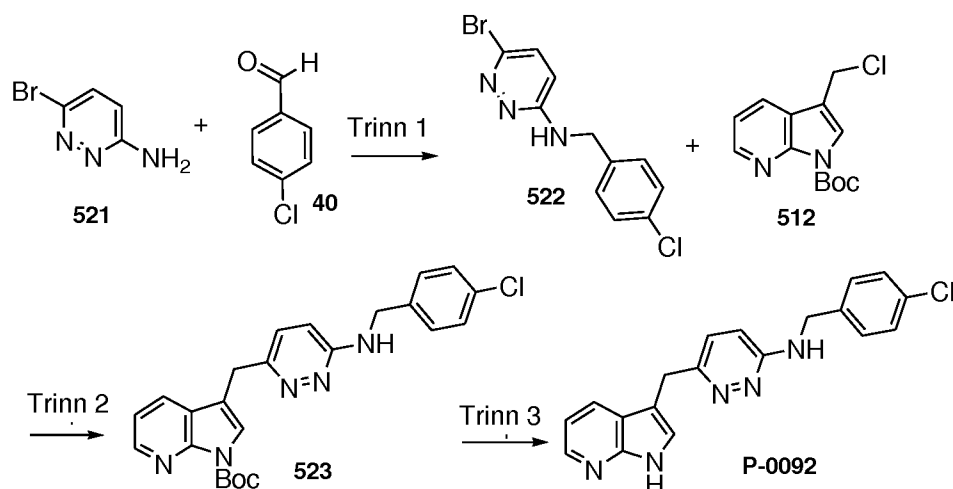
15

Eksempel 7: Syntese av (4-klorbenzyl)[6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridazin-3-yl]amin P-0092.

(4-klorbenzyl)[6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridazin-3-yl]amin P-0092 ble syntetisert i 3 trinn, som vist i skjema 161.

20

Skjema 161

Trinn 1 - Syntese av (6-brompyridazin-3-yl)(4-klorbenzyl)amin (522).

Til 6-brompyridazin-3-ylamin (521, 0,85 g, 0,0049 mol) i acetonitril (30,0 ml) ble det tilsatt 4-klorbenzaldehyd (40, 0,82 g, 0,0058 mol), trietylsilan (4,0 ml, 0,025 mol) og trifluoreddiksyre (2,0 ml, 0,026 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat, hvilket gir et hvitt, fast stoff (522, 1,0 g). MS (ESI) $[M+H]^+ = 298,3, 300,2$.

Trinn 2 - Fremstilling av 3-[6-(4-klorbenzylamino)pyridazin-3-ylmetyl]-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester (523).

Til (6-brompyridazin-3-yl)(4-klorbenzyl)amin (522, 0,560 g, 1,88 mmol) i tetrahydrofuran (45,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved -78°C , ble det langsomt tilsatt n-butyllitium (2,50 M i heksan, 0,760 ml). Etter 10 minutter ble 1,2-bis(klor-dimetylsilanyl)etan (0,201 g, 0,94 mmol) i tetrahydrofuran (5,0 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78°C , fulgt av langsom tilsetning av 1,70 M tert-butyllitium i heksan (1,20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter, fulgt av tilsetning av en løsning av $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (0,6 M i tetrahydrofuran, 3,00 ml) og 3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester (512, 0,47 g, 1,8 mol) i tetrahydrofuran (10,0 ml). Etter 30 minutter fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsul-

fat og filtrert. Filtratet ble behandlet med trifluoreddiksyre (1,0 ml) oppløst i diklor-
metan (10,0 ml) i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vandig
kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over
vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset med silikagel-
5 kolonnekromatografi under eluering med 60% etylacetat i heksan, hvilket gir den
ønskede forbindelse (523, 0,10 g, 23,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 450,1$.

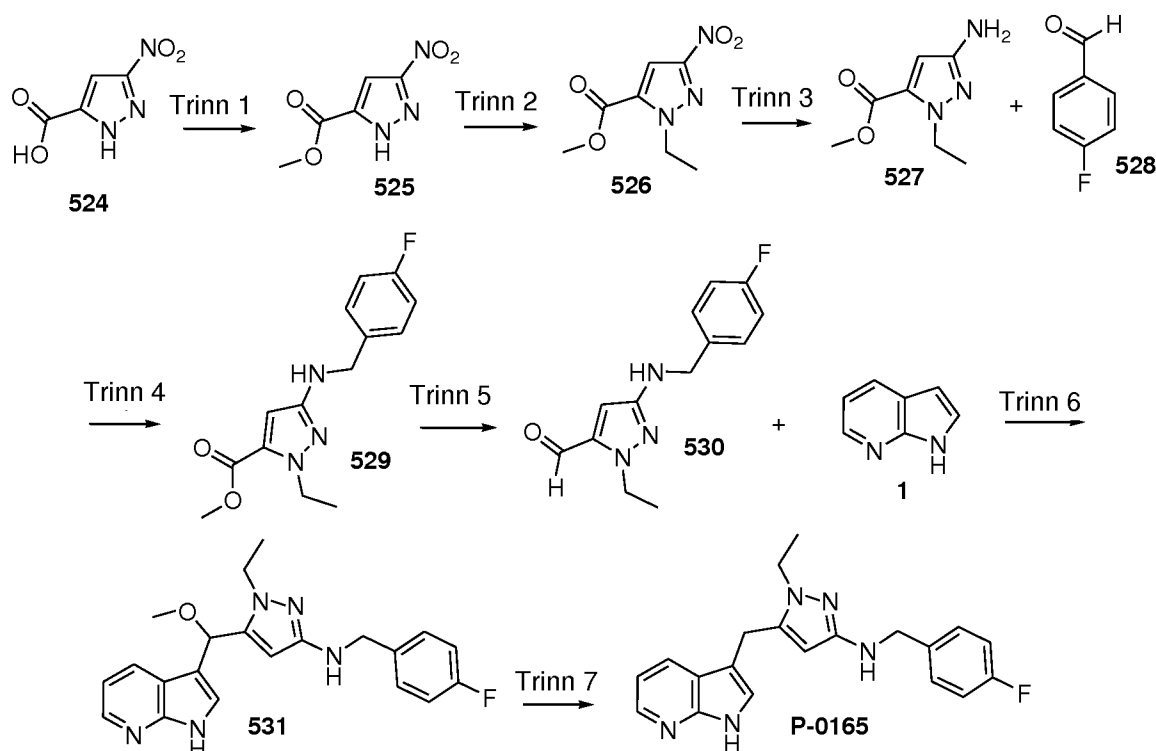
Trinn 3 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)[6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-
metyl)pyridazin-3-yl]amin (P-0092).

10 Til 3-[6-(4-klorbenzylamino)pyridazin-3-ylmetyl]pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-
karboksylsyre-tert-butylester (523, 50,0 mg, 0,111 mmol) i diklormetan (10,0 ml)
ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,30 ml, 0,0039 mol). Reaksjonsblandingen ble
omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet,
hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget
15 ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket
med etylacetat og heksan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0092, 7,3 mg,
19,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,1$.

Eksempel 8: Syntese av [1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-
3-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0165.

20 [1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)-
amin P-0165 ble syntetisert i 7 trinn, som vist i skjema 162.

Skjema 162



Trinn 1 - Fremstilling av 5-nitro-2H-pyrazol-3-karboksylsyre-metylester

5 (525).

Til 5-nitro-2H-pyrazol-3-karboksylsyre (524, 10,0 g, 0,0637 mol) i metanol (100,0 ml) ble det tilsatt konsentrert svovelsyre (1,00 ml, 0,0180 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget
 10 ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensert ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (525, 1,5 g, 13,8%).

Trinn 2 - Fremstilling av 2-etyl-5-nitro-2H-pyrazol-3-karboksylsyre-metylester (526).

15

Til 5-nitro-2H-pyrazol-3-karboksylsyre-metylester (525, 2,50 g, 0,0146 mol) i N,N-dimetylformamid (62,5 ml) ble det tilsatt jodetan (1,2 ml, 0,016 mol) og kaliumkarbonat (4,17 g, 0,0301 mol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann
 20 og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt na-

triumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renset ved silikagel-kolonne-kromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (526, 1,3 g, 44,7%).

5 Trinn 3 - Fremstilling av 5-amino-2-etyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (527).

Til 2-etyl-5-nitro-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (526, 1,30 g, 6,53 mmol) i metanol (60,0 ml) ble det tilsatt 20% Pd(OH)₂/C (0,1 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt under hydrogenatmosfære natten over. Reaksjonsblandingen
10 ble filtrert og inndampet, hvilket gir et lysegult, fast stoff (527, 1,0 g, 90,6%).

Trinn 4 - Fremstilling av 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (529).

Til 5-amino-2-etyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (527, 1,00 g, 5,91
15 mmol) i acetonitril (27,5 ml) ble det tilsatt 4-fluorbenzaldehyd (528, 0,660 ml, 6,26 mmol), trietylsilan (4,77 ml, 0,0298 mol) og trifluoreddiksyre (2,38 ml, 0,0310 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C i 4 timer, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renset ved
20 silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (529, 1,00 g, 61%).

Trinn 5 - Fremstilling av 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karb-aldehyd (530).

25 Til 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (529, 1,00 g, 3,61 mol) i tetrahydrofuran (70,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved romtemperatur, ble litiumtetrahydroaluminat (1,00 M i tetrahydrofuran, 10,00 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, fulgt av langsom tilsetning av natriumsulfatdekahydrat (15,0 g). Etter 2 timer ble
30 reaksjonsblandingen filtrert, inndampet og renset med silikagel-kolonne-kromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir en gul olje (530, 0,16 g, 18%). MS (ESI) [M+H]⁺ = 248,2.

Trinn 6 - Fremstilling av 1-etyl-5-[metoksy-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-3-yl-(4-fluorbenzyl)amin (531).

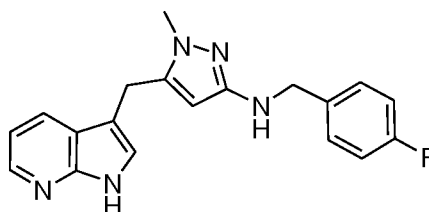
Til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1, 54,0 mg, 0,46 mmol) i metanol (15,0 ml) ble det tilsatt 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karbaldehyd (530, 110,0 mg, 0,44 mmol) og kaliumhydroksid (0,60 g, 0,011 mol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 40% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (531, 0,12 g, 71,1%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 378,2$.

Trinn 7 - Fremstilling av [1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0165).

Til 1-etyl-5-[metoksy-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-3-yl-(4-fluorbenzyl)amin (531, 0,12 g, 0,32 mmol) i acetonitril (10,0 ml, 0,191 mol) ble det tilsatt trietylsilan (0,60 ml, 0,0038 mol) og trifluoreddiksyre (0,30 ml, 0,0039 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat og heksan, hvilket gir rå forbindelse. ^1H NMR indikerte at reaksjonen var ufullstendig. Den rå forbindelsen ble oppløst i diklormetan (15,0 ml), trifluoreddiksyre (0,30 ml) og trietylsilan (0,60 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 43 °C i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat og heksan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0165, 18,7 mg, 17%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,3$.

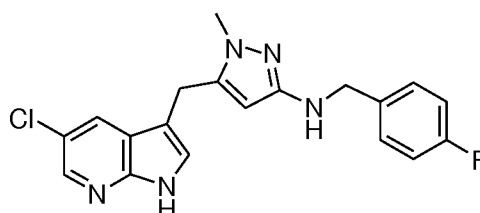
(4-fluorbenzyl)[1-metyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]amin P-0169

55



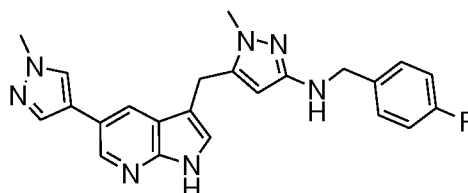
ble fremstilt ved anvendelse av protokollen i skjema 162, ved å substituere jodetan med jodmetan i trinn 2. MS (ESI) $[M+H]^+ = 336,3$.

- 5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0170



- ble fremstilt ved anvendelse av protokollen i skjema 162, ved å substituere jodetan med jodmetan i trinn 2 og 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 1 med 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin i trinn 6. MS (ESI) $[M+H]^+ = 370,3$.

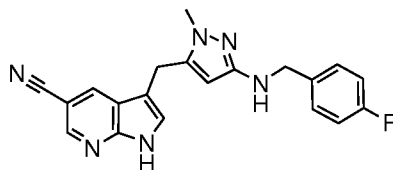
(4-fluorbenzyl){1-metyl-5-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrazol-3-yl}amin P-0180



- 15 ble fremstilt ved anvendelse av protokollen i skjema 162, ved å substituere jodetan med jodmetan i trinn 2 og 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 1 med 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (fremstilt som beskrevet i eksempel 18, skjema 172) i trinn 6. MS (ESI) $[M+H]^+ = 416,2$.

- 20 3-[5-(4-fluorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-5-karbonitril P-0191

56



ble fremstilt ved anvendelse av protokollen i skjema 162, ved å substituere 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 1 med 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril i trinn 6. MS (ESI) $[M+H]^+ = 361,5$.

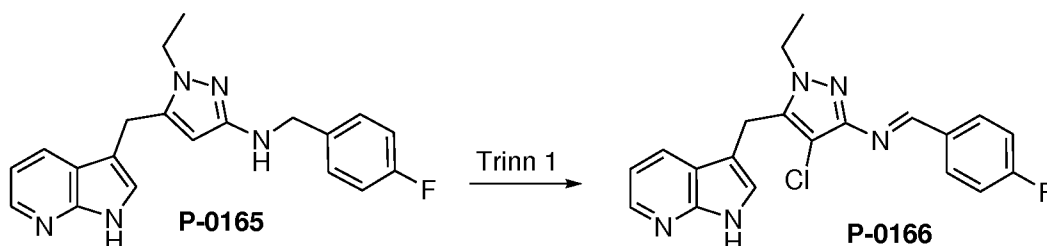
5

Eksempel 9: Syntese av [4-klor-1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl][1-(4-fluorfenyl)met-(E)-yliden]amin P-0166.

[4-klor-1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl][1-(4-fluorfenyl)met-(E)-yliden]amin P-0166 ble syntetisert i 1 trinn, som vist i skjema 163.

10

Skjema 163



15

Trinn 1 - Fremstilling av [4-klor-1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl][1-(4-fluorfenyl)met-(E)-yliden]amin (P-0166).

Til [1-etyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0165, 10,1 mg, 0,0289 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 8, skjema 162) i acetonitril (8,0 ml) ble det tilsatt N-klorosuksinimid (4,18 mg, 0,0318 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0166, 1,1 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 382,1$.

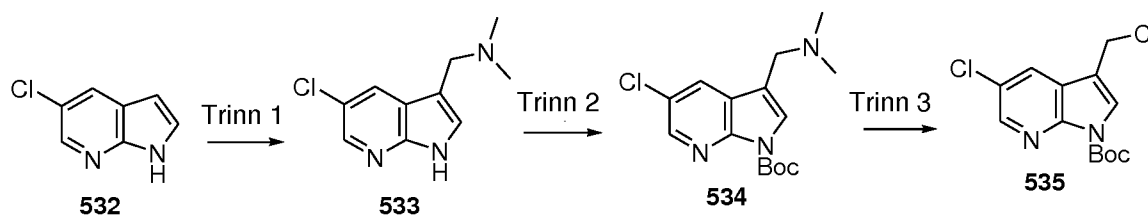
20

Eksempel 10: Syntese av 5-klor-3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester.

5-klor-3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester ble syntetisert i 3 trinn, som vist i skjema 164.

5

Skjema 164



Trinn 1 - Fremstilling av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)dimetylamin (533).

10

Til 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (532, 8,00 g, 0,0524 mol) i isopropylalkohol (250,0 ml) ble det tilsatt dimetylamin-hydroklorid (4,79 g, 0,0587 mol) og formaldehyd (1,77 g, 0,0589 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, fulgt av tilbakeløpsbehandling i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet, hvilket gir rå forbindelse (533, 10,0 g, 91%), som ble anvendt direkte i neste trinn.

15

Trinn 2 og 3 - Fremstilling av 5-klor-3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (535).

20

5-klor-3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester 535 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 158 (eksempel 4), trinn 1 og 2, ved å substituere dimetyl(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)amin 2 med (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)dimetylamin 533 i trinn 1.

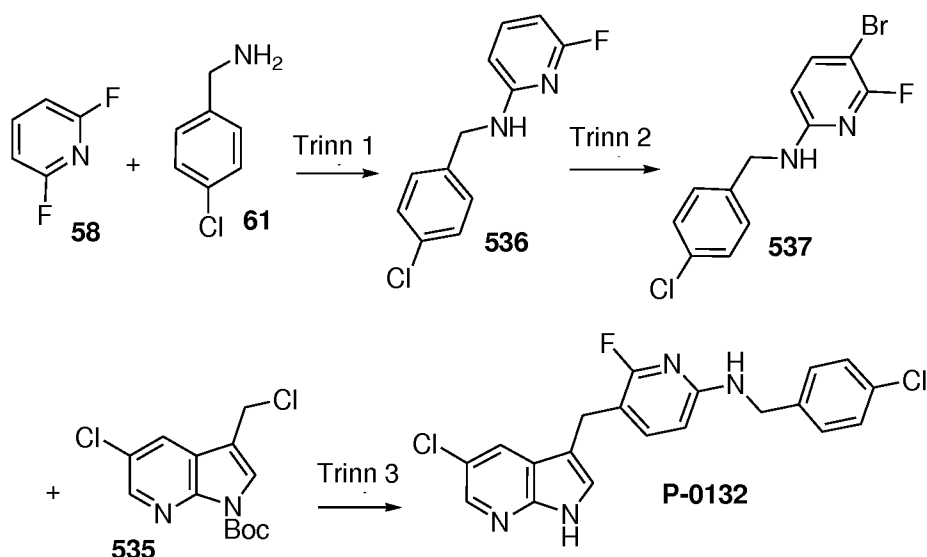
25

Eksempel 11: Syntese av (4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl]amin P-0132.

(4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl]amin P-0132 ble syntetisert i 3 trinn, som vist i skjema 165.

30

58

Skjema 165Trinn 1 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)(6-fluorpyridin-2-yl)amin (536).

5 Til 2,6-difluorpyridin (58, 9,85 g, 0,0856 mol) i N-metylpyrrolidinon (50,0 ml) ble det tilsatt p-klorbenzylamin (61, 10,5 ml, 8,63 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (30,0 ml, 0,172 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inn-

10 dampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% etylacetat i heksan, deretter vasket med etylacetat/heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (536, 10 g, 50%).

Trinn 2 - Fremstilling av (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin
 15 (537).

Til (4-klorbenzyl)(6-fluorpyridin-2-yl)amin (536, 1,03 g, 4,35 mmol) i acetonitril (30,0 ml), under nitrogenatmosfære, ble N-bromsuksinimid (0,820 g, 4,61 mol) langsomt tilsatt. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen hellet i en løsning av natriumtiosulfat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over

20 natriumsulfat, inndampet og krystallisert med etylacetat og heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (537, 1,10 g, 80,1%).

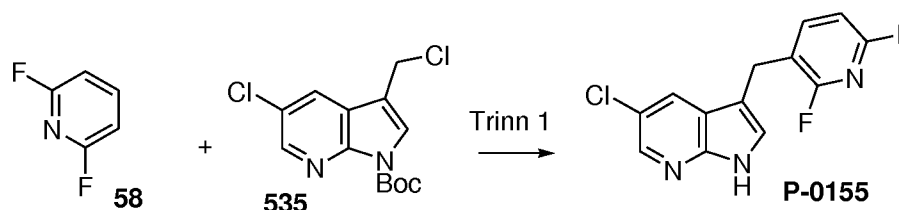
Trinn 3 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl]amin (P-0132).

Til (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin (537, 2,76 g, 8,75 mol) i tetrahydrofuran (90,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble n-butyllitium (2,50 M i heksan, 3,64 ml) langsomt tilsatt. Etter 60 minutter ble 1,2-bis(klor-
 5 dimetylsilanyl)etan (0,942 g, 4,38 mol) i tetrahydrofuran (8,0 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C, fulgt av tilsetning av tert-butyllitium (1,70 M i heksan, 10,50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, fulgt
 10 av tilsetning av 0,65 M CuCN.2LiCl i tetrahydrofuran (14,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -35 °C i 10 minutter, fulgt av tilsetning av 5-klor-3-klormetylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (535, 1,70 g, 5,64 mol, fremstilt som beskrevet i eksempel 10, skjema 164) i tetrahydrofuran (10,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i 1 time, og 2 N HCl (30 ml) ble
 15 tilsatt til reaksjonsblandingen, deretter omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig ammoniakk og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensert med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 30% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0132, 0,75 g, 33,1%). MS (ESI) [M+H]⁺ =
 20 401,1.

Eksempel 12: Syntese av 5-klor-3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin P-0155.

5-klor-3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin P-0155 ble
 25 syntetisert i 1 trinn, som vist i skjema 166.

Skjema 166

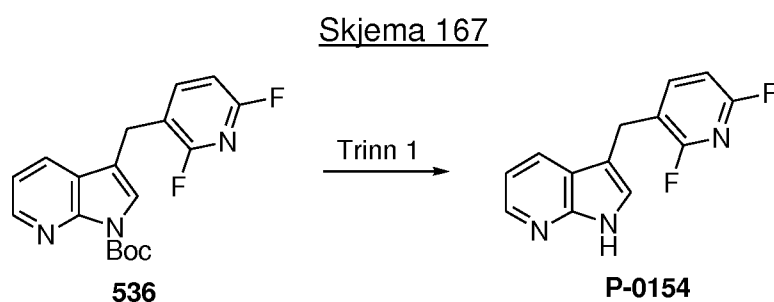


Trinn 1 - Fremstilling av 5-klor-3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0155).

Til 2,6-difluorpyridin (58, 3,40 g, 0,0295 mol) i tetrahydrofuran (200,0 ml),
 5 under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble 2,50 M n-butyllitium i heksan (12,0 ml)
 langsomt tilsatt. Etter 60 minutter ble CuCN.2LiCl (0,75 M i tetrahydrofuran, 40,0
 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter 5 minutter ble 5-klor-3-klormetylpyrrolo-
 [2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (535, 4,20 g, 0,0139 mol, fremstilt
 som beskrevet i eksempel 10, skjema 164) i tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt til reak-
 10 sjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C natten over, deret-
 ter hellet i vann og ammoniakk (10 ml) og ekstrahert med etylacetat. Det organis-
 ke laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og
 rensed ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 15% etylacetat i
 heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0155, 300 mg, 7,7%). MS (ESI) $[M-H]^+ =$
 15 278,1.

Eksempel 13: Syntese av 3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin P-0154.

3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin P-0154 ble synteti-
 20 sert i 1 trinn, som vist i skjema 167.



Trinn 1 - Fremstilling av 3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0154).

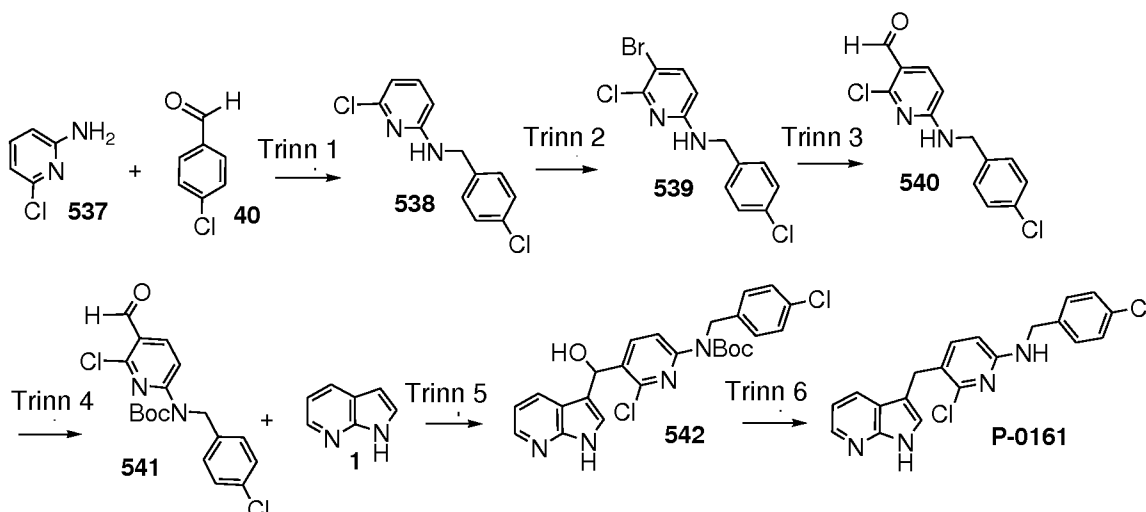
Til 3-(2,6-difluorpyridin-3-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (536, 0,35 g, 1,0 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 10, skjema 164, ved å erstatte 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 532 med 1H-pyrrolo[2,3-b]-

pyridin i trinn 1) i N-metylpyrrolidinon (3,00 ml) ble det tilsatt p-klorbenzylamin (0,20 ml, 1,6 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,30 ml, 0,0017 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50 °C i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og det rå mellomproduktet oppløst i diklormetan (15,0 ml) og trifluoreddiksyre (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 35% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0154, 0,18 g, 72%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 246,2$.

Eksempel 14: Syntese av 5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-klorpyridin-2-amin P-0161.

5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-klorpyridin-2-amin P-0161 ble syntetisert i 6 trinn, som vist i skjema 168.

Skjema 168



20

Trinn 1 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)(6-klorpyridin-2-yl)amin (538).

Til 6-klorpyridin-2-ylamin (537, 5,60 g, 0,0436 mol) i acetonitril (300 ml) ble det tilsatt 4-klorbenzaldehyd (40, 6,7 g, 0,048 mol), trifluoreddiksyre (13 ml, 0,17 mol) og trietyltilan (21 ml, 0,13 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilba-

keløp i 4 timer, deretter inndampet, hellet i vann, ekstrahert med etylacetat og vasket med natriumbikarbonat og saltvann. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Filtratet ble rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (538, 6,5 g, 59%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 255,1$.

Trinn 2 - Fremstilling av (5-brom-6-klorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin (539).

Til (4-klorbenzyl)(6-klorpyridin-2-yl)amin (538, 4,00 g, 0,0158 mol) i acetonitril (66,7 ml, 1,28 mol), under nitrogenatmosfære, ble N-bromsuksinimid (2,81 g, 0,0158 mol) i acetonitril (20 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, inndampet og krystallisert med etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (539, 2,60 g, 95,3%).

Trinn 3 - Fremstilling av 2-klor-6-(4-klorbenzylamino)pyridin-3-karbaldehyd (540).

Til (5-brom-6-klorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)amin (539, 2,60 g, 7,83 mmol) i tetrahydrofuran (60,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble isopropylmagnesiumklorid (2,00 M i tetrahydrofuran, 4,20 ml) tilsatt i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 20 minutter, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Tert-butyllitium (1,70 M i heksan, 10,2 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen i løpet av 10 minutter. Etter 40 minutter ble N,N-dimetylformamid (1,80 ml, 0,0232 mol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 40 minutter, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i ytterligere 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 35% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et lysegult, fast stoff (540, 1,0 g, 45,4%). MS (ESI) $[M-H]^- = 279,0$.

Trinn 4 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)(6-klor-5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (541).

Til 2-klor-6-(4-klorbenzylamino)pyridin-3-karbaldehyd (540, 0,40 g, 1,42 mmol) i diklormetan (10,0 ml) ble det tilsatt 4-dimetylaminopyridin (10,0 mg, 0,082 mmol), di-tert-butyldikarbonat (0,693 g, 3,17 mmol) og trietylamin (0,50 ml, 0,0036 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (541, 0,45 g, 83,0%).

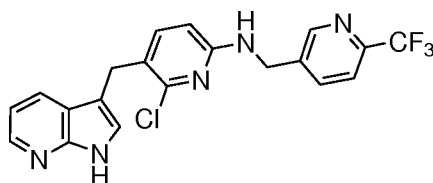
Trinn 5 - Fremstilling av (4-klorbenzyl)-6-klor-5-[hydroksy(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]pyridin-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (542).

Til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1, 465 mg, 3,93 mmol) i metanol (50 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (0,630 g, 0,0157 mol) og (4-klorbenzyl)(6-klor-5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (541, 1,5 g, 0,0039 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (542, 1,0 g, 51%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 499,1$.

Trinn 6 - Fremstilling av 5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl)-N-(4-klorbenzyl)-6-klorpyridin-2-amin (P-0161).

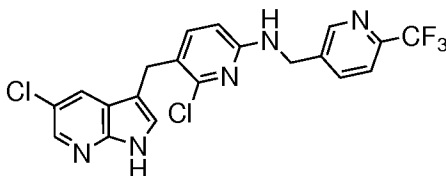
Til (4-klorbenzyl)-6-klor-5-[hydroksy-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]pyridin-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (542, 1,00 g, 2,00 mmol) i acetonitril (130,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (11,5 ml, 0,0720 mol) og trifluorediksyre (5,5 ml, 0,071 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat og heksan, hvilket gir et lysegult, fast stoff (P-0161, 480 mg, 62%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 383,1, 385,1$.

[6-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0174



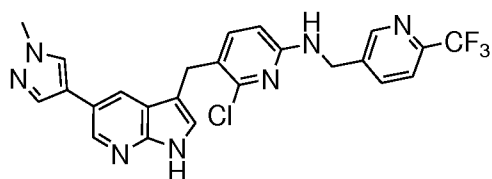
ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 168, ved å substituere 4-klorbenz-
 5 aldehyd 40 med 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 418,2$.

[6-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0176



10 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 168, ved å substituere 4-klorbenz-
 aldehyd 40 med 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd i trinn 1 og 1H-pyrrolo[2,3-b]-
 pyridin 1 med 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 5. MS (ESI) $[M+H]^+ = 452,0$.

15 {6-klor-5-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl]-
 pyridin-2-yl}(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0179



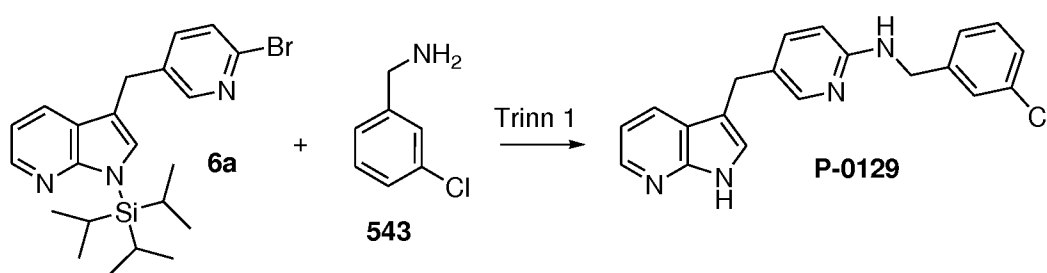
ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 168, ved å substituere 4-klorbenz-
 aldehyd 40 med 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd i trinn 1 og 1H-pyrrolo[2,3-b]-
 20 pyridin 1 med 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (fremstilt som
 beskrevet i eksempel 18, skjema 172) i trinn 5. MS (ESI) $[M+H]^+ = 498,0$.

Eksempel 15: Syntese av (3-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]amin P-0129.

(3-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0129

5 ble syntetisert i 1 trinn, som vist i skjema 169.

Skjema 169



10 Trinn 1 - Fremstilling av (3-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0129).

3-(6-bromopyridin-3-ylmetyl)-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (6a, 10 mg, 0,023 mmol) ble kombinert med 3-klorbenzylamin (543, 13 mg, 0,093 mmol) i dioksan (0,3 ml). Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (3 mg), 4,5-bis-(difenylofosfin)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 3 mg) og natrium-tert-butoksid (15 mg) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 100 °C natten over. Eddiksyre (0,1 ml) ble tilsatt og løsningsmidlene fjernet under redusert trykk. Det gjenværende residuet ble oppløst i DMSO og renset ved reversert fase HPLC på en YMC-Pack ODS-A C-18-kolonne (50 mm x 10 mm ID), under eluering med vann med 0,1 % trifluoreddiksyre og 5-40% acetonitril med 0,1% trifluoreddiksyre i løpet av 13 minutter, ved en strømningshastighet på 6 ml/minutt, hvilket gir den ønskede forbindelse P-0129. MS (ESI) $[M+H]^+ = 349,1$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 169, ved å erstatte 3-klorbenzylamin 543 med et passende amin. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

(4-morfolin-4-ylmetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0093),

pyridin-3-ylmetyl-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0094),

(5-metylisoksazol-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0095),

5 (2-pyrrolidin-1-yletyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0096),

[1-(4-metansulfonylfenyl)etyl][5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0097),

(2-metoksyetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
10 (P-0098),

(2-morfolin-4-yletyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0099),

((R)-1-fenyletyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0125),

15 (3-morfolin-4-ylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0126),

[1-(2-fluorfenyl)etyl][5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0127),

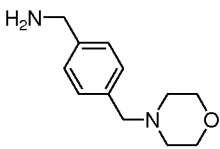
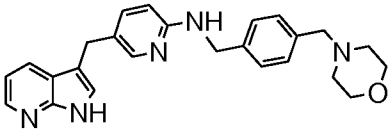
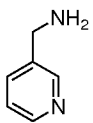
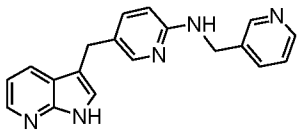
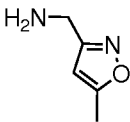
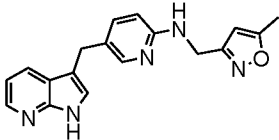
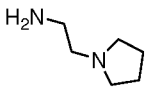
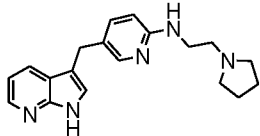
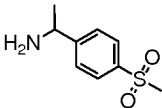
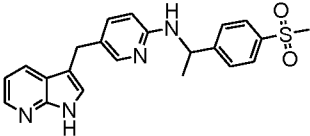
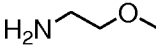
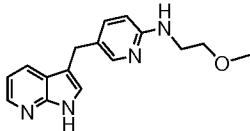
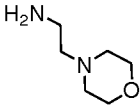
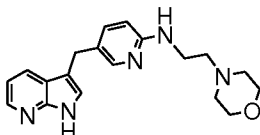
[2-(3-fluorfenyl)etyl][5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
20 (P-0128),

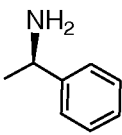
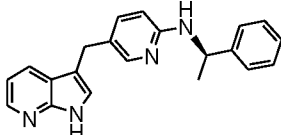
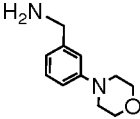
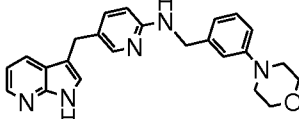
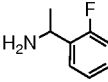
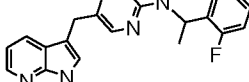
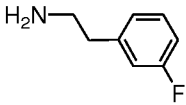
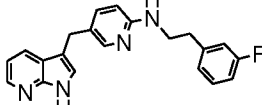
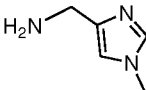
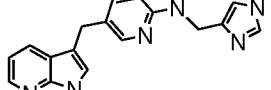
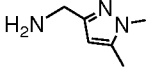
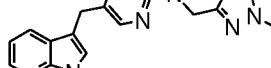
(1-metyl-1H-imidazol-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0130) og

(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0131).

25

Følgende tabell viser aminet (kolonne 2) anvendt i skjema 169 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer og kolonne 4 den observerte masse.

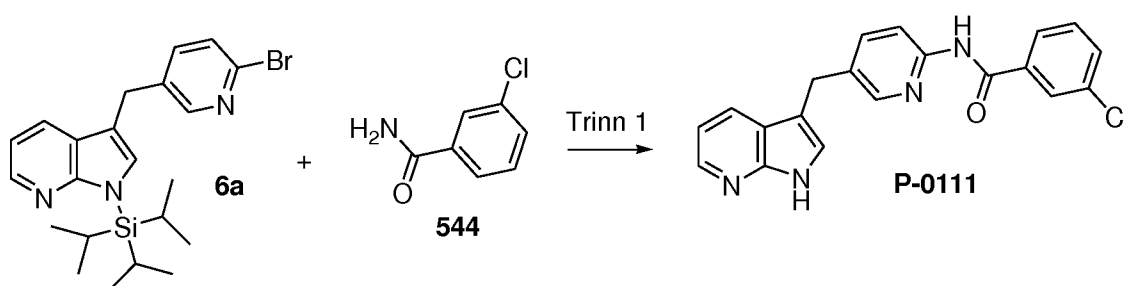
Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0093			414,3
P-0094			316,3
P-0095			319,9
P-0096			322,3
P-0097			407,1
P-0098			283,5
P-0099			338,3

Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0125			329,1
P-0126			400,3
P-0127			347,1
P-0128			347,1
P-0130			319,1
P-0131			333,1

Eksempel 16: Syntese av 3-klor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid P-0111.

3-klor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid P-0111
 5 ble syntetisert i 1 trinn, som vist i skjema 170.

Skjema 170



10 Trinn 1 - Fremstilling av 3-klor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]benzamid (P-0111).

3-(6-bromopyridin-3-ylmetyl)-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (6a, 10 mg, 0,023 mmol) ble kombinert med 3-klorbenzamid (544, 15 mg, 0,096 mmol) i dioksan (0,4 ml). Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (3 mg), 4,5-bis(difenyl-
 15 fosfin)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 3 mg) og natrium-tert-butoksid (15 mg) ble tilsatt. Cesiumkarbonat (20 mg) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 100 °C natten over. Eddiksyre (0,1 ml) ble tilsatt og løsningsmidlene fjernet under redusert trykk. Det gjenværende residuet ble oppløst i DMSO (0,2 ml) og renses ved rever-
 20 sert fase HPLC på en YMC-Pack ODS-A C-18-kolonne (50 mm x 10 mm ID), under eluering med vann med 0,1 % trifluoreddiksyre og 5-40% acetonitril med 0,1% trifluoreddiksyre i løpet av 13 minutter, ved en strømningshastighet på 6 ml/minutt, hvilket gir den ønskede forbindelse P-0111. MS (ESI) $[M+H]^+ = 363,1$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 170, ved å erstatte 3-klorbenzamid 544 med et passende amid. Følgende forbindelser
 25 ble dannet ved å følge denne prosedyren:

3,4-diklor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid (P-0100),

- 2-klor-4-fluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0101),
- 2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-karboksylsyre[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-
metyl)pyridin-2-yl]amid (P-0102),
- 5 tiofen-2-karboksylsyre[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amid (P-0103),
- 2-metoksy-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]isonikotin-
amid (P-0104),
- N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]isonikotinamid (P-0105),
- 10 pyrazin-2-karboksylsyre[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amid (P-0106),
- pyridin-2-karboksylsyre[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amid (P-0107),
- 6-metyl-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]nikotinamid
15 (P-0108),
- 4-fluor-3-metyl-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benz-
amid (P-0109),
- 5-metylpyrazin-2-karboksylsyre[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amid (P-0110),
- 20 4-fluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-3-trifluormetyl-
benzamid (P-0112),
- N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-3-trifluormetoksybenz-
amid (P-0113),
- N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-3-trifluormetyl-benz-
25 amid (P-0114),
- 3-klor-4-fluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0115),
- 3,4-difluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0116),
- 30 2-klor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0117),
- 5-fluor-2-metyl-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benz-
amid (P-0118),

2-fluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0119),

3-metoksy-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0120),

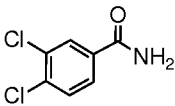
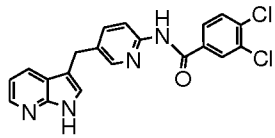
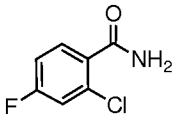
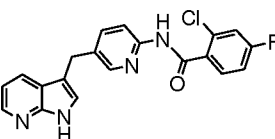
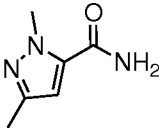
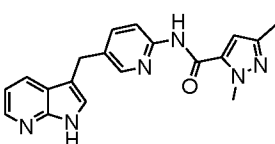
5 3-fluor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0121),

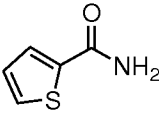
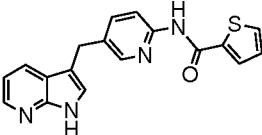
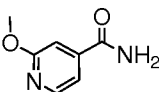
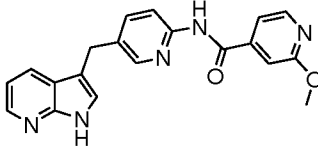
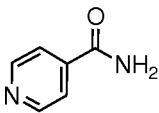
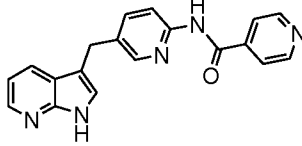
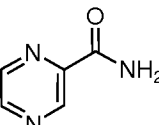
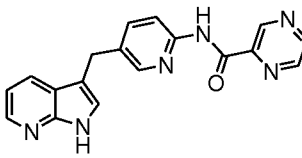
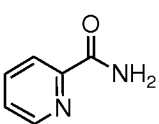
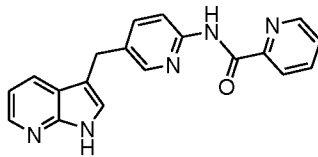
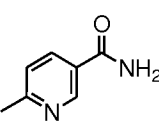
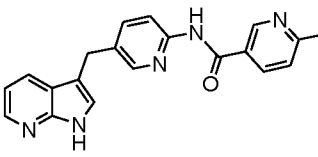
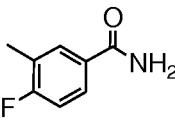
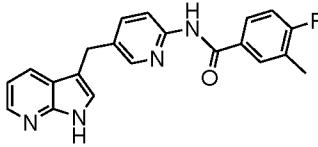
3-metyl-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]benzamid
(P-0122) og

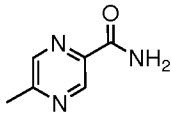
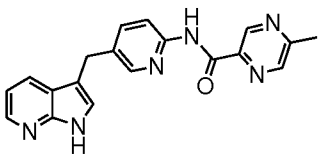
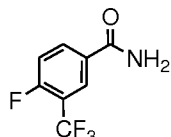
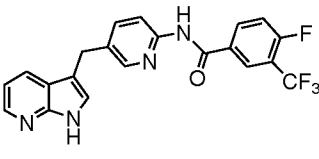
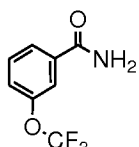
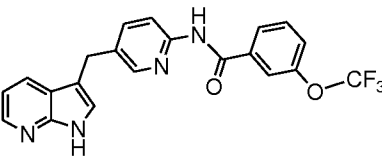
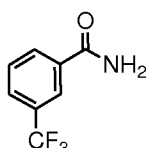
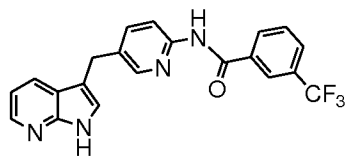
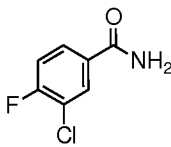
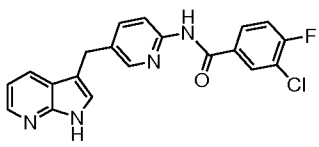
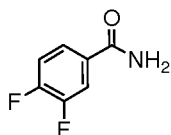
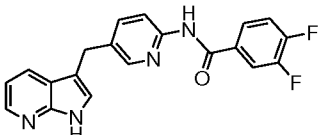
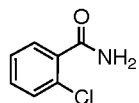
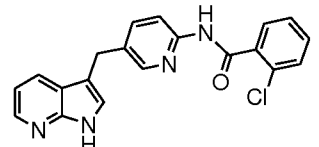
10 2-klor-N-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]isonikotinamid (P-
0123).

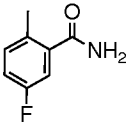
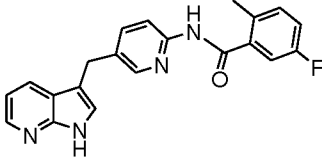
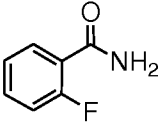
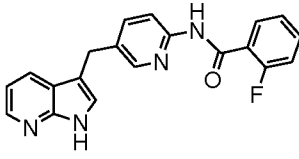
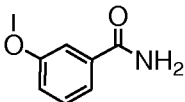
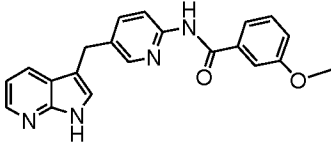
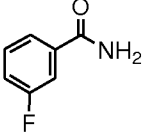
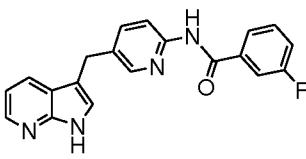
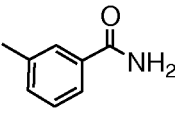
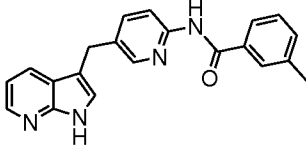
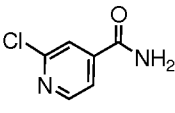
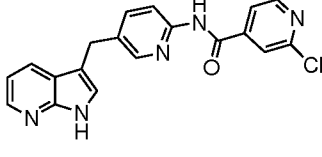
Følgende tabell viser amidet (kolonne 2) anvendt i skjema 170 for å tilveie-
bringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og
kolonne 4 den observerte masse.

15

Forbindelsens nummer	Amid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0100			397,1
P-0101			381,1
P-0102			347,1

Forbindelsens nummer	Amid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺ observert
P-0103			335,1
P-0104			360,3
P-0105			329,9
P-0106			331,1
P-0107			329,9
P-0108			344,3
P-0109			361,1

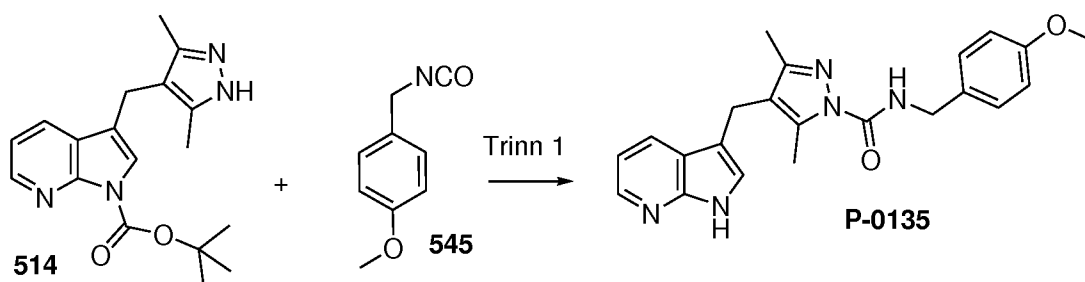
Forbindelsens nummer	Amid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0110			345,1
P-0112			415,1
P-0113			413,1
P-0114			397,1
P-0115			381,1
P-0116			365,1
P-0117			363,1

Forbindelsens nummer	Amid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0118			361,1
P-0119			347,1
P-0120			359,1
P-0121			347,1
P-0122			343,1
P-0123			364,3

Eksempel 17: Syntese av 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrazol-1-karboksytsyre-4-metoksybenzylamid P-0135.

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksytsyre-4-
 5 metoksybenzylamid P-0135 ble syntetisert i 1 trinn, som vist i skjema 171.

Skjema 171



10 Trinn 1 - Fremstilling av 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrazol-1-karboksytsyre-4-metoksybenzylamid (P-0135).

3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (514, 10 mg, 0,03 mmol) ble oppløst i diklormetan (0,5 ml). 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (6 mg, 0,04 mmol) ble tilsatt. 1-isocyanatometyl-4-metoksybenzen (545, 6,5 mg, 0,04 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen fikk forløpe ved
 15 romtemperatur i 30 minutter. Eddiksyre (0,2 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Løsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dimetyl-sulfoksid (0,2 ml) og rensert ved reversert fase HPLC på en Phenomenex-kolonne (50 mm x 10 mm ID), under eluering med vann med 0,1 % trifluoreddiksyre og
 20 20-100% acetonitril med 0,1% trifluoreddiksyre i løpet av 16 minutter, ved en strømningshastighet på 6 ml/minutt, hvilket gir den ønskede forbindelse P-0135. MS (ESI) $[M+H]^+ = 390,3$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 171, ved å erstatte 1-isocyanatometyl-4-metoksybenzen 545 med et passende isocyanat
 25 eller bromid. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0133),

2-[3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-yl]-1-fenyl-
etanon (P-0134),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-2-
klorbenzylamid (P-0136),

5 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-2-
fluorbenzylamid (P-0137),

3-[3,5-dimetyl-1-(5-trifluormetylfuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-ylmetyl]-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0138),

3-[3,5-dimetyl-1-(5-metylisoksazol-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-ylmetyl]-1H-
10 pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0139),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-4-
klorbenzylamid (P-0140),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre[2-
(4-etoksyfenyl)etyl]amid (P-0141),

15 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-3-
metoksybenzylamid (P-0142),

3-{3,5-dimetyl-1-[4-metyl-2-(4-trifluormetylfenyl)tiazol-5-ylmetyl]-1H-pyrazol-
4-ylmetyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0143),

3-[3,5-dimetyl-1-(4-metyl-2-fenyltiazol-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-ylmetyl]-1H-
20 yrrolo[2,3-b]pyridin (P-0144),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-2-
metoksybenzylamid (P-0145),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre[2-
(2,4-diklorfenyl)etyl]amid (P-0146),

25 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre[2-
(4-fluorfenyl)etyl]amid (P-0147),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre[2-
(2-fluorfenyl)etyl]amid (P-0148),

3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre
30 ((S)-1-fenyletyl)amid (P-0149),

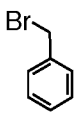
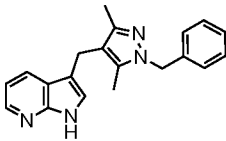
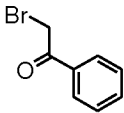
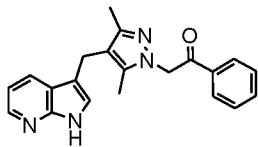
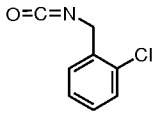
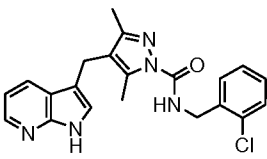
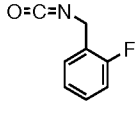
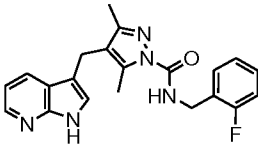
3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-3-
fluorbenzylamid (P-0150),

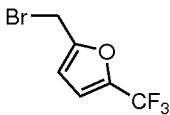
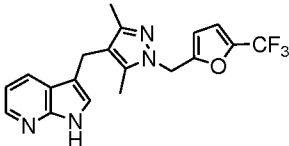
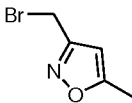
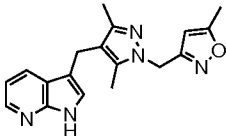
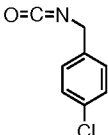
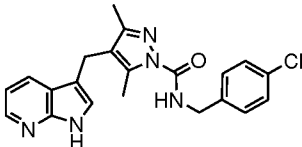
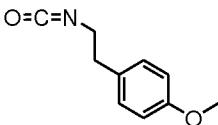
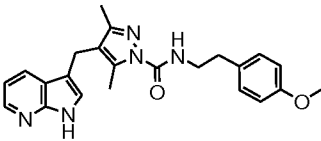
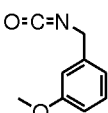
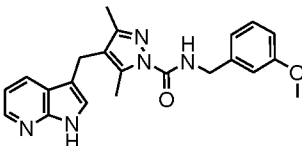
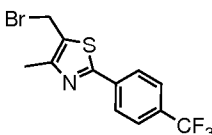
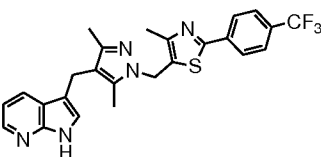
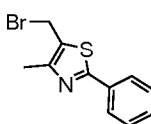
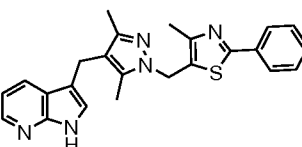
3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-4-fluorbenzylamid (P-0151),

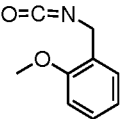
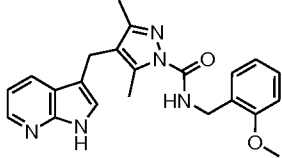
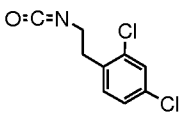
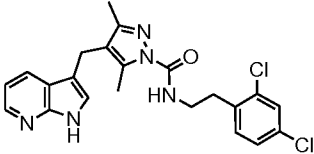
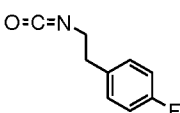
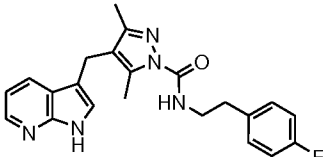
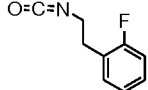
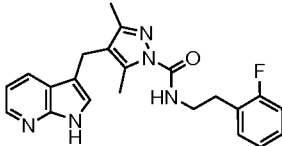
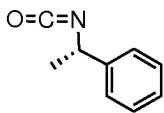
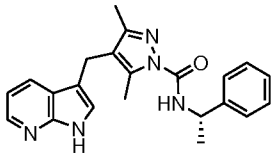
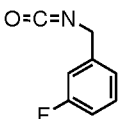
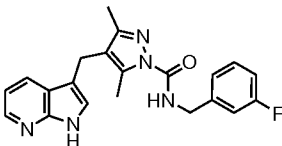
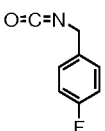
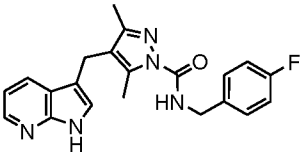
3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-4-metylbenzylamid (P-0152) og

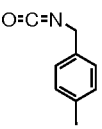
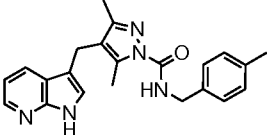
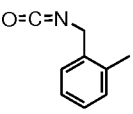
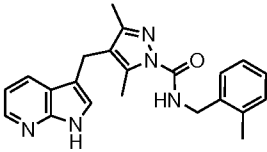
5 3,5-dimetyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrazol-1-karboksylsyre-2-metylbenzylamid (P-0153).

Følgende tabell viser isocyanatet eller bromidet (kolonne 2) anvendt i skje-
ma 171 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindel-
10 sens nummer, og kolonne 4 den observerte masse.

Forbindelsens nummer	Isocyanat eller bromid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0133			317,1
P-0134			345,1
P-0136			394,3
P-0137			378,3

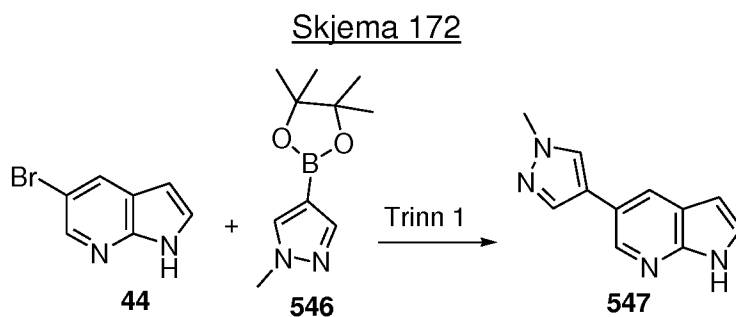
Forbindelsens nummer	Isocyanat eller bromid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0138			375,1
P-0139			322,3
P-0140			393,9
P-0141			404,3
P-0142			390,3
P-0143			482,3
P-0144			414,3

Forbindelsens nummer	Isocyanat eller bromid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0145			390,3
P-0146			442,3
P-0147			392,3
P-0148			392,3
P-0149			374,3
P-0150			378,3
P-0151			378,3

Forbindelsens nummer	Isocyanat eller bromid	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0152			374,3
P-0153			374,3

Eksempel 18: Syntese av 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin 547.

- 5 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 547 ble syntetisert i 1 trinn fra 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 44, som vist i skjema 172.



10

Trinn 1 - Fremstilling av 5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (547).

- 15 Til 5-brom-7-azaindol (44, 1,04 g, 5,28 mmol) i 1,00 M kaliumkarbonat i vann (15,8 ml) og tetrahydrofuran (50,0 ml) ble det tilsatt 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl[1.3.2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (546, 1,65 g, 7,92 mmol), tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium(0) (0,305 mg, 0,26 mmol) og tetra-n-butylammoniumjodid (0,20 g, 0,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 70 °C natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og det organiske laget vasket med saltvann,

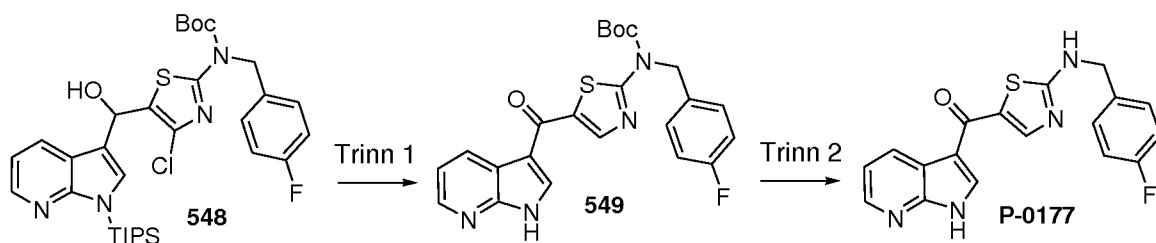
tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% etylacetat i heksan, hvilket gir et lysegult, fast stoff (547, 670 mg, 64,0%). MS(ESI) $[M+H]^+ = 199,4$.

5 Eksempel 19: Syntese av [2-(4-fluorbenzylamino)thiazol-5-yl](1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)metanon P-0177.

[2-(4-fluorbenzylamino)thiazol-5-yl](1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon P-0177 ble syntetisert i 2 trinn, som vist i skjema 173.

10

Skjema 173



Trinn 1 - Fremstilling av (4-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)thiazol-2-yl]karbaminsyre-tert-butylester (549).

15 En blanding av {4-klor-5-[hydroksy-(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)metyl]thiazol-2-yl}pyridin-4-ylmetyl-karbaminsyre-tert-butylester (548, 0,397 g, 0,57 mmol, fremstilt i henhold til protokollen i skjema 159, eksempel 5, ved å erstatte 4-(aminometyl)pyridin 516 med 4-fluorbenzylamin i trinn 1, isolert etter trinn 3), trietylsilan (1,0 ml, 6,3 mmol) og trifluorediksyre (0,5 ml, 6 mmol) i
20 acetonitril (10 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med natriumbikarbonat og saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (549, 0,11 g, 9%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 451,10$.

25

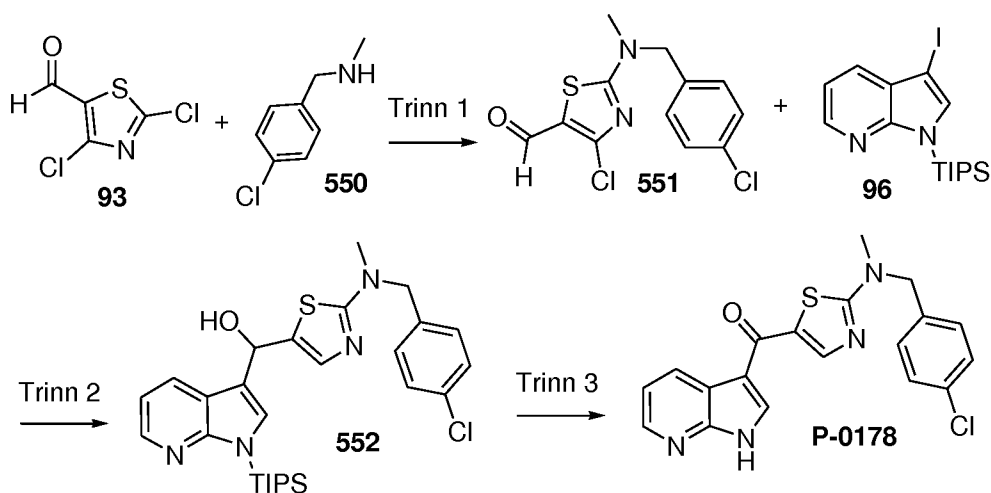
Trinn 2 - Fremstilling av [2-(4-fluorbenzylamino)thiazol-5-yl](1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0177).

Til en løsning av (4-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)-
 5 thiazol-2-yl]karbaminsyre-tert-butylester (549, 0,11 g, 0,2 mmol) i diklormetan
 (2 ml) ble det tilsatt hydrogenklorid (4 M i 1,4-dioksan, 2 ml). Reaksjonsblan-
 dingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet
 i kald natriumbikarbonat-løsning, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann
 og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmidler ble residuet
 10 vasket med etylacetat, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff
 (P-0177, 9 mg, 10%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 353,12$.

Eksempel 20: Syntese av {2-[(4-klorbenzyl)metylamino]thiazol-5-yl}(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon P-0178.

15 {2-[(4-klorbenzyl)metylamino]thiazol-5-yl}(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)met-
 anon P-0178 ble syntetisert i 3 trinn, som vist i skjema 174.

Skjema 174



20

Trinn 1 - Fremstilling av 4-klor-2-[(4-klorbenzyl)metylamino]thiazol-5-karb-
 aldehyd (551).

Til en løsning av (4-klorbenzyl)metylamin (550, 2 g, 0,01 mol) og N,N-diiso-
 propyletylamin (4 ml, 0,03 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble det tilsatt 2,4-diklor-
 25 thiazol-5-karbaldehyd (93, 3 g, 0,01 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ved romtem-

peratur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet oppsamlet ved filtrering og vasket med heksaner, hvilket gir den ønskede forbindelse som et lysegult, fast stoff (551, 3,6 g, 90%).

Trinn 2 - Fremstilling av {4-klor-2-[(4-klorbenzyl)metylamino]tiazol-5-yl}-(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (552).

Til en løsning av 3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (96, 0,82 g, 2,0 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ved -20 °C, ble isopropylmagnesiumklorid (2 M i tetrahydrofuran, 1,1 ml, 2,2 mmol) dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 0 °C i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til -40 °C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt en løsning av 4-klor-2-[(4-klorbenzyl)metylamino]tiazol-5-karbaldehyd (551, 0,41 g, 1,4 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til -10 °C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med etylacetat i heksaner, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (552, 0,5 g, 60%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 575,29$.

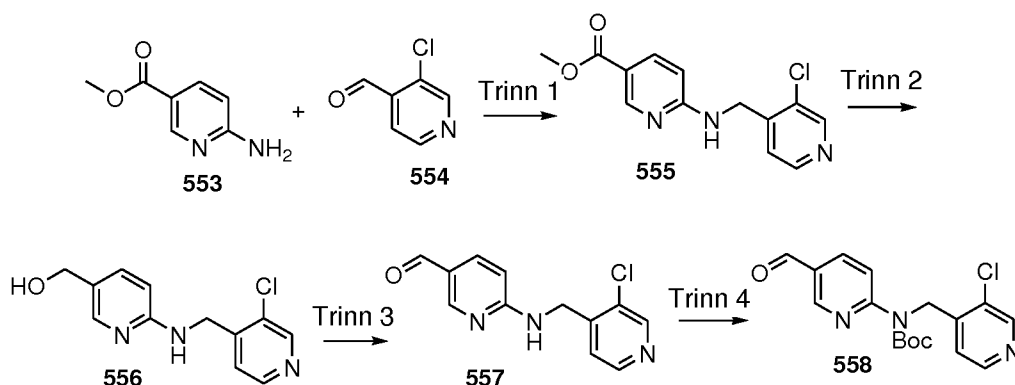
Trinn 3 - Fremstilling av {2-[(4-klorbenzyl)metylamino]tiazol-5-yl}(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0178).

En blanding av {4-klor-2-[(4-klorbenzyl)metylamino]tiazol-5-yl}(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (552, 1 g, 2 mmol), trietylsilan (2 ml, 12 mmol) og trifluoreddiksyre (1 ml, 13 mmol) i acetonitril (10 ml) ble omrørt ved 40 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med natriumbikarbonat og saltvann og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddel ble residuet rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gult, fast stoff (P-0178, 0,17 g, 30%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 383,09$.

Eksempel 21: Syntese av aldehyd-mellomprodukter.

(3-klorpyridin-4-ylmetyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 558 ble syntetisert i 4 trinn fra 6-aminonikotinsyre-metylester 553, som vist i skjema 175.

Skjema 175



Trinn 1 - Syntese av 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]nikotinsyre-metylester (555).

Til 6-aminonikotinsyre-metylester (553, 2,15 g, 0,014 mol) i acetonitril (60,0 ml) ble det tilsatt 3-klorpyridin-4-karbaldehyd (554, 2,00 g, 0,014 mol), trietylsilan (11,00 ml, 0,069 mol) og trifluoreddiksyre (5,00 ml, 0,065 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensert ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (555, 1,5 g, 38,2%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 278,9$.

Trinn 2 - Syntese av 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetanol (556).

Til 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]nikotinsyre-metylester (555, 1,00 g, 3,60 mmol) i tetrahydrofuran (120 ml) ble det tilsatt en løsning av litiumtetrahydroaluminat (1,00 M i tetrahydrofuran, 5,00 ml) under nitrogenatmosfære, ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, fulgt

av tilsetning av natriumsulfatdekahydrat. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen filtrert, inndampet og rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 20% metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse som et hvitt, fast stoff (556, 0,5 g, 56%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 250,1$.

5

Trinn 3 - Syntese av 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-karbaldehyd (557).

Til 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetanol (556, 0,50 g, 2,00 mmol) i tetrahydrofuran (20,0 ml) ble det tilsatt Dess-Martin-perjodinan (1,02 g, 2,40 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet, hvilket gir rå forbindelse (557, 0,45 g, 91%), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

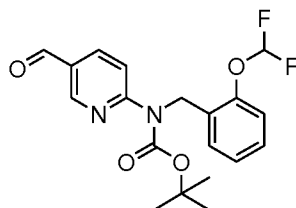
15

Trinn 4 - Syntese av (3-klorpyridin-4-ylmetyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (558).

Til 6-[(3-klorpyridin-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-karbaldehyd (557, 0,45 g, 1,80 mmol) i diklormetan (20,0 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (0,65 g, 3,00 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,012 g, 0,010 mmol) og trietylamin (0,28 ml, 2,00 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet og rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (558, 250 mg, 40,0%).

25

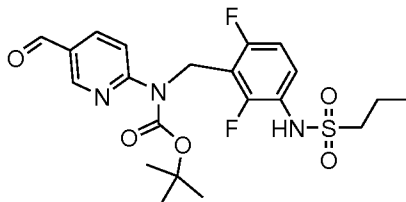
(2-difluormetoksybenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester
559



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 175, ved å substituere 3-klorpyridin-4-karbaldehyd 554 med 2-difluormetoksybenzaldehyd i trinn 1.

30

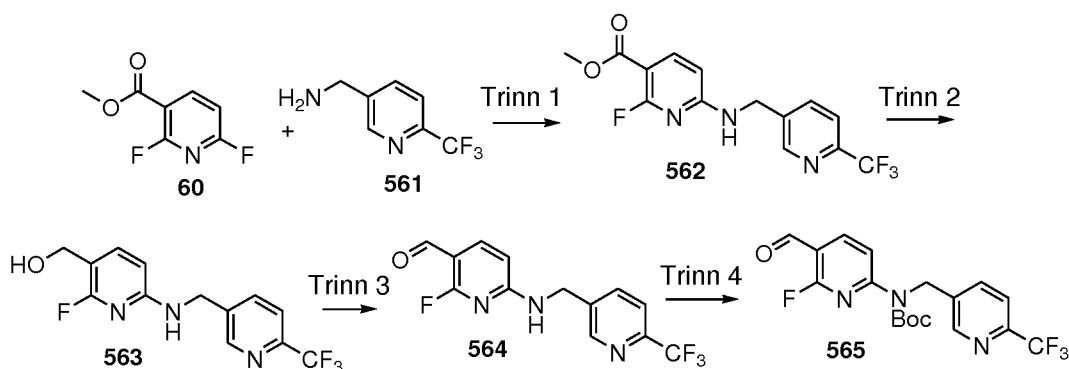
[2,6-difluor-3-(propan-1-sulfonylamino)benzyl](5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 560



- 5 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 175, ved å substituere 3-klorpyridin-4-karbaldehyd 554 med propan-1-sulfonsyre (2,4-difluor-3-formylfenyl)amid i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 470,3$.

- (6-fluor-5-formylpyridin-2-yl)(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 565 ble syntetisert i 4 trinn fra 2,6-difluor-nikotinsyre-metylester 60, som vist i skjema 176.

Skjema 176



15

Trinn 1 - Syntese av 2-fluor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]-nikotinsyre-metylester (562).

- Til 2,6-difluornikotinsyre-metylester (60, 1,82 g, 0,0105 mol) i N,N-dimetylformamid (20,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved -40 °C, ble C-(6-trifluormetylpyridin-3-yl)metylamin (561, 1,00 g, 5,68 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -40 °C, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses

ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 35% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (562, 1,40 g, 74,9). MS (ESI) $[M+H]^+ = 330,1$.

5 Trinn 2 - Syntese av 2-fluor-6-[(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)amino]-pyridin-3-ylmetanol (563).

Til 2-fluor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]nikotinsyre-metylester (562, 1,40 g, 4,25 mmol) i tetrahydrofuran (100,0 ml) under nitrogenatmosfære, ved romtemperatur, ble en løsning av litiumtetrahydroaluminat (1,00 M i tetrahydrofuran, 10,0 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rom-
10 temperatur natten over, fulgt av tilsetning av en passende mengde av natriumsulfatdekahydrat. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet, hvilket gir rå forbindelse (563, 1,2 g, 93,7%), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

15 Trinn 3 - Syntese av 2-fluor-6-[(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)amino]-pyridin-3-karbaldehyd (564).

Til 2-fluor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetanol (563, 1,20 g, 3,98 mmol) i diklormetan (40,0 ml) ble det tilsatt Dess-Martin-perjodinan (1,86 g, 4,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i
20 10 minutter, deretter hellet i vandig natriumtiosulfat og kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (564, 0,28 g, 23,5%).

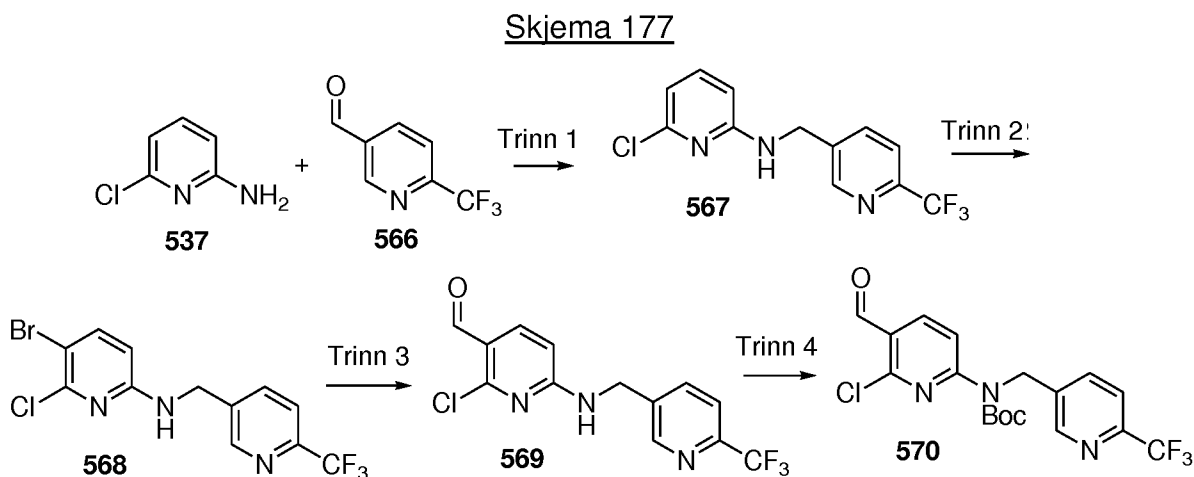
25

Trinn 4 - Syntese av (6-fluor-5-formylpyridin-2-yl)(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (565).

Til 2-fluor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-karbaldehyd (564, 0,28 g, 0,94 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldi-
30 karbonat (0,245 g, 1,12 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (0,050 g, 0,41 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet og rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (565, 0,22 g, 59%).

(6-klor-5-formylpyridin-2-yl)(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 570 ble syntetisert i 4 trinn fra 6-klorpyridin-2-ylamin 537, som vist i skjema 177.

5



Trinn 1 - Syntese av (6-klorpyridin-2-yl)(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)-amin (567).

Til 6-klorpyridin-2-ylamin (537, 0,760 g, 5,91 mmol) i acetonitril (30,0 ml) ble 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd (566, 1,06 g, 6,05 mmol), trifluorediksyre (3,00 ml, 0,0389 mol) og trietylsilan (6,00 ml, 0,0376 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet og renset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (567, 1,60 g, 94,1%).

Trinn 2 - Syntese av (5-brom-6-klorpyridin-2-yl)(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)amin (568).

Til (6-klorpyridin-2-yl)(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (567, 4,50 g, 0,0156 mol) i acetonitril (120,0 ml) under nitrogenatmosfære, ble N-bromsuksinimid (3,03 g, 0,0170 mol) i acetonitril (50 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, inndampet og renset

med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (568, 6,20 g, 80,2%).

5 Trinn 3 - Syntese av 2-klor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-karbaldehyd (569).

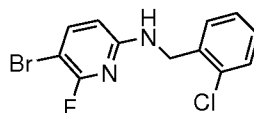
Til (5-brom-6-klorpyridin-2-yl)(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (568, 4,60 g, 0,0125 mol) i tetrahydrofuran (60,0 ml), under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble isopropylmagnesiumklorid (2,00 M i tetrahydrofuran, 6,44 ml) tilsatt i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 20 minutter og
 10 fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C, fulgt av tilsetning av tert-butyllitium (1,70 M i heksan, 15,3 ml) i løpet av 10 minutter. Etter 40 minutter ble N,N-dimetylformamid (1,23 ml, 0,0158 mol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 40 minutter og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble
 15 hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 35% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et lysegult, fast stoff (569, 2,84 g, 71,7%).

20 Trinn 4 - Syntese av (6-klor-5-formylpyridin-2-yl)(6-trifluorometylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (570).

Til en løsning av 2-klor-6-[(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-karbaldehyd (569, 0,545 g, 1,73 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble N,N-diisopropyletylamin (0,60 ml, 3,40 mmol), 4-dimetylaminopyridin (20 mg, 0,10 mmol) og
 25 en løsning av di-tert-butyldikarbonat (0,41 g, 0,0019 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet, hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse
 30 (570, 0,60 g, 83,6%).

(5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(2-klorbenzyl)amin 571

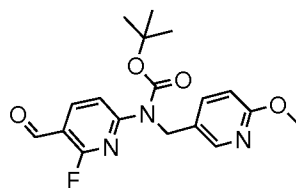
90



ble fremstilt ved å følge protokollen i trinn 1 og 2 i skjema 177, ved å substituere 6-klorpyridin-2-ylamin 537 og 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd 566 med henholdsvis 6-fluorpyridin-2-ylamin og 2-klorbenzaldehyd i trinn 1.

5

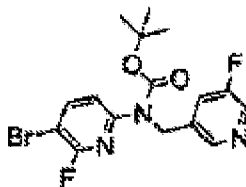
(6-fluor-5-formylpyridin-2-yl)(6-metoksyppridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 572



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 177, ved å substituere 6-klorpyridin-2-ylamin 537 og 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd 566 med henholdsvis 6-fluorpyridin-2-ylamin og 6-metoksyppridin-3-karbaldehyd i trinn 1.

10

(5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 631

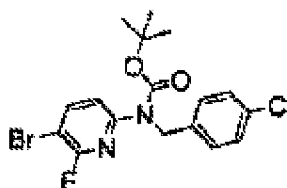


15

ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 177, ved å substituere 6-klorpyridin-2-ylamin 537 og 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd 566 med henholdsvis 6-fluorpyridin-2-ylamin og 5-fluorpyridin-3-karbaldehyd i trinn 1, uten trinn 3 (dvs. at produktet i trinn 2 blir omsatt i henhold til trinn 4).

20

(5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester 637



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 177, ved å substituere 6-klorpyridin-2-ylamin 537 og 6-trifluormetylpyridin-3-karbaldehyd 566 med henholdsvis 6-fluorpyridin-2-ylamin og 5-klorbenzaldehyd i trinn 1, uten trinn 3 (dvs. at produktet i trinn 2 blir omsatt i henhold til trinn 4).

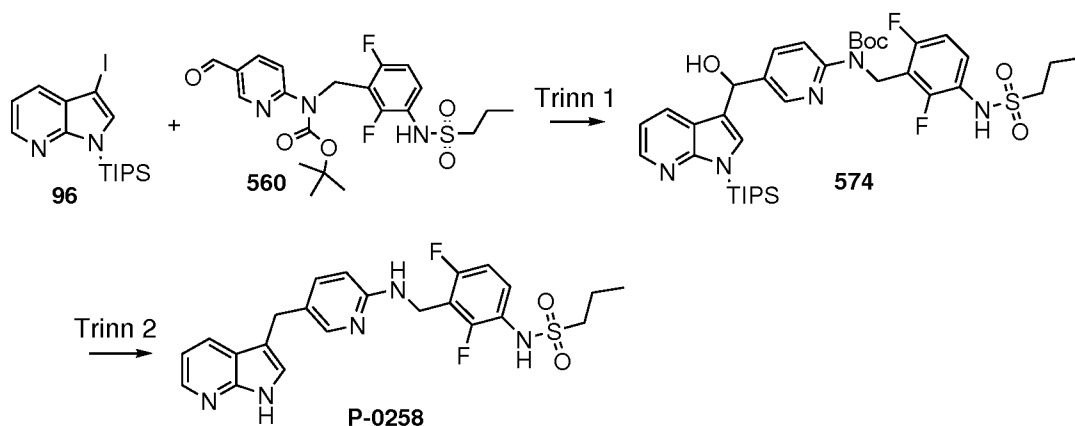
5

Eksempel 22: Syntese av propan-1-sulfonsyre(2,4-difluor-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metylfenyl)amid P-0258.

Propan-1-sulfonsyre (2,4-difluor-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metylfenyl)amid P-0258 ble syntetisert i 2 trinn fra 3-jod-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 96, som vist i skjema 178.

10

Skjema 178



15

Trinn 1 - Syntese av [2,6-difluor-3-(propan-1-sulfonylamino)benzyl]-5-[hydroksoy-(1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]pyridin-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (574).

Til en løsning av 3-jod-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (96, 0,644 g, 1,61 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ved -40 °C, under nitrogen, ble isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 0,80 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 15 °C i løpet av 100 minutter, ble deretter avkjølt til -40 °C, fulgt av tilsetning av [2,6-difluor-3-(propan-1-sulfonylamino)benzyl](5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (560, 0,100 g, 0,21 mmol), fremstilt som beskrevet i eksempel 21, skjema 175) i tetrahydrofuran (2,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 5 °C i løpet av 2 timer, ble deretter hellet i

20

25

vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et gult, fast stoff (574, 75 mg, 47%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 744,7$.

5

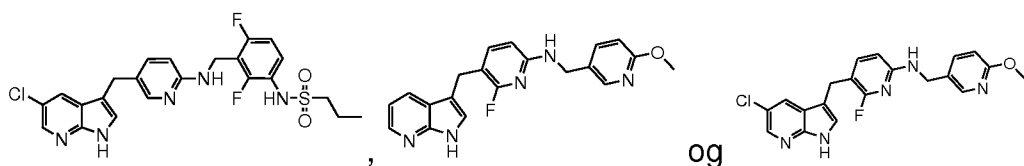
Trinn 2 - Syntese av propan-1-sulfonsyre(2,4-difluor-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metylphenyl)amid (P-0258).

Til [2,6-difluor-3-(propan-1-sulfonylamino)benzyl]-5-[hydroksy-(1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]pyridin-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (574, 75,0 mg, 0,10 mmol) i acetonitril (10,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (0,40 ml, 2,5 mmol) og trifluoreddiksyre (0,20 ml, 2,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 15% metanol i diklormetan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0258, 29,3 mg, 61,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 472,4$.

15

Henholdsvis propan-1-sulfonsyre(3-[[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl]-2,4-difluorfenyl)amid (P-0259), [6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin (P-0378) og [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin (P-0379),

20



ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 178. P-0259 ble fremstilt ved å erstatte 3-jod-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 96 med 5-klor-3-jod-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1 (MS $[M+H]^+ = 506,1$). P-0378 ble fremstilt ved å erstatte [2,6-difluor-3-(propan-1-sulfonylamino)benzyl](5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 560 med (6-fluor-5-formylpyridin-2-yl)(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 572 (fremstilt som beskrevet i eksempel 21, skjema 177) i trinn 1 (MS $[M+H]^+ = 364,1$). P-0379 ble fremstilt

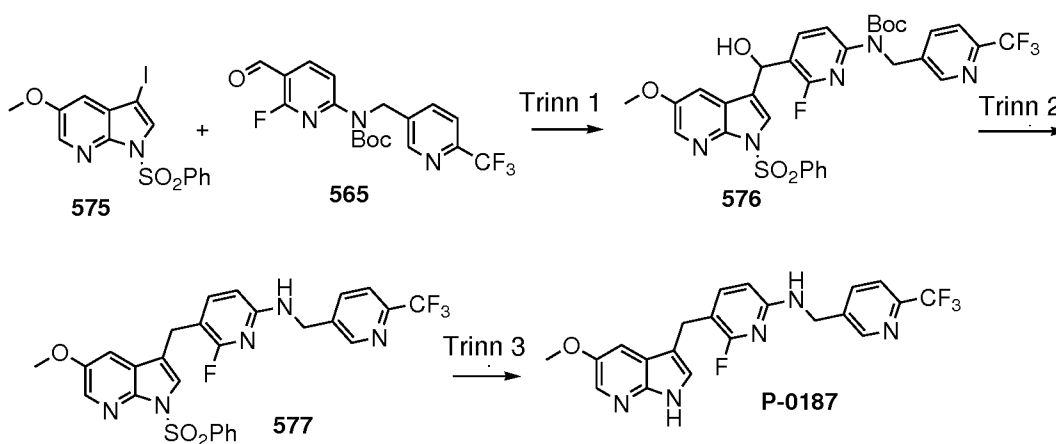
30

ved å erstatte både azaindol 96 med 5-klor-3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridin og aldehyd 560 med aldehyd 572 i trinn 1 (MS $[M+H]^+ = 400,0$).

Eksempel 23: Syntese av [6-fluor-5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0187.

[6-fluor-5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0187 ble syntetisert i 3 trinn fra 1-benzensulfonyl-3-jod-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 575, som vist i skjema 179.

Skjema 179



Trinn 1 - Syntese av 5-[(1-benzensulfonyl-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]-6-fluorpyridin-2-yl-(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)-karbaminsyre-tert-butylester (576).

Til 1-benzensulfonyl-3-jod-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (575, 0,326 g, 0,000788 mol) i tetrahydrofuran (3,00 ml) ved -45 °C, under nitrogen, ble isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 0,380 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til -25 °C i 30 minutter og ble deretter avkjølt til -45 °C, fulgt av tilsetning av (6-fluor-5-formylpyridin-2-yl)(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (565, 80,0 mg, 0,20 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 21, skjema 176) i tetrahydrofuran (1,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensed ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etyla-

cetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (576, 0,080 g, 60%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 688,1$.

5 Trinn 2 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (577).

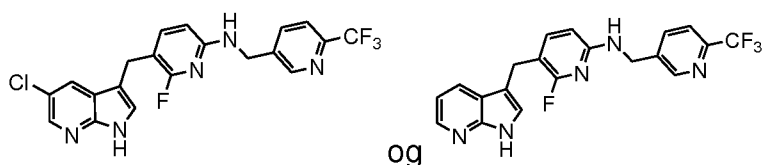
Til 5-[(1-benzensulfonyl-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]-6-fluorpyridin-2-yl-(6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (576, 0,100 g, 0,15 mmol) i acetonitril (12,6 ml) ble det tilsatt trietylsilan (0,34 ml, 2,10 mmol) og trifluoreddiksyre (0,17 ml, 2,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet, hvilket gir den rå forbindelsen (577, 90 mg, 100%), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

15 Trinn 3 - Syntese av [6-fluor-5-(5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0187).

Til [5-(1-benzensulfonyl-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (577, 0,08 g, 0,13 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,110 g, 0,35 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0187, 8,1 mg, 10%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 431,9$.

25

Henholdsvis [6-fluor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0186 og [6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin P-0188,



30 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 179, ved å substituere 1-benzensulfonyl-3-jod-5-metoksy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 575 med henholdsvis 1-benzen-

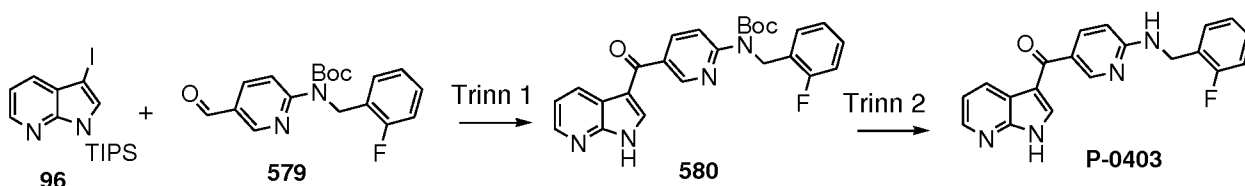
sulfonyl-3-jod-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin eller 1-benzensulfonyl-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+$ = henholdsvis 435,7 og 401,6.

Eksempel 24: Syntese av [6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-yl](1H-pyrrolo-
[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon P-0403.

Syntese av [6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-yl](1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon P-0403 ble syntetisert i 2 trinn fra 3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 96, som vist i skjema 180.

10

Skjema 180



Trinn 1 - (2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl]-
karbaminsyre-tert-butylester (580).

Til 3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (96, 0,550 g, 1,37 mmol) i tetrahydrofuran (15,0 ml) ved -40 °C, under nitrogen, ble isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 0,65 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 5 °C i løpet av 70 minutter, ble deretter avkjølt til -40 °C, fulgt av tilsetning av (2-fluorbenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (579, fremstilt i henhold til protokollen i eksempel 1, skjema 19, trinn 1-3, ved å erstatte 4-klorbenzaldehyd 40 med 2-fluorbenzaldehyd i trinn 1) i tetrahydrofuran (4,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time, og ble deretter hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (580, 0,14 g, 26%). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 447,0.

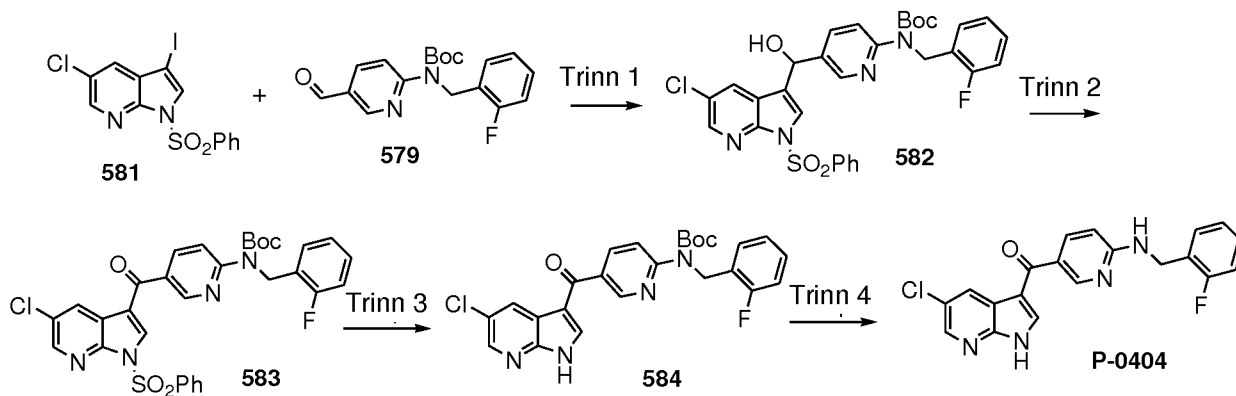
Trinn 2 - Syntese av [6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-yl](1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)metanon (P-0403).

Til (2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl]karbaminsyre-tert-butylester (580, 0,080 g, 0,18 mmol) i diklormetan (3,0 ml) ble det
 5 tilsatt trifluoreddiksyre (1,0 ml, 0,013 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet, hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 15 % metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-
 10 0403, 15,0 mg, 23,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 347,5$.

Eksempel 25: Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-yl]metanon P-0404.

(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[6-(2-fluorbenzylamino)pyridin-3-yl]-
 15 metanon P-0404 ble syntetisert i 4 trinn fra 1-benzensulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 581, som vist i skjema 181.

Skjema 181



20

Trinn 1 - Syntese av 5-[(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]pyridin-2-yl-(2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (582).

Til en løsning av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 25 (581, 0,420 g, 1,00 mmol) i tetrahydrofuran (15,0 ml) ved -40 °C, under nitrogen, ble isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 0,49 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 5 °C i løpet av 70 minutter og ble deretter

avkjølt til -40 °C, fulgt av tilsetning av (2-fluorbenzyl)(5-formylpyridin-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 579 i tetrahydrofuran (6,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time, ble deretter hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (582, 0,25 g, 41%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 623,1$.

10 Trinn 2 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (583).

Til 5-[(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]pyridin-2-yl-(2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (582, 0,25 g, 0,40 mmol) i diklormetan (5,0 ml) ble det tilsatt Dess-Martin-perjodinan (0,20 g, 0,48 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (583, 0,060 g., 24%).

20 Trinn 3 - Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (584).

Til [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (583, 60,0 mg, 0,097 mmol) i tetrahydrofuran (1,0 ml) ble det tilsatt vandig kaliumkarbonat (1,0 M, 1,0 ml). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 100 °C, i 10 minutter, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet, hvilket gir rå forbindelse (584, 0,040 g, 64%), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

30 Trinn 4 - Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[6-(2-fluorbenzyl-amino)pyridin-3-yl]metanon (P-0404).

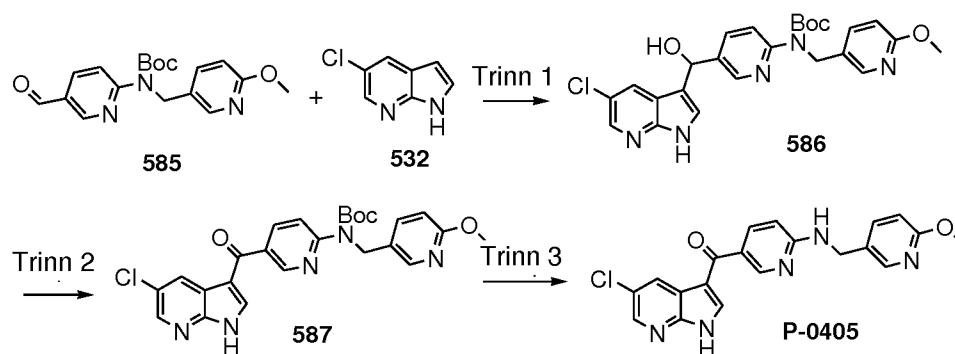
Til [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](2-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (584, 0,030 g, 0,062 mmol) i diklormetan (1,0 ml) ble

det tilsatt trifluoreddiksyre (1,0 ml, 0,013 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 15% metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0404, 2,8 mg, 12%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 381,0$.

Eksempel 26: Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-6-[(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl-metanon P-0405.

(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-6-[(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amino]-pyridin-3-yl-metanon P-0405 ble syntetisert i 3 trinn fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin 532, som vist i skjema 182.

Skjema 182



15

Trinn 1 - Syntese av 5-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]-pyridin-2-yl-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (586).

Til 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (532, 0,092 g, 0,60 mmol) i metanol (15,0 ml) ble det tilsatt (5-formylpyridin-2-yl)-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (585, 0,240 g, 0,70 mmol, fremstilt i henhold til protokollen i eksempel 1, skjema 19, trinn 1-3, ved å erstatte 4-klorbenzaldehyd 40 med 6-metoksy-pyridin-3-karbaldehyd i trinn 1), og kaliumhydroksid (1,2 g, 0,021 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi

25

under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (586, 0,110 g, 37%).

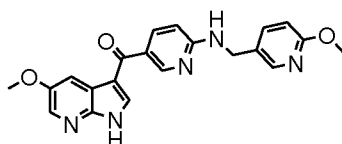
Trinn 2 - Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (587).

Til 5-[(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]pyridin-2-yl-(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (586, 0,060 g, 0,12 mmol) i diklormetan (10,0 ml) ble det tilsatt Dess-Martin-perjodinan (0,062 g, 0,15 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (587, 0,020 g, 33%).

Trinn 3 - Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-6-[(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl-metanon (P-0405).

Til [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbonyl)pyridin-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (587, 0,020 g, 0,040 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,30 ml, 0,0039 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0405, 5,5 mg, 34%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 394,3$.

{6-[(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon P-0406

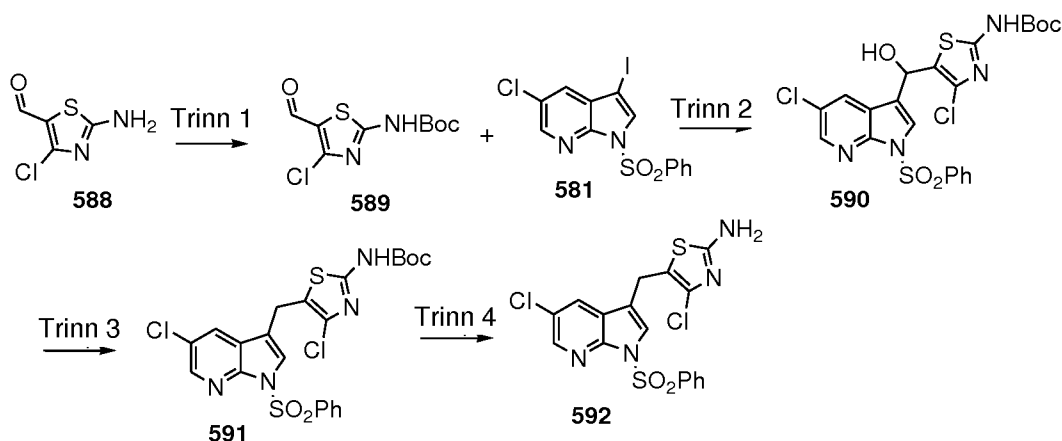


ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 182, ved å substituere 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 532 med 5-metoksi-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 390,1$.

Eksempel 27: Syntese av mellomproduktet 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin 592.

5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin 592 ble syntetisert i 4 trinn fra 2-amino-4-klortiazol-5-karbaldehyd 588, som vist i skjema 183.

Skjema 183



10

Trinn 1 - Syntese av (4-klor-5-formylthiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (589).

Til 2-amino-4-klortiazol-5-karbaldehyd (588, 5,00 g, 0,0308 mol) i tetrahydrofuran (122 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (7,38 g, 0,0338 mol) og 4-dimetylaminopyridin (0,35 g, 0,0029 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 58 °C i 2 timer, deretter inndampet og renset med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 80% etylacetat i heksan, hvilket gir et gult, fast stoff (589, 7,0 g, 87%).

Trinn 2 - Syntese av 5-[(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]-4-klortiazol-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (590).

Til en løsning av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (581, 4,40 g, 10,5 mmol) i tetrahydrofuran (30,0 ml) ved -45 °C, under nitrogen, ble en løsning av isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 5,4 ml) langsomt tilsatt i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til -25 °C i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -65 °C, fulgt av tilsetning av

25

den kalde, deprotonerte (4-klor-5-formyltiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 589, som ble fremstilt in situ ved tilsetning av isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 5,0 ml) til (4-klor-5-formyltiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (589, 2,51 g, 9,55 mmol) i tetrahydrofuran (23,0 ml) ved -78 °C, under nitrogen-
5 atmosfære. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i 2 timer, og ble deretter hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (590, 3,70 g,
10 60,3%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 554,2$.

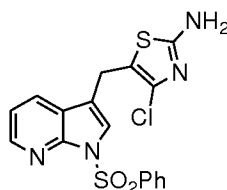
Trinn 3 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-yl]karbaminsyre-tert-butylester (591).

Til 5-[(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]-
15 4-klortiazol-2-yl-karbaminsyre-tert-butylester (590, 0,200 g, 0,32 mmol) i diklor-
metan (15,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (0,600 ml, 376 mmol) og trifluoreddiksyre (0,300 ml, 3,89 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet
20 ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (591, 0,155 g, 88,7%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 538,9$.

Trinn 4 - Syntese av 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin (592).

Til [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-yl]karbaminsyre-tert-butylester (591, 4,30 g, 7,97 mmol) i diklormetan (70,0 ml) ble det tilsatt en løsning av hydrogenklorid (4,00 M i 1,4-dioksan, 42,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager, deretter inndampet og titrert med etyleter og etylacetat, hvilket gir den ønskede forbindelse
30 (592, 2,60 g, 74,2%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 439,0$.

5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin
593

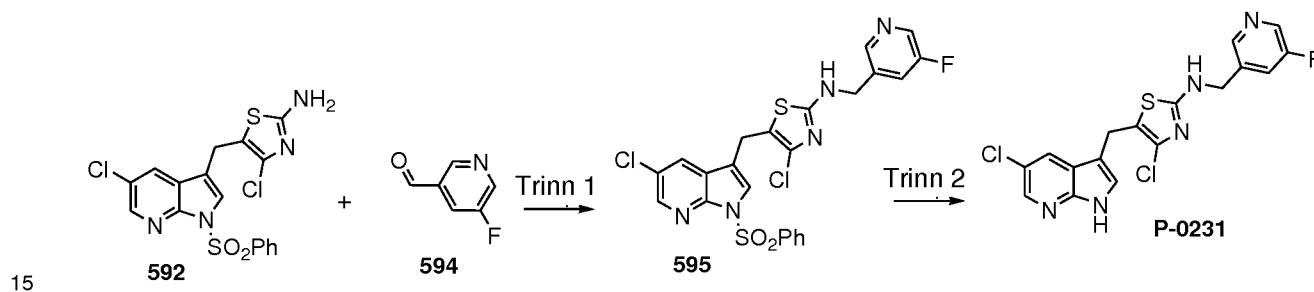


ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 183, ved å substituere 1-benzen-
5 sulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 581 med 1-benzensulfonyl-3-jod-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 2. MS (ESI) $[M+H]^+ = 404,4$.

Eksempel 28: Syntese av [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin P-0231.

10 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-fluorpyridin-
3-ylmetyl)amin P-0231 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin 592, som vist i skjema 184.

Skjema 184



Trinn 1 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (595).

20 Til 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klor-
thiazol-2-ylamin (592, 50,0 mg, 0,11 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 27,
skjema 183) i etanol (1,60 ml) og eddiksyre (0,08 ml) ble det tilsatt 5-fluorpyridin-3-
karbaldehyd (594, 43 mg, 0,34 mmol) og silika-supportert cyanoborhydrid (1,21
mmol/g, 0,180 g). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt,
25 100 °C, i 7 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og
ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsul-

fat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (595, 0,030 g, 48%).

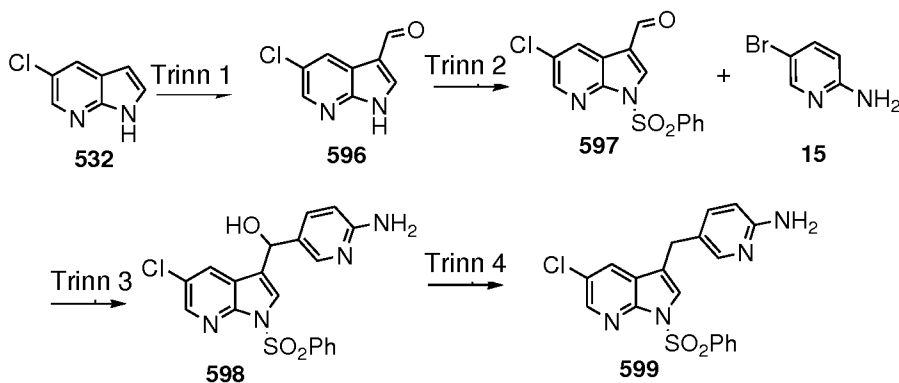
5 Trinn 2 - Syntese av [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-tiazol-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0231).

Til [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klor-tiazol-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (595, 0,030 g, 0,055 mmol) i tetrahydrofuran (6,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,034 g, 0,11
10 mmol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0231, 1,5 mg, 6,7%). MS
15 (ESI) $[M+H]^+ = 408,1$.

Eksempel 29: Syntese av 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 599.

5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 599 ble syntetisert i 4 trinn fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 532, som vist i
20 skjema 185.

Skjema 185



Trinn 1 - Syntese av 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (596).

Til 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (532, 10,0 g, 65,5 mmol) i eddiksyre (28,3 ml) ble det tilsatt heksametylentetramin (11,9 g, 85,2 mmol) og vann (56,7 ml).

- 5 Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt natten over, fulgt av tilsetning av 200 ml vann. Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen filtrert for å gjenvinne det faste stoffet, deretter tørket under luft, hvilket gir den ønskede forbindelse (596, 7,0 g, 59%).

10 Trinn 2 - Syntese av 1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (597).

- Til 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (596, 3,60 g, 0,0199 mol) i diklormetan (100 ml) ble det tilsatt en løsning av kaliumhydroksid (9 M i vann, 50 ml), tetrabutylammonium-hydrogensulfat (400 mg, 0,001 mol) og benzensulfonyl-
15 klorid (2,9 ml, 0,023 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat, hvilket gir et hvitt, fast stoff (597, 2,3 g, 36,0%).

20 Trinn 3 - Syntese av (6-aminopyridin-3-yl)(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methanol (598).

- Til 2-amino-5-brompyridin (15, 3,10 g, 17,9 mmol) i tetrahydrofuran (80,0 ml) under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble en løsning n-butyllitium (2,50 M i heksan, 7,10 ml) langsomt tilsatt. Etter 30 minutter ble 1,2-bis(klordimetylsilanyl)-
25 etan (3,90 g oppløst i tetrahydrofuran, 20,0 ml, 18,1 mmol) langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C, fulgt av tilsetning av en løsning av n-butyllitium (2,50 M i heksan, 7,10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 30 minutter, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 60 minutter. Reaksjons-
30 blandingen ble avkjølt til -78 °C, fulgt av langsom tilsetning av en løsning av n-butyllitium (2,50 M i heksan, 7,50 ml). Etter 60 minutter ble 1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (597, 1,90 g i 30 ml tetrahydrofuran, 5,92 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved

-78 °C i 2 timer, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblanding ble hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 20% metanol i diklor-

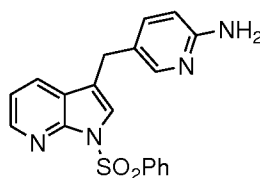
5 metan, hvilket gir den ønskede forbindelse (598, 1,25 g, 50,9%). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 415,2.

Trinn 4 - Syntese av 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin (599).

10 Til (6-aminopyridin-3-yl)(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (598, 1,00 g, 0,00241 mol) i diklormetan (25,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (3,00 ml, 0,0188 mol) og trifluorediksyre (1,50 ml, 0,0195 mol). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket

15 over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (599, 0,70 g, 73%).

5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 600

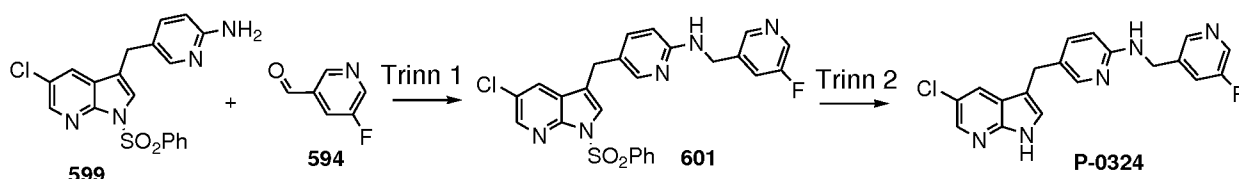


20 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 185, ved å substituere 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 532 med 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 365,2.

25 Eksempel 30: Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin P-0324.

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin P-0324 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 599, som vist i skjema 186.

Skjema 186



5 Trinn 1 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (601).

Til 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin (599, 80,0 mg, 0,20 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 29, skjema 185) i etanol (2,0 ml) og eddiksyre (0,10 ml, 0,0018 mol), ble det tilsatt 5-fluorpyridin-3-karbaldehyd (594, 62,7 mg, 0,50 mmol) og natriumcyanoborhydrid på silikagel (1,200 mmol/g påsetting; 0,251 g, 0,30 mmol). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 100 °C, i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble helle i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (601, 0,060 g, 59%).

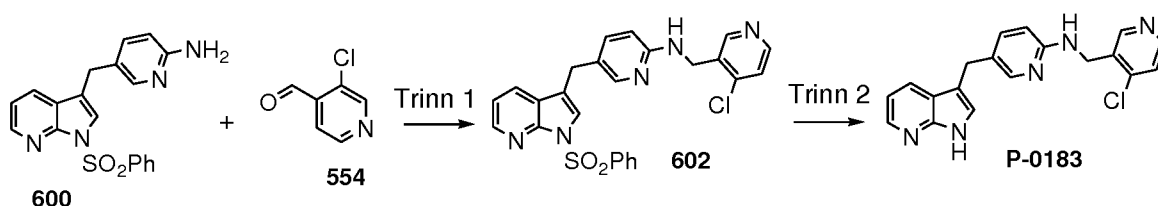
15 Trinn 2 - Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0324).

20 Til [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin (601, 0,060 g, 0,12 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,11 g, 0,35 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter helle i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0324, 13,5 mg, 31%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 368,0$.

Eksempel 31: Syntese av (3-klorpyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0183.

(3-klorpyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin P-0183 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-
pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 600, som vist i skjema 187.

Skjema 187



Trinn 1 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](4-klorpyridin-3-ylmetyl)amin (602).

Til 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin (600, 120,0 mg, 0,33 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 29, skjema 185) i acetonitril (10,0 ml) ble det tilsatt 3-klorpyridin-4-karbaldehyd (554, 51,3 mg, 0,36 mmol), trifluoreddiksyre (0,30 ml, 0,0039 mol) og trietylsilan (0,60 ml, 0,0038 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensed ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 30% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (602, 80 mg, 49,6%). MS $[M+H]^+ = 490,2$.

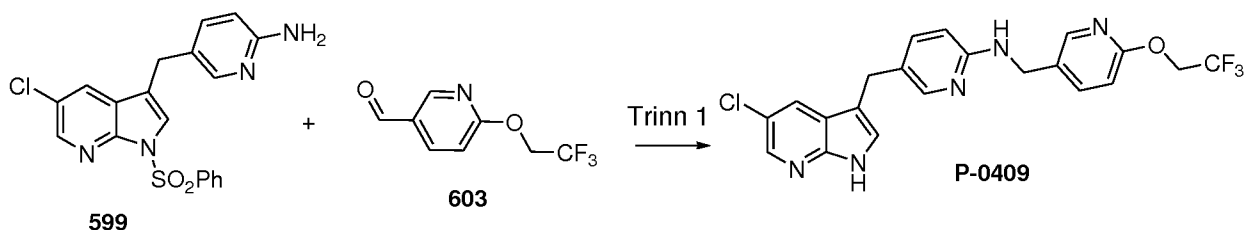
Trinn 2 - Syntese av (3-klorpyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0183).

Til [5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](4-klorpyridin-3-ylmetyl)amin (602, 0,08 g, 0,16 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,240 g, 0,76 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet og rensed ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et gult, fast stoff (P-0183, 4,0 mg, 7%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,2$.

Eksempel 32: Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-[6-(2,2,2-trifluoretoksy)pyridin-3-ylmetyl]amin P-0409.

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amin P-0409 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 599, som vist i skjema 188.

Skjema 188



10

Trinn 1 - Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl][6-(2,2,2-trifluoretoksy)pyridin-3-ylmetyl]amin (P-0409).

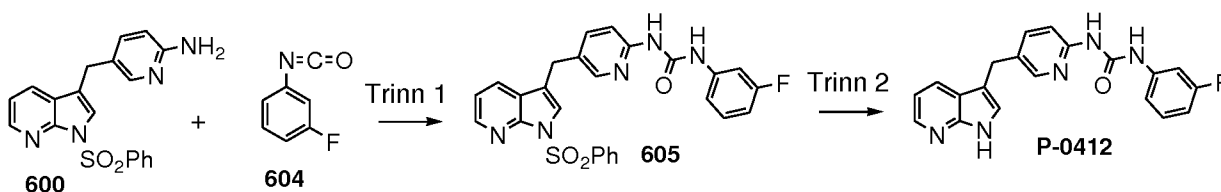
Til 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin (599, 124,1 mg, 0,31 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 29, skjema 185) i etanol (3,00 ml) og eddiksyre (0,2 ml) ble det tilsatt 6-(2,2,2-trifluoretoksy)pyridin-3-karbaldehyd (603, 164,0 mg, 0,80 mmol) og silika-supportert cyano-borhydrid (1,21 mmol/g, 0,700 g). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 100 °C, i 150 minutter. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt en løsning av kaliumhydroksid (9,0 M i vann, 1,0 ml). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 100 °C, i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (P-0409, 10,6 mg, 7,6%). MS ESI) $[M+H]^+ = 448,4$.

25

Eksempel 33: Syntese av 1-(3-fluorfenyl)-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]urinstoff P-0412.

1-(3-fluorfenyl)-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]urinstoff
 5 P-0412 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 600, som vist i skjema 189.

Skjema 189



10

Trinn 1 - Syntese av 1-[5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-3-(3-fluorfenyl)urinstoff (605).

Til 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin
 15 (600, 150,0 mg, 0,41 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 29, skjema 185) i acetonitril (12,5 ml) ble det tilsatt 3-fluorisocyanatbenzen (604, 61,6 mg, 0,45 mmol), 4-dimetylaminopyridin (10,0 mg, 0,082 mmol) og trietylamin (0,25 ml, 0,0018 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70 °C natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over
 20 vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (605, 0,100 g, 48,4%).

Trinn 2 - Syntese av 1-(3-fluorfenyl)-3-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]urinstoff (P-0412).

Til 1-[5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-3-(3-fluorfenyl)urinstoff (605, 0,100 g, 0,20 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,240 g, 0,76 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer, deretter hellet i vann og ekstrahert
 30 med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fil-

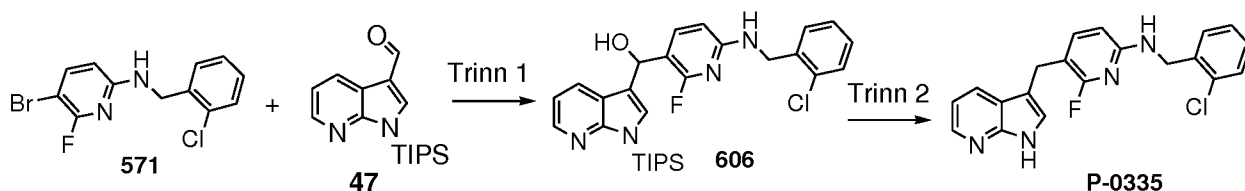
trert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0412, 17,9 mg, 24,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 362,2$.

5 Eksempel 34: Syntese av (2-klorbenzyl)[6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0335.

(2-klorbenzyl)[6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0335 ble syntetisert i 2 trinn fra (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(2-klorbenzyl)amin 571, som vist i skjema 190.

10

Skjema 190



15 Trinn 1 - Syntese av [6-(2-klorbenzylamino)-2-fluorpyridin-3-yl](1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methanol (606).

Til (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(2-klorbenzyl)amin (571, 0,635 g, 2,01 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 21, skjema 177) i tetrahydrofuran (25,0 ml) under nitrogenatmosfære, ved -78 °C, ble en løsning av n-butyllitium (2,50 M i heksan, 0,80 ml) langsomt tilsatt. Etter 20 minutter ble tert-butyllitium (1,7 M i heksan, 2,40 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen, og etter 30 minutter ble 1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karbaldehyd (47, 0,575 g, 1,90 mmol) i tetrahydrofuran (8,0 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 60 minutter, og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i ytterligere 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (606, 0,180 g, 17,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 539,2$.

30

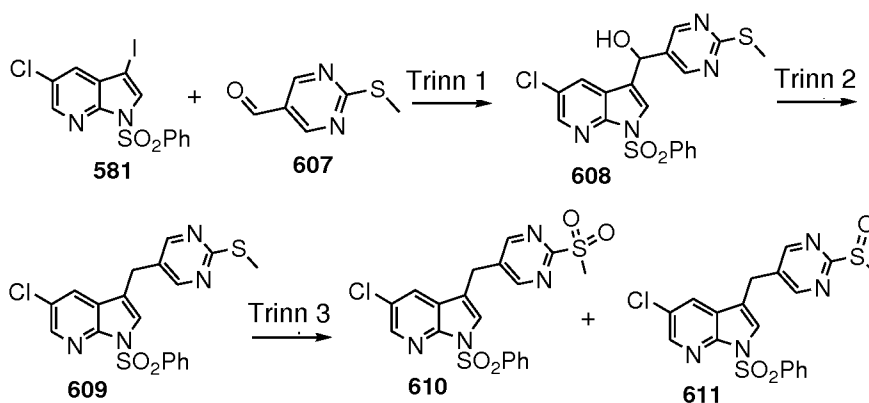
Trinn 2 - Syntese av (2-klorbenzyl)[6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-metyl)pyridin-2-yl]amin (P-0335).

Til [6-(2-klorbenzylamino)-2-fluorpyridin-3-yl](1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (606, 180,0 mg, 0,33 mmol) i acetonitril (15,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (1,00 ml, 6,26 mmol) og trifluoreddiksyre (0,50 ml, 6,50 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakebøl i 2 timer, deretter hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensert ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0335, 24,9 mg, 19,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,0$.

Eksempel 35: Syntese av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 610.

1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 610 ble syntetisert i 3 trinn fra 1-benzensulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 581, som vist i skjema 191.

Skjema 191



20

Trinn 1 - Syntese av (1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-(2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)metanol (608).

Til en løsning av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (581, 4,36 g, 10,4 mmol) i tetrahydrofuran (100,0 ml) ved -40 °C, under nitrogen, ble isopropylmagnesiumklorid (2,0 M i tetrahydrofuran, 5,06 ml) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 5 °C i løpet av 60 minutter, og ble deretter

25

avkjølt til -40 °C, fulgt av tilsetning av 2-metylsulfanylpirimidin-5-karbaldehyd (607, 1,30 g, 8,43 mmol, oppløst i tetrahydrofuran 15,0 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 10 °C i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 15% metanol i diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse (608, 3,00 g, 79,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 447,2$.

10 Trinn 2 - Syntese av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metylsulfanylpirimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (609).

Til (1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)(2-metylsulfanylpirimidin-5-yl)metanol (608, 0,35 g, 0,78 mmol) i diklormetan (15,0 ml) ble det tilsatt trietylsilan (2,00 ml, 12,52 mmol) og trifluoreddiksyre (1,00 ml, 13,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 35 °C natten over, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (609, 0,25 g, 74%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 430,9$.

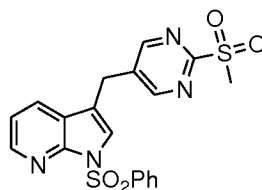
20

Trinn 3 - Syntese av 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpirimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (610) og 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpirimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (611).

Til 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metylsulfanylpirimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (609, 0,500 g, 1,16 mmol) i diklormetan (15,0 ml) ble det tilsatt meta-klorperoksybenzoesyre (maks. 77%, 0,572 g, 2,55 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 70 minutter, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir de ønskede forbindelser (610, 0,310 g, 57,7%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 463,1$; og (611, 0,200 g, 38,6%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 447,2$.

30

1-benzensulfonyl-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin 612

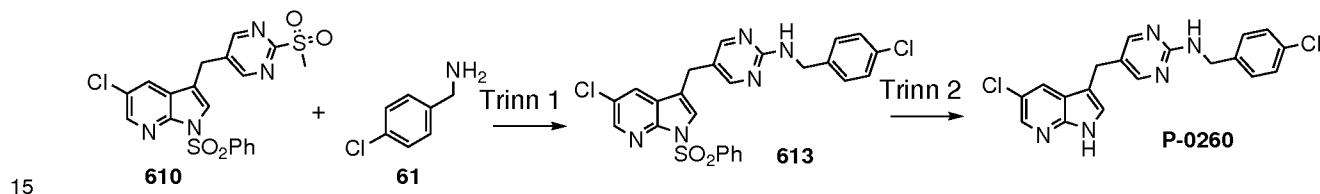


ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 191, ved å substituere 1-benzen-
 5 sulfonyl-5-klor-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 581 med 1-benzensulfonyl-3-jod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1.

Eksempel 36: Syntese av (4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin P-0260.

10 (4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin P-0260 ble syntetisert i 2 trinn fra 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 610, som vist i skjema 192.

Skjema 192



Trinn 1 - Syntese av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-klorbenzyl)amin (613).

20 Til 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (610, 0,060 g, 0,13 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 35, skjema 191) i N-metylpyrrolidinon (1,80 ml) ble det tilsatt p-klorbenzylamin (61, 0,20 g, 1,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 150 °C, i 15 minutter, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det
 25 organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inn-dampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (613, 0,05 g, 74%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 524,3$.

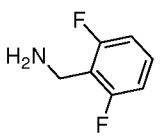
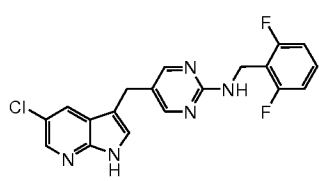
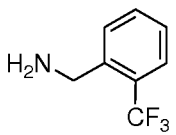
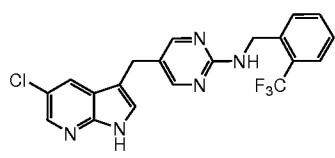
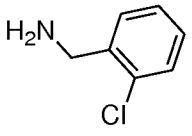
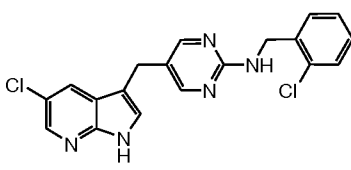
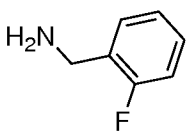
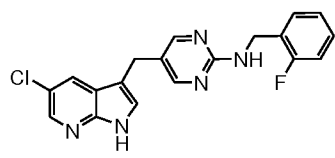
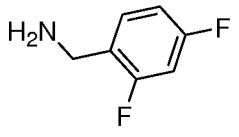
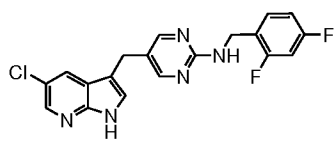
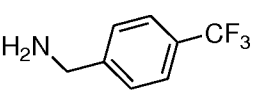
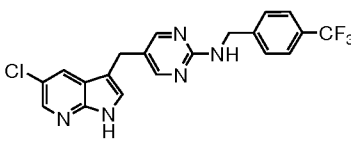
Trinn 2 - Syntese av (4-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0260).

Til [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-klorbenzyl)amin (613, 0,050 g, 0,095 mmol) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat (0,20 g, 0,63 mmol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og vasket med etylacetat i heksan, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (P-0260, 16,9 mg, 46%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 385,9$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 192, ved å substituere p-klorbenzylamin 61 med et egnet amin i trinn 1. Følgende forbindelser ble fremstilt ved å følge denne protokollen:

- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2,6-difluorbenzyl)amin (P-0261),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0262),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-klorbenzyl)amin (P-0263),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-fluorbenzyl)amin (P-0264),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2,4-difluorbenzyl)amin (P-0265),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-trifluormetylbenzyl)amin (P-0266),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2,5-difluorbenzyl)amin (P-0267) og
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](3-trifluormetylbenzyl)amin (P-0268).

Følgende tabell viser aminet (kolonne 2) anvendt i skjema 192 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

Forbindelsens nummer	Amin i trinn 1	Forbindelse	MS (ESI) $[M+H]^+$ observert
P-0261			384,1
P-0262			418,9
P-0263			384,2
P-0264			368,2
P-0265			386,2
P-0266			418,9

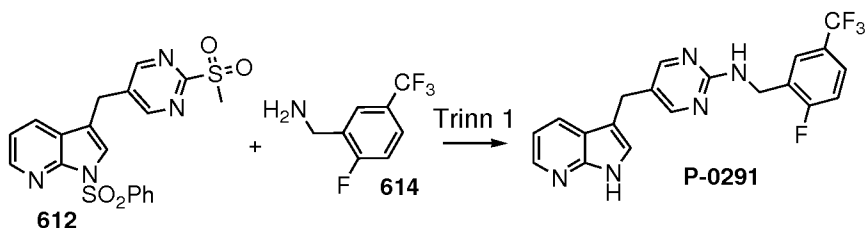
P-0267			$[M-H]^+ = 384,0$
P-0268			419,2

Eksempel 37: Syntese av (2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin P-0291.

5 (2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin P-0291 ble syntetisert i 1 trinn fra 1-benzensulfonyl-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 612, som vist i skjema 193.

10

Skjema 193



Trinn 1 - Syntese av (2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0291).

15 Til 1-benzensulfonyl-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (612, 0,080 g, 0,19 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 35, skjema 191) i N-metylpyrrolidinon (1,00 ml) ble det tilsatt 2-fluor-5-trifluormetylbenzylamin (614, 0,20 g, 1,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble bestrålt med mikrobølge på 300 watt, 150°C, i 15 minutter. Kaliumhydroksid i vann (1,00 M, 2,00 ml) ble tilsatt til

20 reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 90°C, i 10 minutter, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det

organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inn-dampet og rensed ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0291, 37,4 mg, 50%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 402,6$.

5

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 193, ved å substituere 2-fluor-5-trifluormetylbenzylamin 614 med et egnet amin. Følgende forbindelser ble fremstilt ved å følge denne protokollen:

- (2,5-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin
 10 (P-0292),
 (2-klor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0293),
 (3-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin (P-0294),
 15 (3,5-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0295),
 (2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0300),
 (2-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin
 20 (P-0301),
 [5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)-amin (P-0302),
 [5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-trifluormetoksybenzyl)amin (P-0303),
 25 (5-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0304),
 (2,4-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0305),
 (2,4-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin
 30 (P-0306),
 (4-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0307),

[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-trifluormetylbenzyl)-amin (P-0308),

(2-fluor-3-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin (P-0309),

5 (2,5-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0310),

(3-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0311),

10 (2-difluormetoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0312),

(2,3-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0313),

(4-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0314),

15 (5-fluor-2-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin (P-0315),

(2-klor-4-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0316),

20 (5-klor-2-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0317),

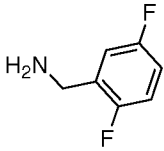
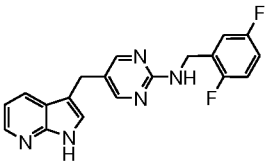
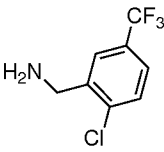
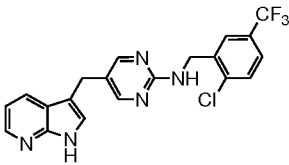
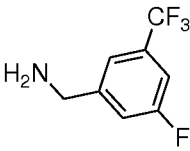
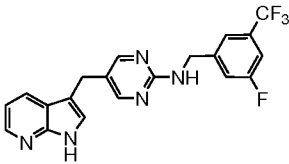
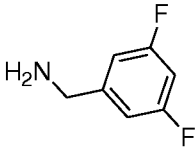
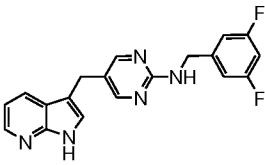
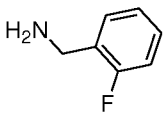
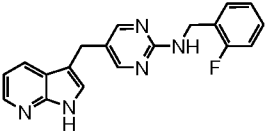
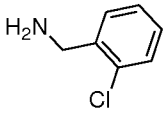
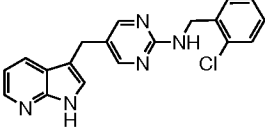
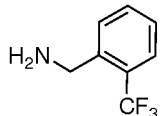
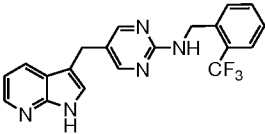
(5-fluor-2-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0318),

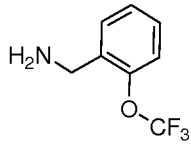
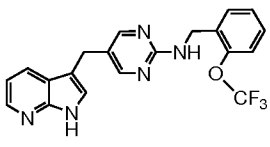
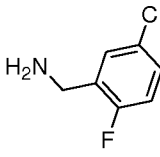
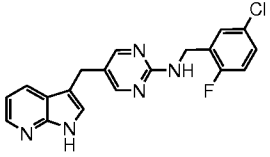
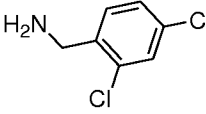
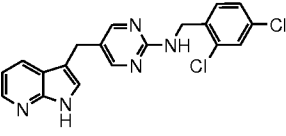
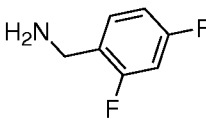
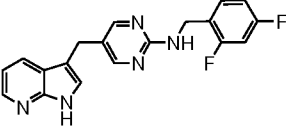
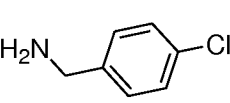
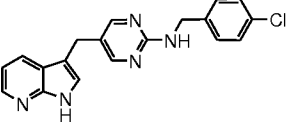
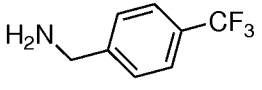
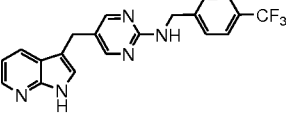
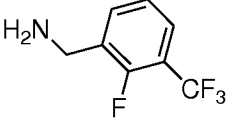
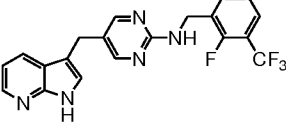
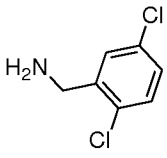
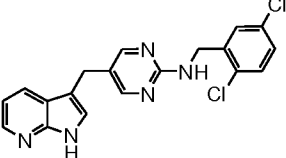
(2-fluor-4-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin (P-0319),

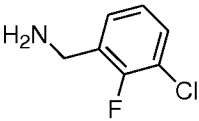
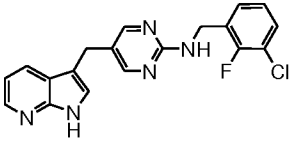
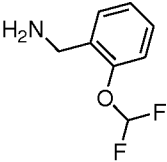
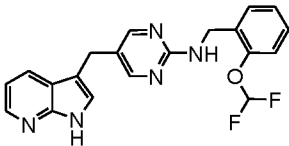
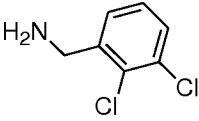
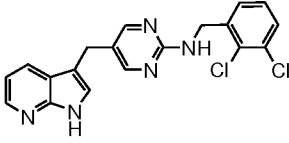
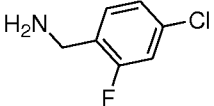
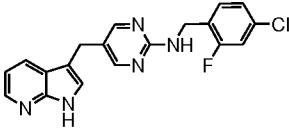
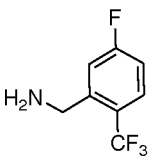
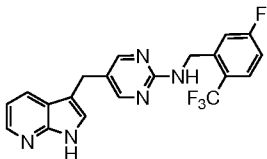
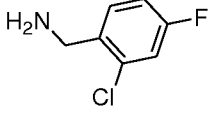
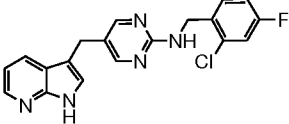
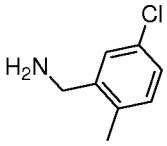
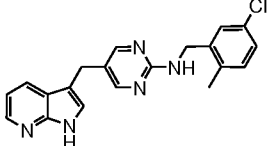
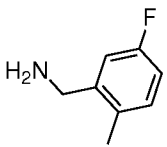
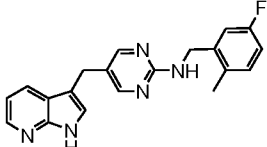
25 (4-fluor-2-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyrimidin-2-yl]amin (P-0320) og

(2-klor-5-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0407).

30 Følgende tabell viser aminet (kolonne 2) anvendt i skjema 193 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS (ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0292			352,3
P-0293			418,2
P-0294			402,5
P-0295			352,3
P-0300			334,5
P-0301			349,9
P-0302			384,0

P-0303			400,5
P-0304			367,9
P-0305			383,9
P-0306			352,4
P-0307			352,0
P-0308			384,0
P-0309			402,5
P-0310			389,0

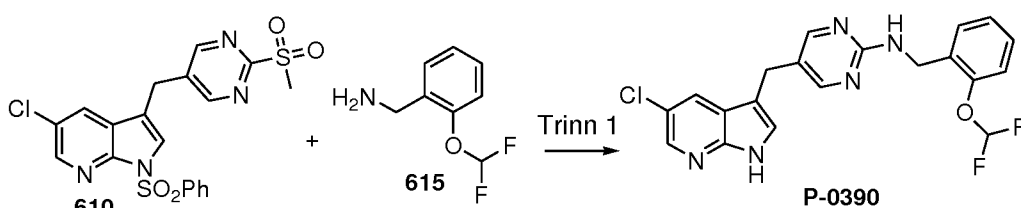
P-0311			368,0
P-0312			382,5
P-0313			385,0
P-0314			367,9
P-0315			402,4
P-0316			368,2
P-0317			364,8
P-0318			348,6

P-0319			402,5
P-0320			402,5
P-0407			368,3

Eksempel 38: Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-difluormetoksybenzyl)amin P-0390.

- 5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-difluormetoksybenzyl)amin P-0390 ble syntetisert i 1 trinn fra 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 610, som vist i skjema 194.

Skjema 194



Trinn 1 - Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-difluormetoksybenzyl)amin (P-0390).

- 15 Til 1-benzensulfonyl-5-klor-3-(2-metansulfonylpyrimidin-5-ylmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (610, 0,060 g, 0,13 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 35, skjema 191) i N-metylpyrrolidinon (1,40 ml) ble det tilsatt 2-difluormetoksybenzylamin (615, 0,200 g, 1,16 mmol). Reaksjonsblandingen ble bestrålet med

mikrobølge på 300 watt, 150 °C, i 15 minutter. Kaliumhydroksid i vann (1,00 M, 2,00 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble bestrålet med mikrobølge på 300 watt, 90 °C, i 10 minutter, deretter hellet i etylacetat og vann. Det organiske laget ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi
 5 under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0390, 10,9 mg, 20%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 418,0$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 194, ved å substituere 2-difluormetoksybenzylamin 615 med et egnet amin. Følgende
 10 forbindelser ble fremstilt ved å følge denne protokollen:

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-fluor-5-trifluor-metylbenzyl)amin (P-0289),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](5-fluor-2-trifluor-metylbenzyl)amin (P-0391),

15 (3-klor-2-fluorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0392),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-fluor-3-trifluor-metylbenzyl)amin (P-0393),

20 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-fluor-4-trifluor-metylbenzyl)amin (P-0394),

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2,3-difluor-benzyl)amin (P-0395),

(2-klor-4-fluorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0396),

25 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-trifluormet-oksybenzyl)amin (P-0402),

(2-klor-5-fluorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0408),

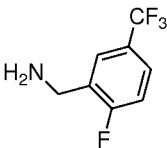
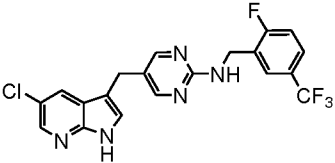
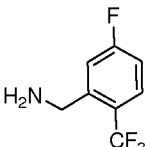
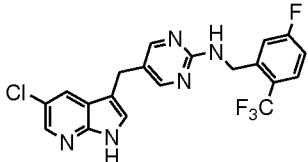
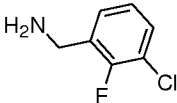
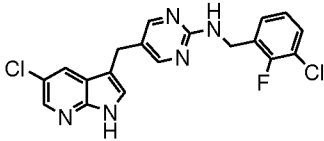
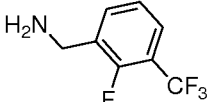
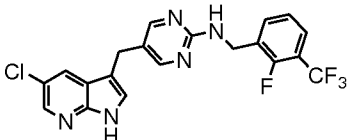
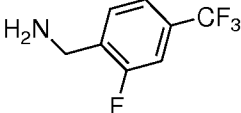
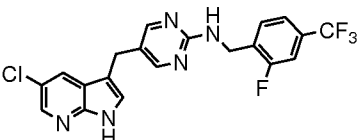
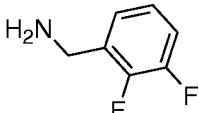
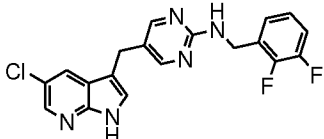
30 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]pyridin-4-ylmetyl-amin (P-0416),

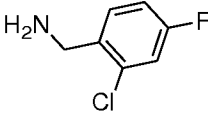
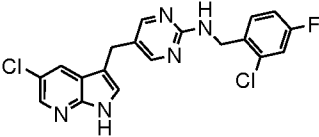
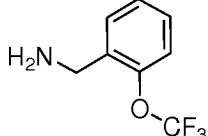
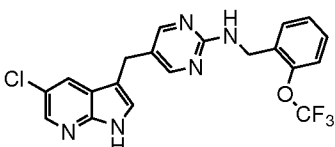
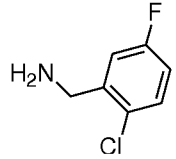
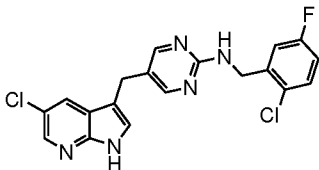
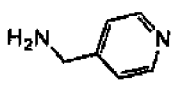
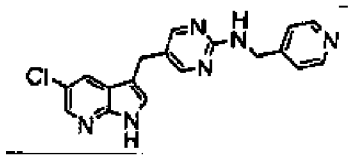
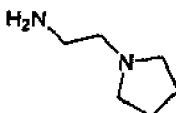
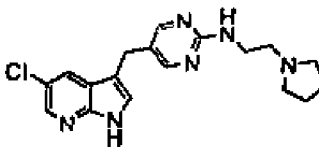
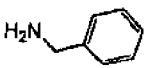
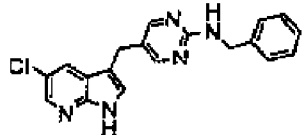
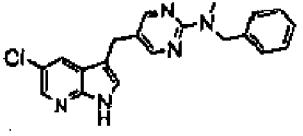
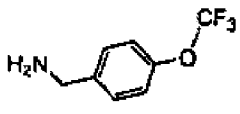
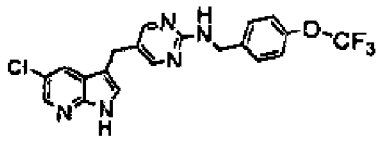
[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-pyrrolidin-1-yl-etyl)amin (P-0417),

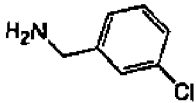
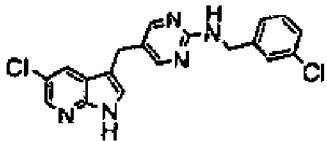
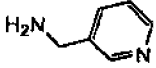
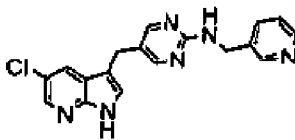
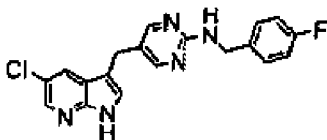
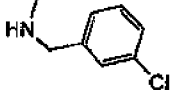
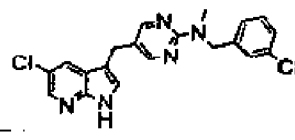
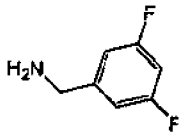
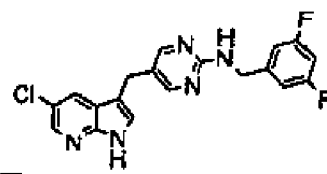
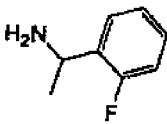
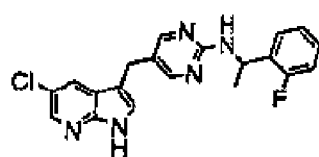
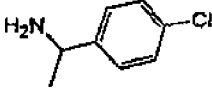
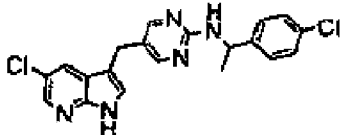
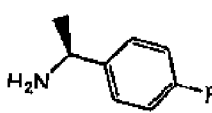
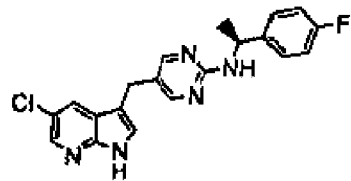
- benzyl[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0418),
- benzyl[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]metylamin (P-0419),
- 5 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-trifluormet-oksybenzyl)amin (P-0420),
- (3-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-amin (P-0421),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]pyridin-3-ylmetyl-
- 10 amin (P-0422),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-fluorbenzyl)-amin (P-0423),
- (3-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-metylamin (P-0424),
- 15 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](3,5-difluorbenzyl)amin (P-0425),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl][1-(2-fluorfenyl)-etyl]amin (P-0426),
- [1-(4-klorfenyl)etyl][5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-
- 20 yl]amin (P-0427),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl][(S)-1-(4-fluorfenyl)etyl]amin (P-0428),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0429),
- 25 (2-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]-metylamin (P-0430),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-metylbenzyl)-amin (P-0431),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-metoksy-
- 30 benzyl)amin (P-0433),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-morfolin-4-yl-etyl)amin (P-0434),

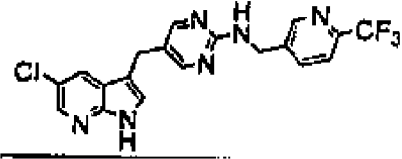
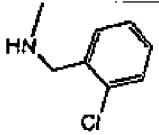
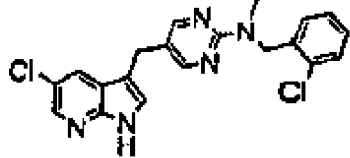
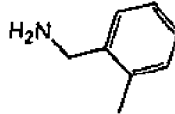
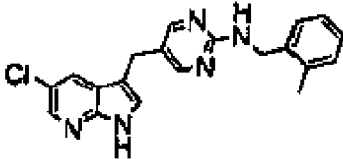
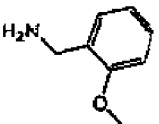
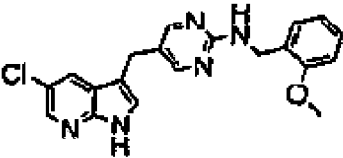
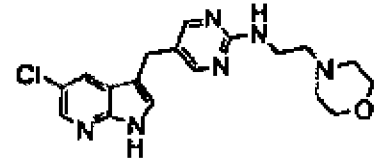
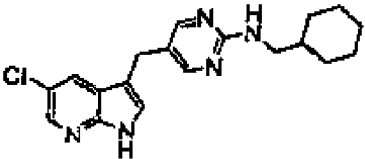
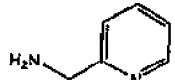
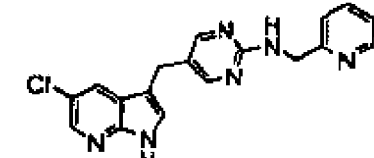
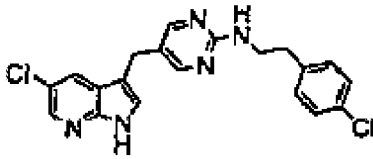
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]cykloheksylmetylamin (P-0435),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]pyridin-2-ylmetylamin (P-0436),
- 5 [2-(4-klorfenyl)etyl][5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0437),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-difluormetoksybenzyl)amin (P-0438),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-metoksybenzyl)amin (P-0439),
- 10 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-metylbenzyl)amin (P-0440),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-metoksyetyl)amin (P-0441),
- 15 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](3-fluorbenzyl)amin (P-0442),
- (3-klor-4-fluorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0443),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-etoksybenzyl)amin (P-0444),
- 20 [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](4-morfolin-4-ylbenzyl)amin (P-0445),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](3-difluormetoksybenzyl)amin (P-0446),
- 25 (4-klor-3-fluorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl]amin (P-0447),
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl][1-(3-fluorfenyl)etyl]amin (P-0448) og
- [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyrimidin-2-yl](2-dimetylamino-30 benzyl)amin (P-0449).

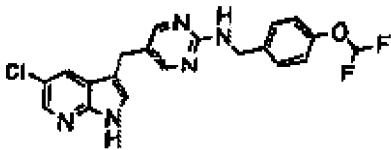
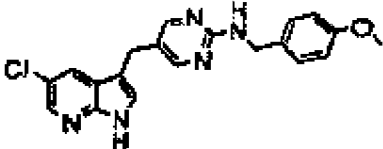
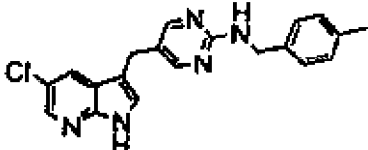
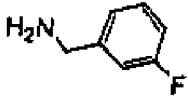
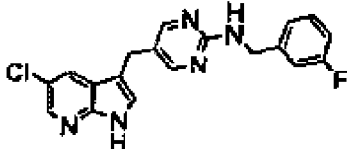
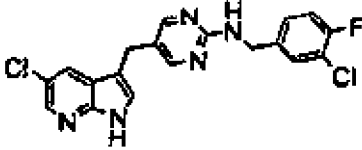
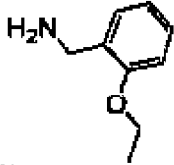
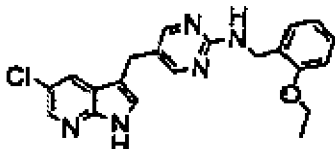
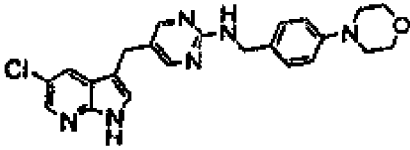
Følgende tabell viser aminet (kolonne 2) anvendt i skjema 194 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

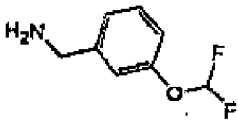
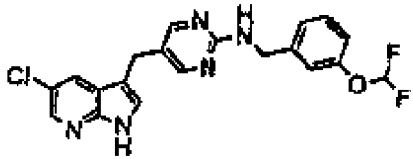
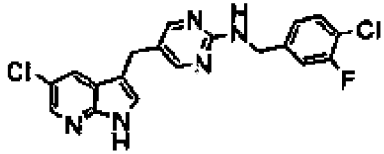
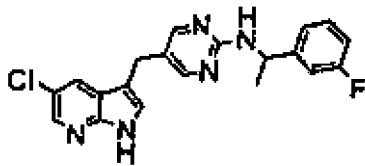
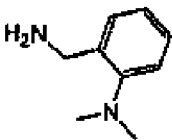
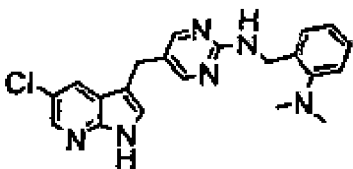
Forbindelsens nummer	Amin	Forbindelse	MS (ESI) $[M+H]^+$ observert
P-0289			436,0
P-0391			436,0
P-0392			402,0
P-0393			$[M-H]^+ = 434,1$
P-0394			437,3
P-0395			386,0

P-0396			402,0
P-0402			434,3
P-0408			402,0
P-0416			351,1
P-0417			357,1
P-0418			350,3
P-0419			364,3
P-0420			434,3

P-0421			383,9
P-0422			351,1
P-0423			368,3
P-0424			398,3
P-0425			386,3
P-0426			382,3
P-0427			398,3
P-0428			382,3

P-0429			419,1
P-0430			397,9
P-0431			364,3
P-0433			380,3
P-0434			373,1
P-0435			356,3
P-0436			351,1
P-0437			397,9

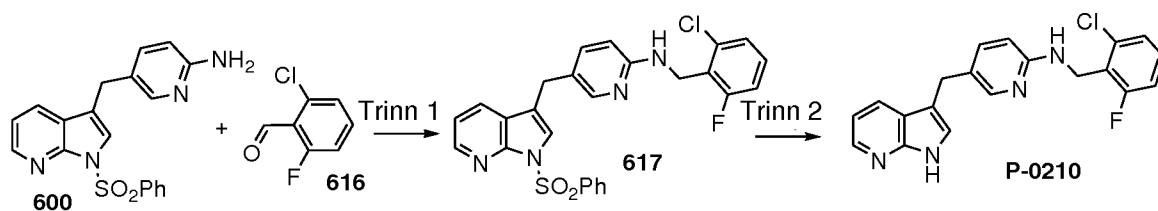
P-0438			416,3
P-0439			380,3
P-0440			364,3
P-0441			317,9
P-0442			368,3
P-0443			401,9
P-0444			393,9
P-0445			435,1

P-0446			416,3
P-0447			402,3
P-0448			382,3
P-0449			393,1

Eksempel 39: Syntese av (2-klor-6-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0210.

- 5 (2-klor-6-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin P-0210 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin 600, som vist i skjema 195.

Skjema 195



Trinn 1 - Fremstilling av [5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-klor-6-fluorbenzyl)amin (617).

5 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamin (600, 30 mg, 0,083 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 29, skjema 185) ble kombinert med 2-klor-6-fluorbenzaldehyd (616, 26,2 mg, 0,165 mmol) i et 2 ml mikrobølge-reaksjonglass. Blandingen ble oppløst i etanol:eddiksyre (95:5, 0,6 ml). Silika-supportert cyanoborhydrid (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmol) ble tilsatt og blandingen bestrålet med mikrobølge på 300 watt i 5 minutter ved 100 °C.

10 Silika ble separert ved sentrifugering og supernatantløsningen dekantert. Silika-residuet ble skyllet med etanol (0,500 ml) og sentrifugert. Løsningsmidlene ble samlet og fjernet under redusert trykk, hvilket gir forbindelse 617, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

15 Trinn 2 - Fremstilling av (2-klor-6-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0210).

[5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-klor-6-fluorbenzyl)amin 617 ble kombinert med metanol:kaliumhydroksid (1M) (1:1, 0,5 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 80 °C i 2 timer. Eddiksyre (0,1 ml) ble tilsatt og

20 løsningsmidlene fjernet under redusert trykk. Det gjenværende residuet ble oppløst i dimetylsulfoksid (0,4 ml) og rensset ved reversert fase HPLC på en Phenomenex-kolonne (50 mm x 10 mm ID) under eluering med 0,1 % trifluoreddiksyre i vann og 20-100 % acetonitril med 0,1% trifluoreddiksyre i løpet av 16 minutter ved en strømningshastighet på 6 ml/minutt, hvilket gir den ønskede forbindelse P-

25 0210. MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,1$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 195, ved å erstatte 2-klor-6-fluorbenzaldehyd 616 med et passende aldehyd i trinn 1. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

30 fenetyl-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0211),
(2,4-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0212),

- (2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0213),
(3-brompyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0214),
5 (2-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0215),
(2-klorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0216),
(2-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
10 (P-0217),
(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0218),
(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0219),
15 (1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-
2-yl]amin (P-0220),
(2-klor-4-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0221),
(5-metoksypyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
20 yl]amin (P-0222),
(3-fluorpyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0223),
(6-metoksypyridin-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0224),
25 (4-fluor-2-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0225),
[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin
(P-0226),
(3,5-diklorpyridin-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
30 yl]amin (P-0227),
(6-morfolin-4-ylpyridin-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0228),

- (3-fluorpyridin-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0229),
- (5-fluorpyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0230),
- 5 (2,4-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0342),
- (3-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0343),
- (2-fluor-4-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0344),
- 10 (4-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0345),
- (3-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0346),
- 15 (2-morfolin-4-ylpyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]amin (P-0347),
- (4-klor-3-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0348),
- (2-klor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0349),
- 20 (2-fluor-5-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0350),
- (2,3-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0351),
- 25 (2-fluor-3-metoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0352),
- dimetyl-(5-{[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl})-pyrimidin-2-yl]amin (P-0353),
- (3-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0354),
- 30 (5-fluorpyridin-2-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0355),

(3,5-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0356),

(2-propoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0357),

5 (2-morfolin-4-ylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0358),

(2-klor-3-metoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0359),

(2-fluor-6-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
10 yl]amin (P-0360),

[2-(2-morfolin-4-yletoksy)benzyl][5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0361),

(2,3-difluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0362),

15 (2-klor-3-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
yl]amin (P-0363),

(2-klor-5-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin
(P-0364),

(2-fluor-3-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-
20 yl]amin (P-0365),

(5-fluor-2-metoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0366),

(2-difluormetoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0367),

25 (2-fluor-4-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0368),

[2-(3-dimetylaminopropoksy)benzyl][5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
pyridin-2-yl]amin (P-0369),

(2,6-dimetoksy)pyridin-3-ylmetyl[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-
30 pyridin-2-yl]amin (P-0370),

(2-fluor-5-metoksybenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0371),

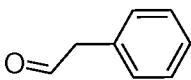
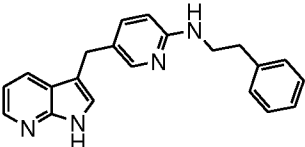
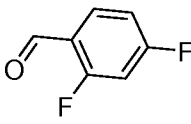
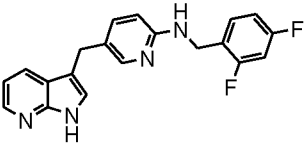
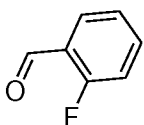
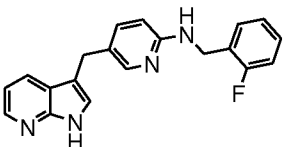
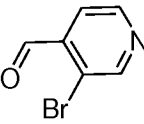
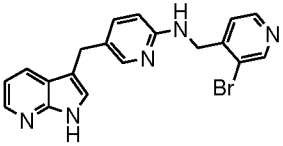
- (4-fluor-2-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0372),
- (3-klor-5-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0373),
- 5 (6-cyklopentyloksypyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]amin (P-0374),
- (5-fluor-2-trifluormetylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0375),
- [5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl][2-(2,2,2-trifluoretoksy)-pyridin-3-ylmetyl]amin (P-0376),
- 10 propan-1-sulfonsyre(2-fluor-3-[[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl}fenyl)amid (P-0377),
- (2,5-diklorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0380),
- 15 pyrimidin-5-ylmetyl-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0381),
- (5-klor-2-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0382),
- (2-etylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0383),
- 20 2,2-dimetyl-N-(3-[[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl]pyridin-2-yl)propionamid (P-0384),
- metyl-(3-[[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl]-pyridin-2-yl)amin (P-0385),
- 25 metyl-(5-[[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl]-pyrimidin-2-yl)amin (P-0386),
- (2-klor-4-metansulfonylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0387),
- (5-fluor-2-metylbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-amin (P-0397),
- 30 (2,2-difluorbenzo[1,3]dioksol-4-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]amin (P-0398),

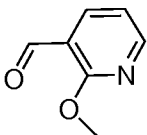
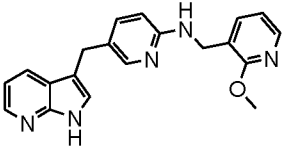
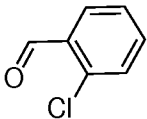
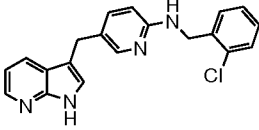
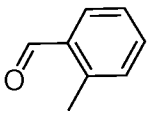
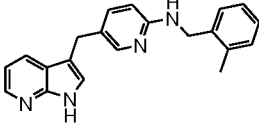
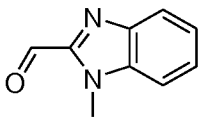
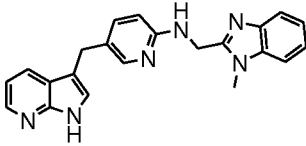
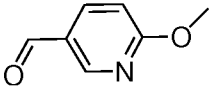
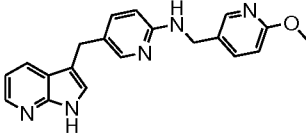
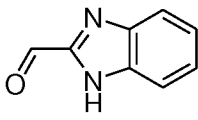
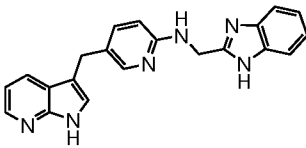
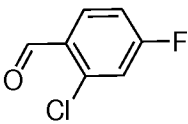
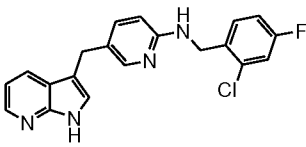
dimetyl-(3-[[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-ylamino]metyl)-
pyridin-2-yl)amin (P-0399),

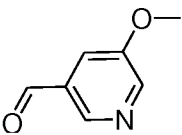
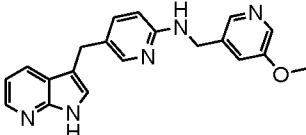
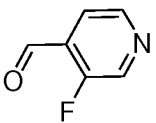
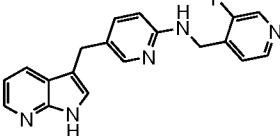
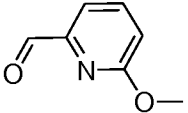
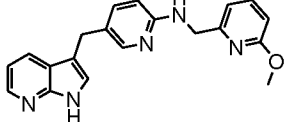
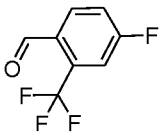
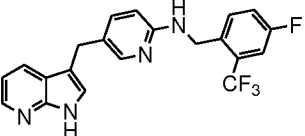
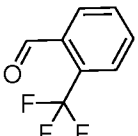
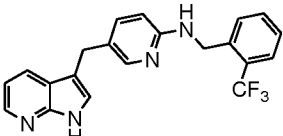
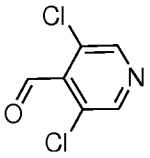
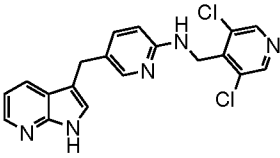
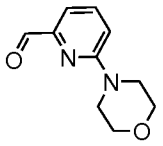
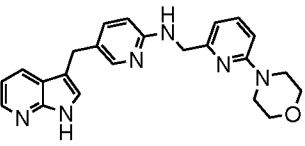
(5-klorpyridin-3-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl]-
amin (P-0400) og

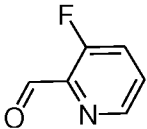
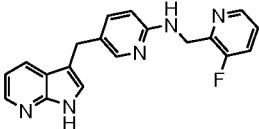
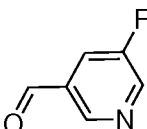
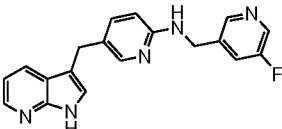
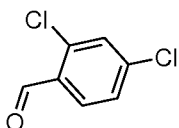
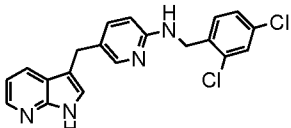
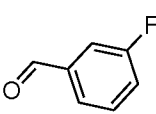
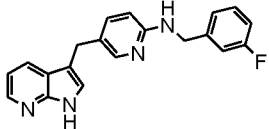
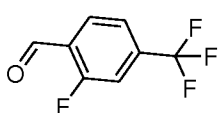
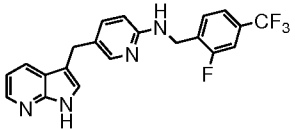
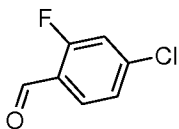
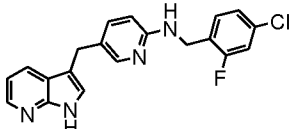
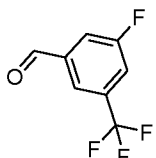
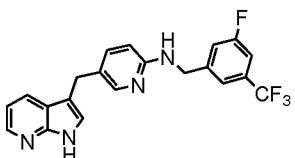
5 (2-metoksyprymidin-5-ylmetyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)pyridin-
2-yl]amin (P-0401).

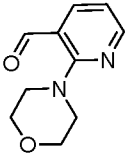
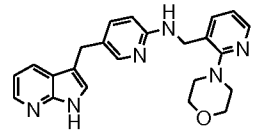
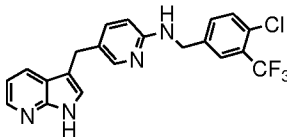
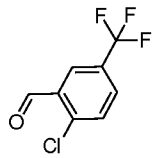
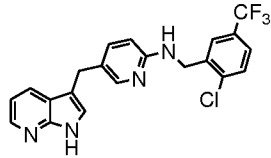
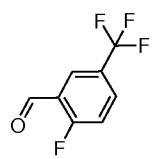
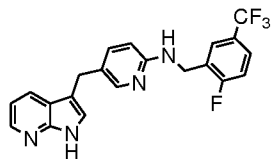
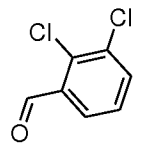
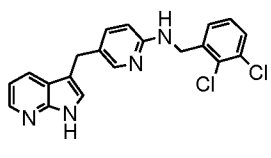
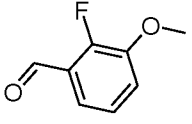
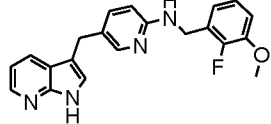
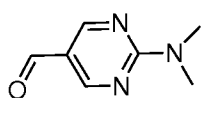
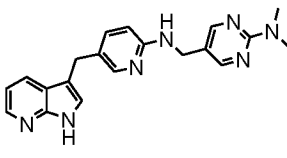
Følgende tabell viser aldehydet (kolonne 2) anvendt i trinn 1 i skjema 195
for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens num-
10 mer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

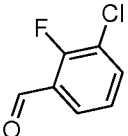
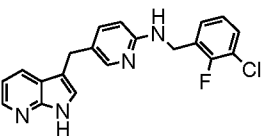
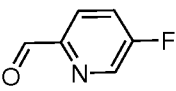
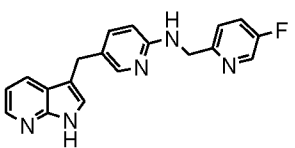
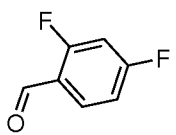
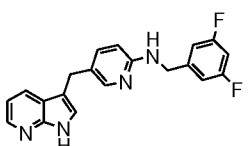
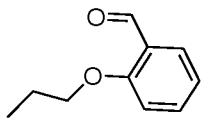
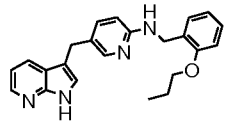
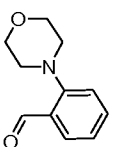
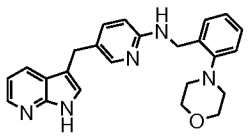
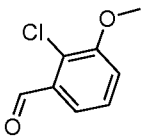
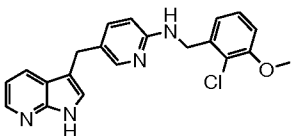
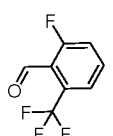
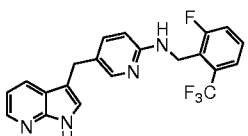
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺ observert
P-0211			329,1
P-0212			351,1
P-0213			338,1
P-0214			395,9

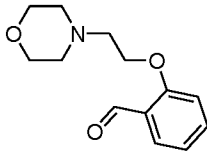
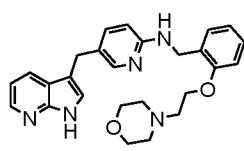
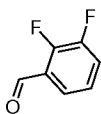
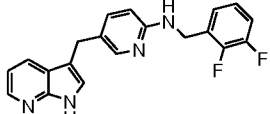
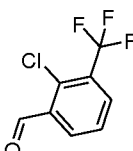
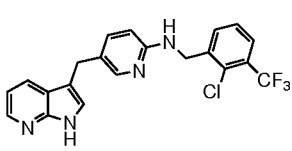
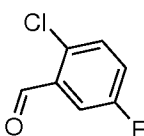
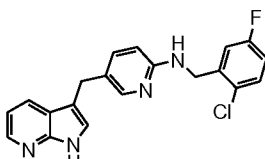
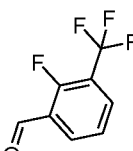
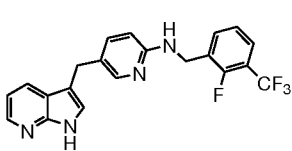
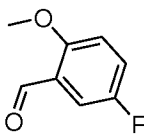
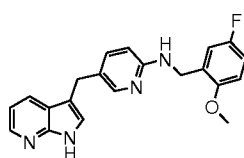
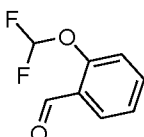
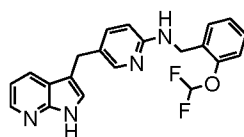
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0215			345,9
P-0216			349,1
P-0217			329,1
P-0218			369,1
P-0219			345,9
P-0220			355,1
P-0221			367,1

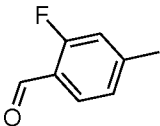
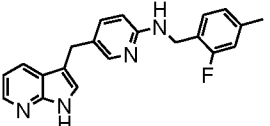
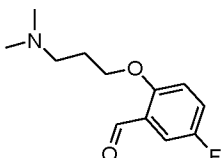
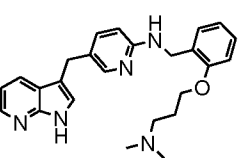
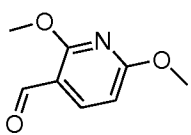
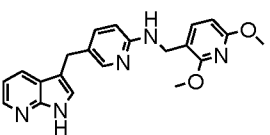
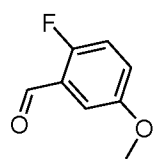
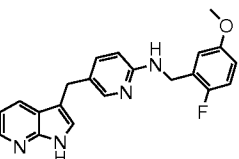
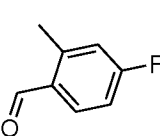
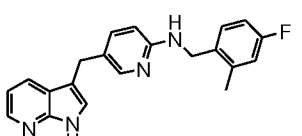
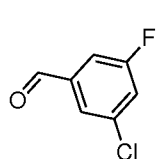
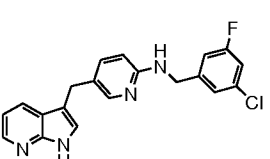
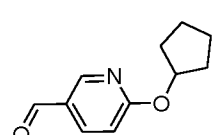
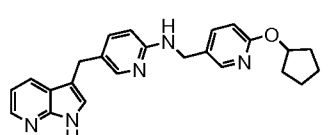
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0222			345,9
P-0223			334,3
P-0224			345,9
P-0225			401,1
P-0226			383,1
P-0227			383,9
P-0228			401,1

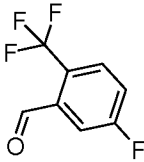
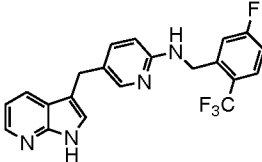
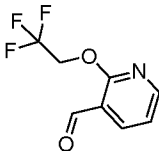
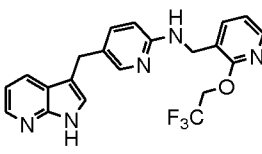
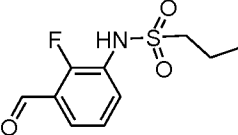
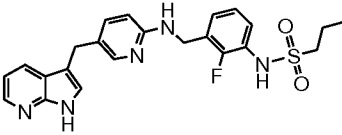
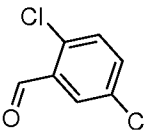
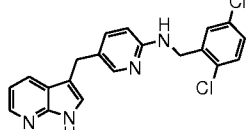
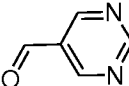
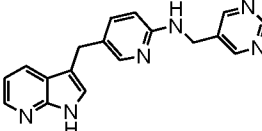
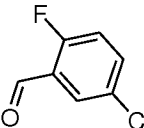
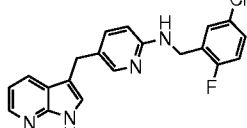
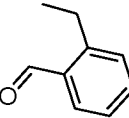
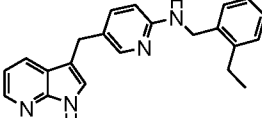
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0229			334,3
P-0230			334,3
P-0342			383,1
P-0343			333,1
P-0344			401,1
P-0345			367,1
P-0346			401,1

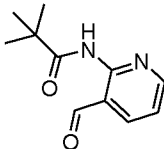
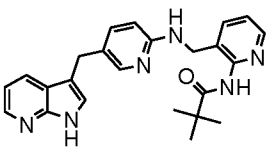
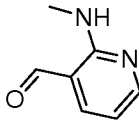
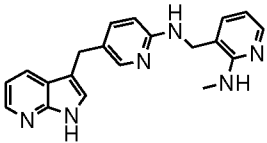
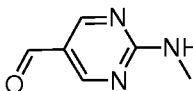
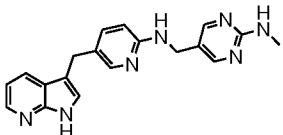
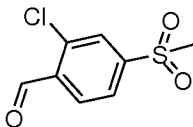
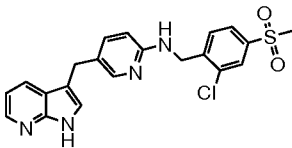
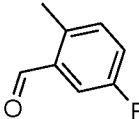
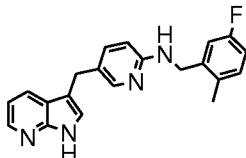
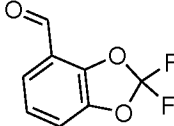
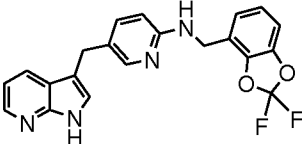
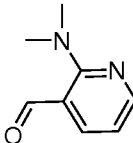
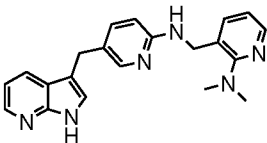
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) $[M+H]^+$ observeret
P-0347			401,1
P-0348			417,1
P-0349			417,1
P-0350			401,1
P-0351			383,1
P-0352			363,1
P-0353			360,3

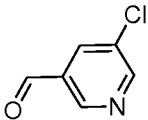
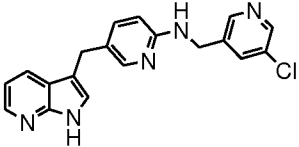
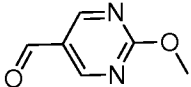
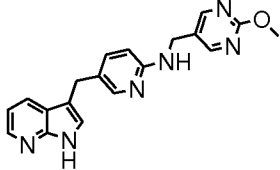
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0354			367,1
P-0355			334,3
P-0356			351,1
P-0357			373,1
P-0358			400,3
P-0359			379,1
P-0360			401,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) $[M+H]^+$ observeret
P-0361			444,3
P-0362			351,1
P-0363			417,1
P-0364			367,1
P-0365			401,1
P-0366			363,1
P-0367			381,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0368			347,1
P-0369			416,3
P-0370			376,3
P-0371			363,1
P-0372			347,1
P-0373			367,1
P-0374			400,3

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0375			401,1
P-0376			413,9
P-0377			453,9
P0380			383,1
P-0381			317,2
P-0382			367,1
P-0383			343,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) $[M+H]^+$ observeret
P-0384			415,2
P-0385			345,4
P-0386			345,2
P-0387			427,1
P-0397			347,1
P-0398			396,1
P-0399			359,1

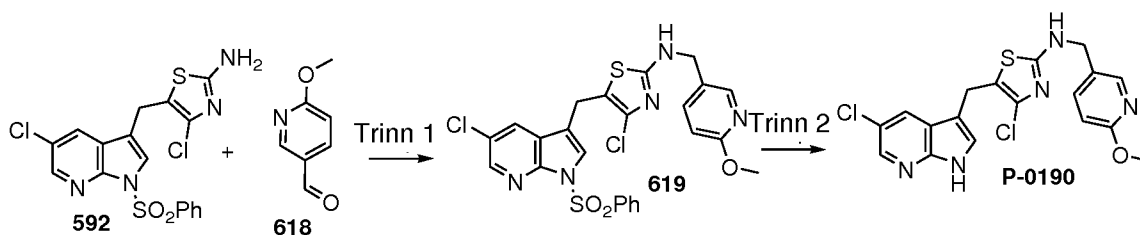
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0400			350,3
P-0401			347,1

Eksempel 40: Syntese av [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amin P-0190.

- 5 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amin P-0190 ble syntetisert i 2 trinn fra 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin 592, som vist i skjema 196.

10

Skjema 196



Trinn I - Fremstilling av [5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-yl](6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amin (619).

- 15 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-ylamin (592, 30 mg, 0,083 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 27, skjema 183) ble kombinert med 6-metoksy-pyridin-3-karbaldehyd (618, 26,2 mg, 0,165 mmol) i et 2 ml mikrobølge-reaksjonglass. Blandingen ble oppløst i etanol:eddik-

syre (95:5, 0,6 ml). Silika-supportert cyanoborhydrid (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmol) ble tilsatt og blandingen bestrålet med mikrobølge på 300 watt i 5 minutter, ved 100 °C. Silika ble separert ved sentrifugering og supernatantløsningen dekantert. Silika-residuet ble skyllet med etanol (0,500 ml) og sentrifugert. Løsningsmidlene ble samlet og fjernet under redusert trykk, hvilket gir den ønskede forbindelse 619, som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Trinn II - Fremstilling av [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-tiazol-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin (P-0190).

[5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-klortiazol-2-yl](6-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin 619 ble kombinert med metanol: kaliumhydroksid (1M) (1:1, 0,5 ml). Blandingene ble oppvarmet ved 80 °C i 2 timer. Eddiksyre (0,1 ml) ble tilsatt og løsningsmidlene fjernet under redusert trykk. Det gjenværende residuet ble oppløst i dimetylsulfoksid (0,4 ml) og renset ved reversert fase HPLC på en Phenomenex-kolonne (50 mm x 10 mm ID) under eluering med 0,1 % trifluoreddiksyre i vann og 20-100 % acetonitril med 0,1% trifluoreddiksyre i løpet av 16 minutter, ved en strømningshastighet på 6 ml/minutt, hvilket gir den ønskede forbindelse P-0190. MS (ESI) $[M+H]^+ = 419,9$.

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 196, ved å erstatte 6-metoksypyridin-3-karbaldehyd 618 med et egnet aldehyd i trinn 1. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl]tiazol-2-ylmetylamin (P-0189),

benzyl-[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl]amin (P-0192),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl](3-metoksybenzyl)amin (P-0193),

(4-klorbenzyl)[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl]amin (P-0194),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0195),

- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2,4-dimetylthiazol-5-ylmetyl)amin (P-0196),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-etyl-5-metyl-3H-imidazol-4-ylmetyl)amin (P-0197),
- 5 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-etyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)amin (P-0198),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-metoksy-pyridin-2-ylmetyl)amin (P-0199),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](3-fluorpyridin-10 4-ylmetyl)amin (P-0200),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-metylthiazol-4-ylmetyl)amin (P-0201),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-metylthiazol-5-ylmetyl)amin (P-0202),
- 15 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-klorpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0203),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-3-ylmetylamin (P-0236),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]pyridin-4-ylmetylamin (P-0237),
- 20 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](3-klorpyridin-4-ylmetyl)amin (P-0238),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](1-etyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)amin (P-0239),
- 25 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-fluorpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0240),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amin (P-0241),
- [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-trifluormetylpyridin-3-ylmetyl)amin (P-0242),
- 30 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-klor-6-fluor-benzyl)amin (P-0243),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]fenetylamin (P-0244),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2,4-difluorbenzyl)amin (P-0245),

5 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-fluorbenzyl)amin (P-0246),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)amin (P-0247),

10 (2-klorbenzyl)[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]amin (P-0248),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-metylbenzyl)amin (P-0249),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-klor-4-fluorbenzyl)amin (P-0250),

15 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](3-fluorpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0251),

[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-morfolin-4-ylpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0252),

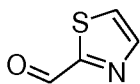
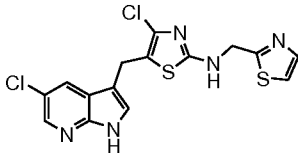
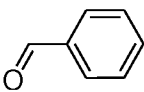
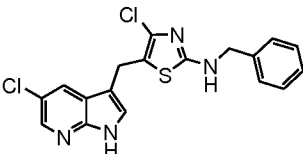
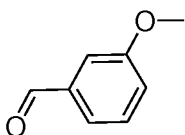
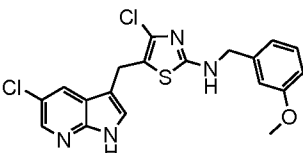
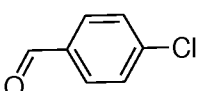
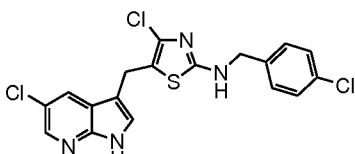
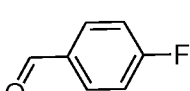
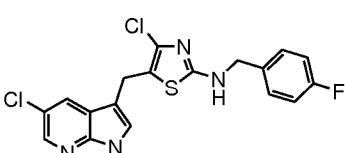
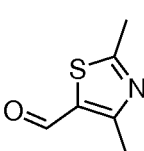
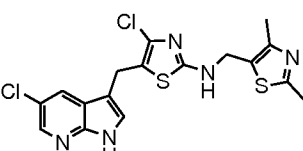
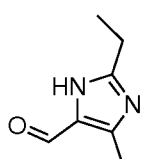
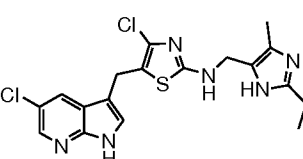
20 [4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](3,5-diklorpyridin-4-ylmetyl)amin (P-0253),

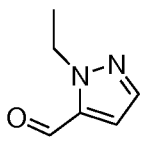
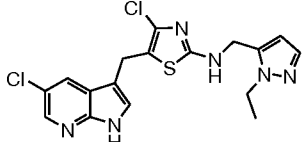
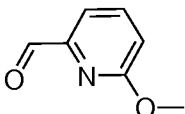
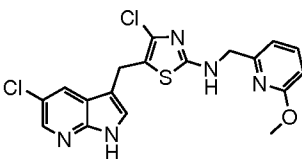
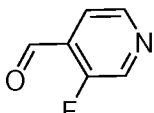
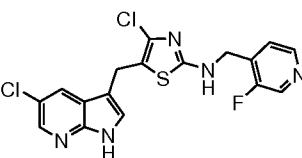
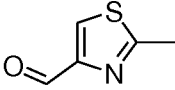
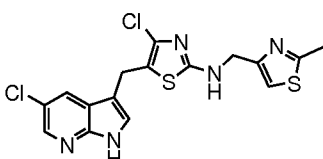
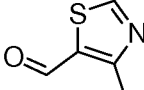
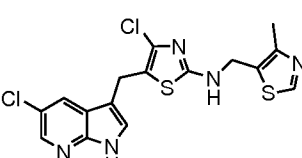
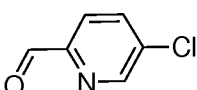
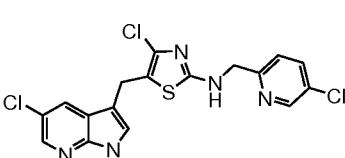
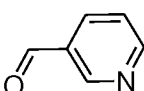
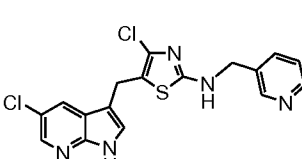
[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-trifluormetylbenzyl)amin (P-0254) og

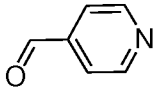
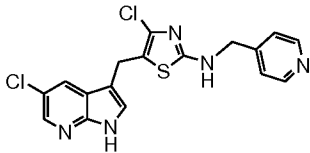
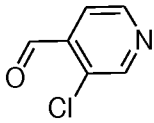
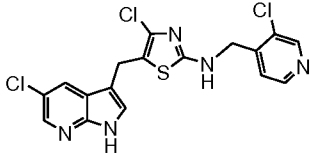
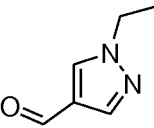
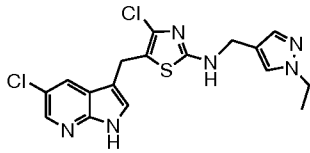
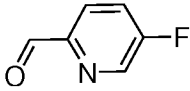
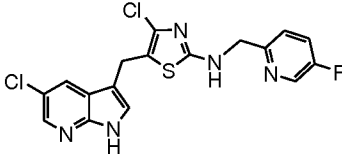
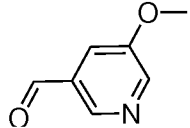
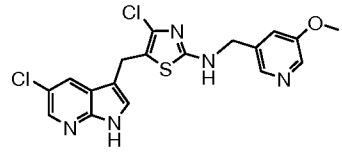
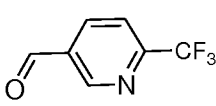
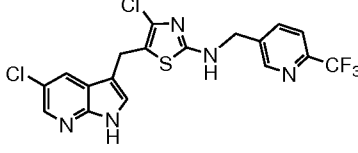
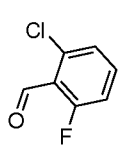
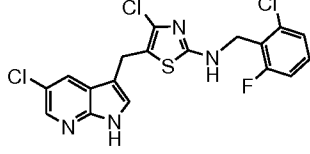
[4-klor-5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](6-metylpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0255).

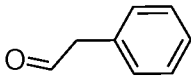
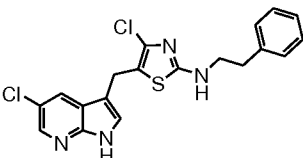
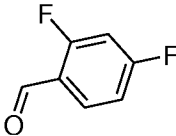
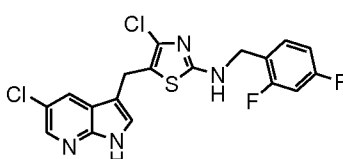
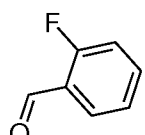
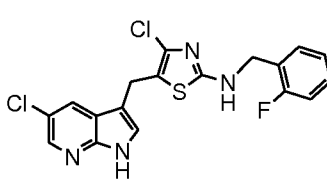
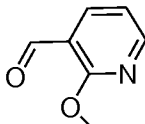
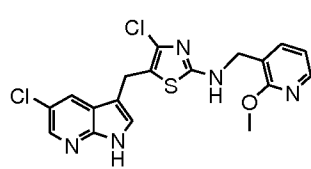
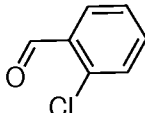
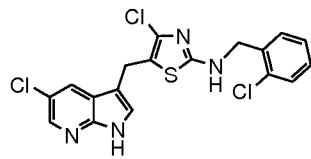
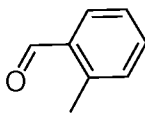
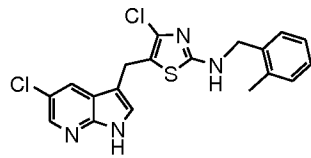
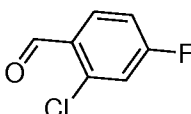
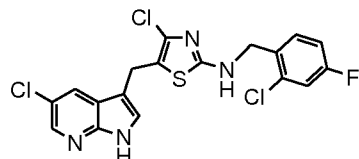
25

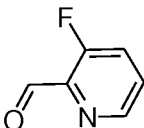
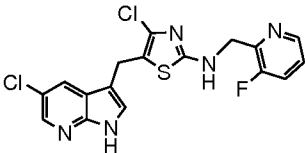
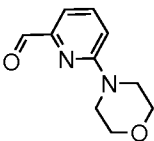
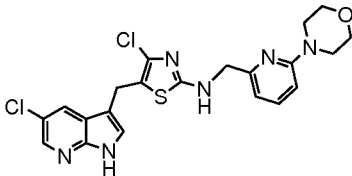
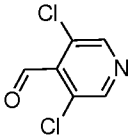
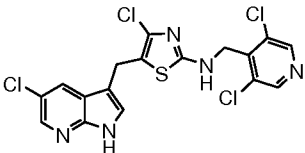
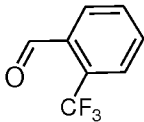
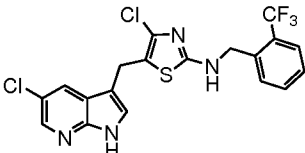
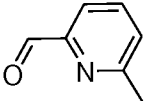
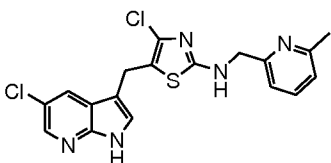
Følgende tabell viser aldehydet (kolonne 2) anvendt i trinn 1 i skjema 196 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0189			395,9
P-0192			389,1
P-0193			419,1
P-0194			425,1
P-0195			407,1
P-0196			423,9
P-0197			421,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) $[M+H]^+$ observeret
P-0198			407,1
P-0199			419,9
P-0200			407,9
P-0201			409,9
P-0202			409,9
P-0203			423,9
P-0236			390,3

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) $[M+H]^+$ observeret
P-0237			390,3
P-0238			425,9
P-0239			407,1
P-0240			407,9
P-0241			419,9
P-0242			458,3
P-0243			443,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observeret
P-0244			403,1
P-0245			424,7
P-0246			407,1
P-0247			419,9
P-0248			424,7
P-0249			403,1
P-0250			441,1

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0251			407,9
P-0252			475,1
P-0253			459,9
P-0254			457,1
P-0255			404,3

Ytterligere forbindelser ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 196, ved å erstatte 5-(1-benzensulfonyl-5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-4-
5 klortiazol-2-ylamin 592 med 5-(1-benzensulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-
metyl)-4-klortiazol-2-ylamin 593 (fremstilt som beskrevet i eksempel 27, skjema
183), i tillegg til å erstatte 6-metoksy-pyridin-3-karbaldehyd 618 med et egnet alde-
hyd i trinn 1. Følgende forbindelser ble dannet ved å følge denne prosedyren:

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2,4-dimetylthiazol-5-ylmetyl)amin (P-0204),

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2-etyl-5-metyl-3H-imidazol-4-ylmetyl)amin (P-0205),

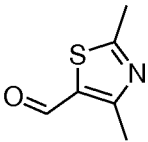
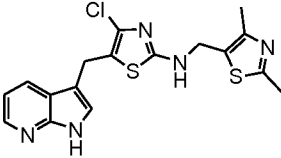
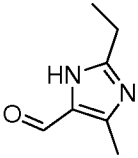
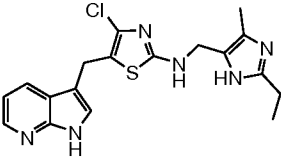
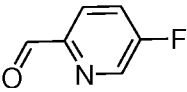
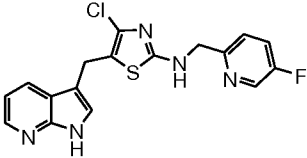
5 [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-fluorpyridin-2-ylmetyl)amin (P-0206),

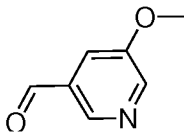
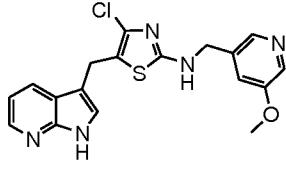
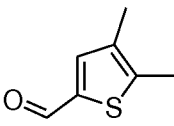
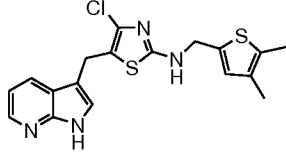
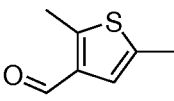
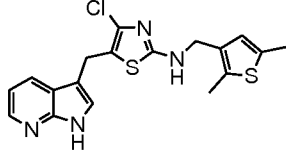
[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](5-metoksypyridin-3-ylmetyl)amin (P-0207),

10 [4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4,5-dimetylthiofen-2-ylmetyl)amin (P-0208),

[4-klor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](2,5-dimetylthiofen-3-ylmetyl)amin (P-0209),

15 Følgende tabell viser aldehydet (kolonne 2) anvendt i trinn 1 i skjema 196 for å tilveiebringe forbindelsene (kolonne 3). Kolonne 1 angir forbindelsens nummer, og kolonne 4 resultatet av eksperimentell massespektrometri.

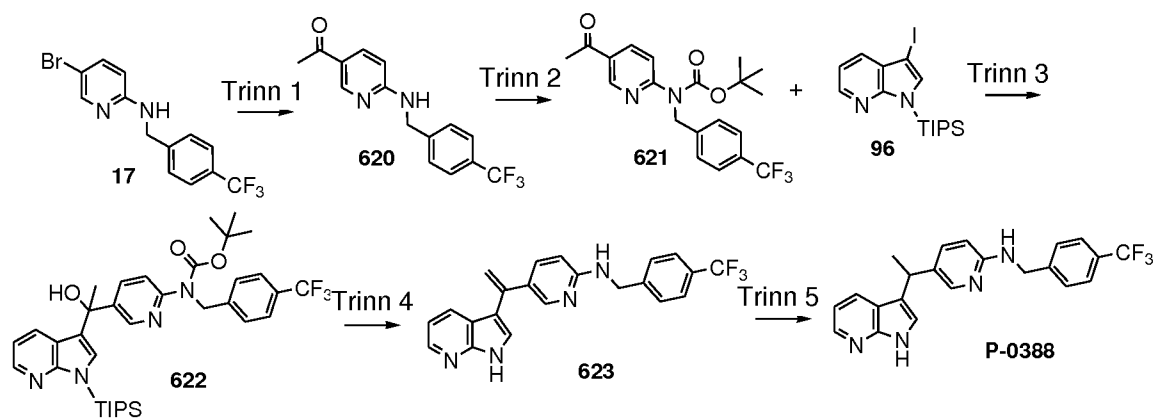
Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0204			390,3
P-0205			387,1
P-0206			373,9

Forbindelsens nummer	Aldehyd	Forbindelse	MS(ESI) [M+H] ⁺ observert
P-0207			386,3
P-0208			389,1
P-0209			389,1

Eksempel 41: Syntese av 5-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etyl]pyridin-2-yl-(4-trifluormetylbenzyl)amin P-0388.

- 5 5-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etyl]pyridin-2-yl-(4-trifluormetylbenzyl)-amin P-0388 ble syntetisert fra (5-brompyridin-2-yl)(4-trifluormetylbenzyl)amin 17, som vist i skjema 197.

Skjema 197



Trinn 1 - Fremstilling av 1-[6-(4-trifluorometylbenzylamino)pyridin-3-yl]-etanon (620).

(5-brompyridin-2-yl)(4-trifluormetylbenzyl)amin (17, 3,00 g, 9,06 mmol) ble
5 oppløst i tetrahydrofuran (80 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt ved -78 °C,
under argonatmosfære. 2,5 M n-butyllitium i heksan (10,9 ml) ble tilsatt. Reak-
sjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 60 minutter. N-metoksy-N-metylacetamid
(1,93 ml, 18,1 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som fikk oppvarmes til
romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i 1M ammoniumklorid og saltvann
10 og ekstrahert med etylacetat. De organiske porsjonene ble tørket med vannfritt
natriumsulfat, filtrert, og filtratet adsorbert på silika. Blandingen ble renset ved
silikagel-kromatografi (etylacetat:heksaner), hvilket gir den ønskede forbindelse
som en olje som krystalliserte seg til et hvitt, fast stoff (620, 1,328 g, 50%), som
var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til ¹H-NMR og
15 MS(ESI). [M+H]⁺=295,3.

Trinn 2 - Fremstilling av (5-acetylpyridin-2-yl)(4-trifluorometylbenzyl)karb-
aminsyre-tert-butylester (621).

Til 1-[6-(4-trifluormetylbenzylamino)pyridin-3-yl]etanon (620, 1,30 g, 4,42
20 mmol) i tetrahydrofuran (15,0 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (1,10 g, 5,04
mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,0259 g, 0,21 mmol) og N,N-diisopropyletylamin
(0,888 ml, 5,10 mmol) under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt
ved romtemperatur i 3 dager. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og mettet
natriumbikarbonat. De organiske porsjonene ble tørket med vannfritt natriumsulfat,
25 filtrert, og filtratet ble adsorbert på silika. Blandingen ble renset ved silikagel-
kromatografi (0-15% etylacetat:heksaner), hvilket gir den ønskede forbindelse som
en olje som stivnet til et hvitt, fast stoff (621, 1,29 g, 74%), som var i over-
ensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til ¹H-NMR.

30 Trinn 3 - Fremstilling av 1-[6-(4-trifluormetylbenzylamino)pyridin-3-yl]-1-(1-
triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (622).

3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (96, 485,9 mg, 1,21
mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (8 ml) ved -20 °C, under nitrogenatmosfære.

2,0 M isopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (0,655 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -20 °C i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt (5-acetylpyridin-2-yl)(4-trifluormetylbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (621, 300,0 mg, 0,76 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og mettet natriumbikarbonat. De organiske porsjonene ble tørket med vannfritt natriumsulfat, filtrert, og filtratet ble adsorbert på silika. Blandingen ble rensset ved silikagel-kromatografi på (etylacetat:heksaner), hvilket gir den ønskede forbindelse som en olje (622, 125 mg, 29%), som var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til ¹H-NMR.

Trinn 4 - Fremstilling av 5-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)vinyl]pyridin-2-yl-(4-trifluorometylbenzyl)amin (623).

1-[6-(4-trifluormetylbenzylamino)pyridin-3-yl]-1-(1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (622, 125,0 mg, 0,22 mmol) ble oppløst i acetonitril (11,7 ml) og trifluorediksyre (0,175 ml, 2,3 mmol), og trietylsilan (0,292 ml, 1,8 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet, deretter vasket med etylacetat og mettet natriumbikarbonat. De organiske porsjonene ble tørket med vannfritt natriumsulfat, filtrert, og filtratet ble adsorbert på silika. Blandingen ble rensset ved silikagel-kromatografi (0-60% etylacetat:heksaner), hvilket gir den ønskede forbindelse (623, 43 mg, 50%), som var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til ¹H-NMR.

Trinn 5 - Fremstilling av 5-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]pyridin-2-yl-(4-trifluormetylbenzyl)amin (P-0388).

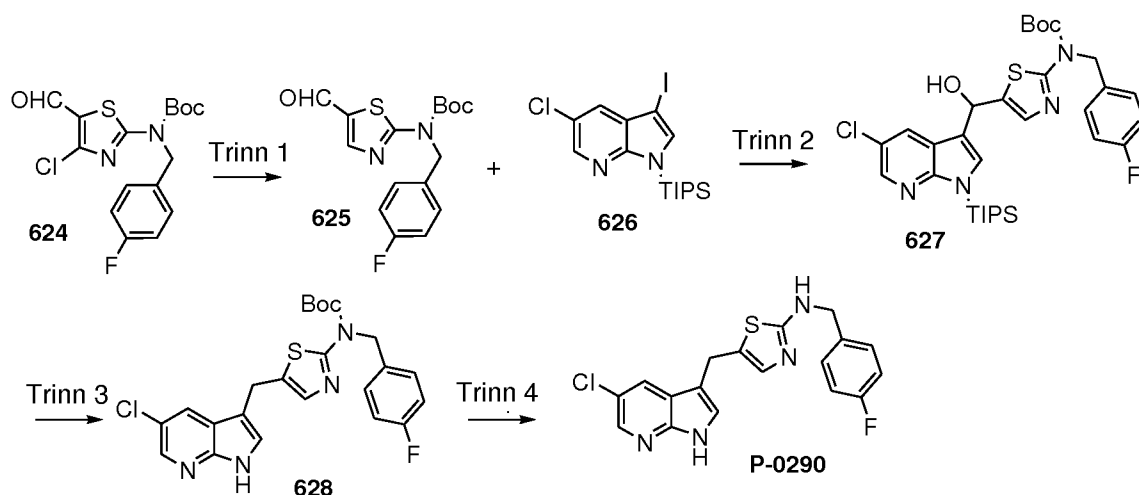
5-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)vinyl]pyridin-2-yl-(4-trifluormetylbenzyl)-amin (623, 0,043 g, 0,00011 mol) ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og metanol (10 ml). Reaksjonsblandingen ble ristet under hydrogenatmosfære (2,04 atm. (30 psi)) natten over. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og filtratet adsorbert på silika og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (etylacetat:heksaner), hvilket gir den ønskede forbindelse som et hvitt, fast stoff (P-0388, 2,1 mg, 5%),

som var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til $^1\text{H-NMR}$ og MS(ESI). $[\text{M}+\text{H}]^+=397,6$.

Eksempel 42: Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]-(4-fluorbenzyl)amin P-0290.

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin P-0290 ble syntetisert i fire trinn fra (4-fluorbenzyl)(4-klor-5-formylthiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester 624, som vist i skjema 198.

Skjema 198



Trinn 1 - Fremstilling av (4-fluorbenzyl)(4-klor-5-formylthiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (625).

Til en løsning av (4-fluorbenzyl)(4-klor-5-formylthiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (624, 1 g, 2,70 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 5, skjema 159, trinn 2, hvor 4-(aminometyl)pyridin 516 er erstattet med p-fluorbenzylamin, dvs. mellomprodukt ved fremstilling av forbindelse P-0156) i metanol (100 ml) ble det tilsatt Pd/C (100 mg, 50% vann-fuktet ("water wet")) og natriumacetat (660 mg, 8,09 mmol), og blandingen ble ristet under hydrogenatmosfære (3,40 atm. (50 psi)) natten over, og det blir observert ~50% omdannelse ved LC/MS. Blandingen ble filtrert over et sjikt av Celite og løsningsmidlet fjernet under vakuum og renses ved silikagel-kromatografi (etylacetat/heptan), hvilket gir den ønskede forbindelse som et gråhvitt, fast stoff (450 mg, 50 %), som var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til $^1\text{H-NMR}$.

Trinn 2 - Fremstilling av {5-[(5-klor-1-triisopropylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)hydroksymetyl]tiazol-2-yl}(4-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (627).

- 5 Til en løsning av 5-klor-3-jod-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (626, 300 mg, 0,69 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ved -20 °C, ble det dråpevis tilsatt isopropyl-magnesiumklorid (2M i tetrahydrofuran, 0,44 ml, 0,88 mmol). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 0 °C i løpet av 10 minutter, og ble deretter avkjølt til -40 °C. Til denne reaksjonsblandingen ble det tilsatt en løsning av (4-
10 fluorbenzyl)(4-klor-5-formyltiazol-2-yl)karbaminsyre-tert-butylester (625, 211 mg, 0,63 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 0 °C i løpet av 30 minutter, og ble deretter behandlet med saltvann (50 ml). Blandingen ble overført til en separasjonstrakt og lagene separert. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum, hvilket gir det rå materialet,
15 som ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (0-30% etylacetat/heptan), hvilket gir den ønskede forbindelse som et skum (120 mg, 30%), som var i overensstemmelse med strukturen i henhold til ¹H-NMR.

Trinn 3 - Fremstilling av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (628).

- 20 Til en løsning av {5-[(5-klor-1-triisopropylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroksymetyl]tiazol-2-yl}(4-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (627, 120 mg, 0,186 mmol) i acetonitril (3 ml) ble det tilsatt trifluorediksyre (0,14 ml, 1,86 mmol) og trietylsilan (0,30 ml, 1,86 mmol). Den resulterende blandingen ble om-
25 rørt i 2 timer ved 40 °C. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under vakuum og residuet anvendt direkte i neste trinn.

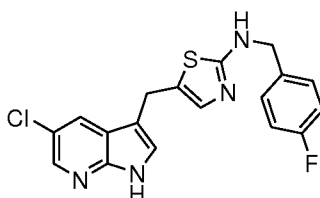
Trinn 4: Fremstilling av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0290).

- 30 Til løsningen av rå [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)tiazol-2-yl]-(4-fluorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester (628, 0,186 mmol teoretisk) i diklorometan (5 ml) ved romtemperatur, ble det tilsatt trifluorediksyre (1 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum

og residuet tatt opp i etylacetat og deretter vasket med mettet, vandig kaliumkarbonat for å sikre at basisitet ble oppnådd. Lagene ble separert og det vandige laget tilbake-ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum, hvilket gir råproduktet, som ble rensed
 5 ved silikagel-kromatografi (0-10% metanol/etylacetat). Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og materialet utgitt med diklormetan, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gråhvitt, fast stoff (20 mg, 29 % over 2 trinn), som var i overensstemmelse med forbindelsens struktur i henhold til ^1H -NMR og MS(ESI).
 $[\text{M}+\text{H}]^+=372,9$.

10

(4-fluorbenzyl)[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)thiazol-2-yl]amin P-0389



15

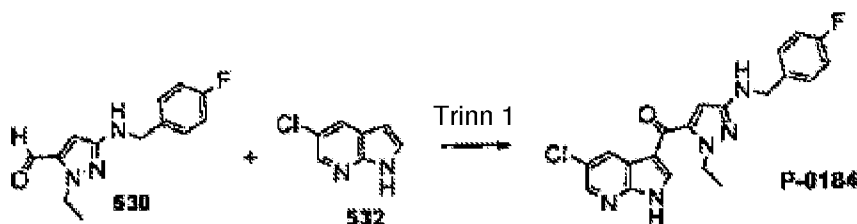
ble syntetisert ved å følge protokollen i skjema 198, ved å erstatte 5-klor-3-jod-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 626 med 3-jod-1-triisopropylsilyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 96, hvilket gir den ønskede forbindelse, som var i overensstemmelse med strukturen i henhold til ^1H -NMR og MS(ESI). $[\text{M}+\text{H}]^+= 339,0$.

Eksempel 43: Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-yl]metanon P-0184.

20

(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-yl]metanon P-0184 ble syntetisert fra 5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 532 i 1 trinn, som vist i skjema 199.

Skjema 199



25

Trinn 1 - Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-yl]metanon (P-0184).

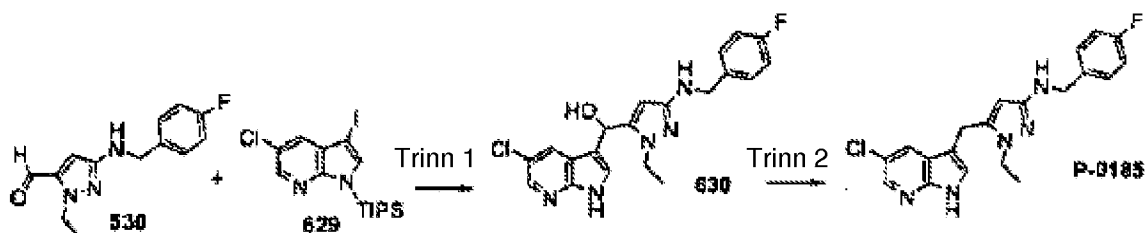
(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (532, 0,068 g, 0,44 mmol) ble slått sammen med metanol (10 ml) og kaliumhydroksid (0,16 g, 2,8 mmol). Blandingen ble omrørt i 50 minutter, deretter ble 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karb-
 5 aldehyd (530, 0,100 g, 0,40 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 8, skjema 162, trinn 5) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt natten over ved romtemperatur og deretter inndampet. Etylacetat ble tilsatt og blandingen vasket med natriumbikarbonat, mettet løsning, og saltvann. Etter tørking over vannfritt natriumsulfat
 10 ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Rensning med silikagelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat (10-100%) i heksaner, ga den ønskede forbindelse (0,0033 g, 2%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 398,1$.

Eksempel 44: Syntese av [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0185).

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl](4-fluorbenzyl)amin (P-0185) ble syntetisert fra 5-klor-3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 629 i 2 trinn, som vist i skjema 200.

20

Skjema 200



Trinn 1 - Syntese av (5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-yl]metanol (630).

(5-klor-3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (629, 0,15 g, 0,34 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (3 ml, 40 mmol) og løsningen avkjølt til -20 °C. 2M isopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (200 µl) ble dråpevis tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt og fikk oppvarmes til -5 °C. Etterpå ble reaksjonsblandingen avkjølt til -20 °C, og 2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-karb-

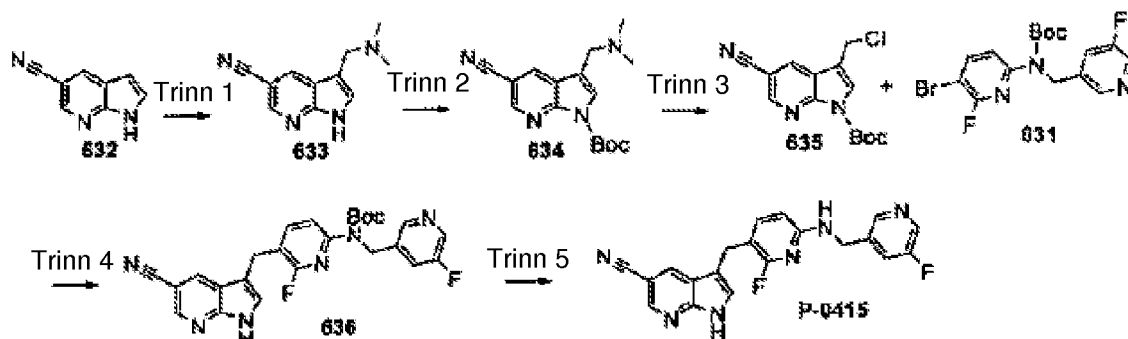
aldehyd (530, 0,043 g, 0,17 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 8, skjema 162, trinn 5) i tetrahydrofuran (4 ml) ble tilsatt til blandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt og fikk oppvarmes til -5 °C, deretter inndampet, etylacetat tilsatt og blandingen vasket med natriumbikarbonat, mettet løsning, og saltvann. Etter tørking over vannfritt natriumsulfat ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Rensning med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat (5-80%) i heksaner, ga den ønskede forbindelse (630, 0,038 g, 40%).

10 Trinn 2 - Syntese av 5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl[(4-fluorbenzyl)amin] (P-0185).

(5-klor-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)[2-etyl-5-(4-fluorbenzylamino)-2H-pyrazol-3-yl]metanol (630, 0,045 g, 0,081 mmol) ble oppløst i acetonitril (5 ml) og trietylsilan (0,4 ml, 2,0 mmol) tilsatt, fulgt av trifluoreddiksyre (0,2 ml, 2,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter, deretter omrørt ved 60 °C i 45 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, etylacetat tilsatt og det organiske laget vasket med natriumbikarbonat, mettet løsning, og saltvann. Etter tørking over vannfritt natriumsulfat ble løsningsmidlet inndampet til tørrhet. Rensning med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat (40-100%) i heksaner, ga den ønskede forbindelse (P-0185, 0,0068 g, 22%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 384,1$.

Eksempel 45: Syntese av 3-2-fluor-6-[(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril P-0415.

3-2-fluor-6-[(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril P-0415 ble syntetisert i 5 trinn fra 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril 632, som vist i skjema 201.

Skiema 201

5

Trinn 1 - Syntese av 3-dimethylaminometyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (633).

Til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (632, 3,00 g, 0,0210 mol) i isopropylalkohol (120 ml) ble det tilsatt dimetylamin-hydroklorid (1,91 g, 0,0235 mol) og formaldehyd (0,708 g, 0,0236 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbake-
 løp natten over, deretter inndampet, hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 5% til 30% metanol i diklormetan inneholdende 0,3% trietylamin, hvilket gir den ønskede forbindelse (633, 2,0 g, 48%).

15

Trinn 2 - Syntese av 5-cyano-3-dimethylaminometylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (634).

Til 3-dimethylaminometyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (633, 2,0 g, 0,010 mol) i tetrahydrofuran (60,0 ml) ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (2,62 g, 0,0120 mol), 4-dimetylaminopyridin (0,12 g, 0,0010 mol) og trietylamin (4,0 ml, 0,029 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 45 °C over en helg, deretter inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og renses ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 2% til 30% metanol i diklormetan i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (634, 2,50 g, 83%).

25

Trinn 3 - Syntese av 3-klormetyl-5-cyanopyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (635).

Til 5-cyano-3-dimetylaminometylpyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (634, 2,60 g, 8,66 mmol) i toluen (60,0 ml), under nitrogenatmosfære, ble det tilsatt etylklorformiat (0,828 ml, 8,66 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, deretter hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir et hvitt, fast stoff (635, 400 mg, 16%).

10

Trinn 4 - Syntese av [5-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (636).

Til (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (631, 0,600 g, 1,50 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 21) i tetrahydrofuran (10,0 ml) ved -25 °C, under nitrogenatmosfære, ble det tilsatt en løsning av isorpropylmagnesiumklorid (2,0M i tetrahydrofuran, 0,730 ml). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 5 °C i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -35 °C, fulgt av tilsetning av en løsning av CuCN.2LiCl (0,65M i tetrahydrofuran, 2,4 ml). Etter 5 minutter ble 3-klormetyl-5-cyanopyrrolo[2,3-b]pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (635, 0,086 g, 0,29 mmol) i tetrahydrofuran (4,0 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time, og ble deretter hellet i en fortynnet ammoniakkløsning og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 20% til 100% etylacetat i heksan, hvilket gir den ønskede forbindelse (636, 0,13 g, 92%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 477,4$.

20

25

Trinn 5 - Syntese av 3-2-fluor-6-[(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)amino]pyridin-3-ylmetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril (P-0415).

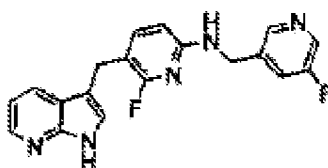
Til [5-(5-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-6-fluorpyridin-2-yl](5-fluorpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester (636, 0,130 g, 0,27 mmol) i diklormetan (10,0 ml) ble det tilsatt trifluorediksyre (1,00 ml, 0,0130 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen

30

ble inndampet, hellet i vandig kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med 25% til 100% etylacetat i heksaner, hvilket gir et hvitt, fast stoff (P-0415, 85,6 mg, 83,4%).

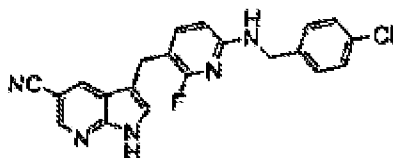
5 MS (ESI) $[M+H]^+ = 377,0$.

(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)[6-fluor-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]amin P-0414



10 ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 201, ved å substituere 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril 632 med 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i trinn 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 352,5$.

15 3-[6-(4-klorbenzylamino)-2-fluorpyridin-3-ylmetyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-karbonitril P-0432

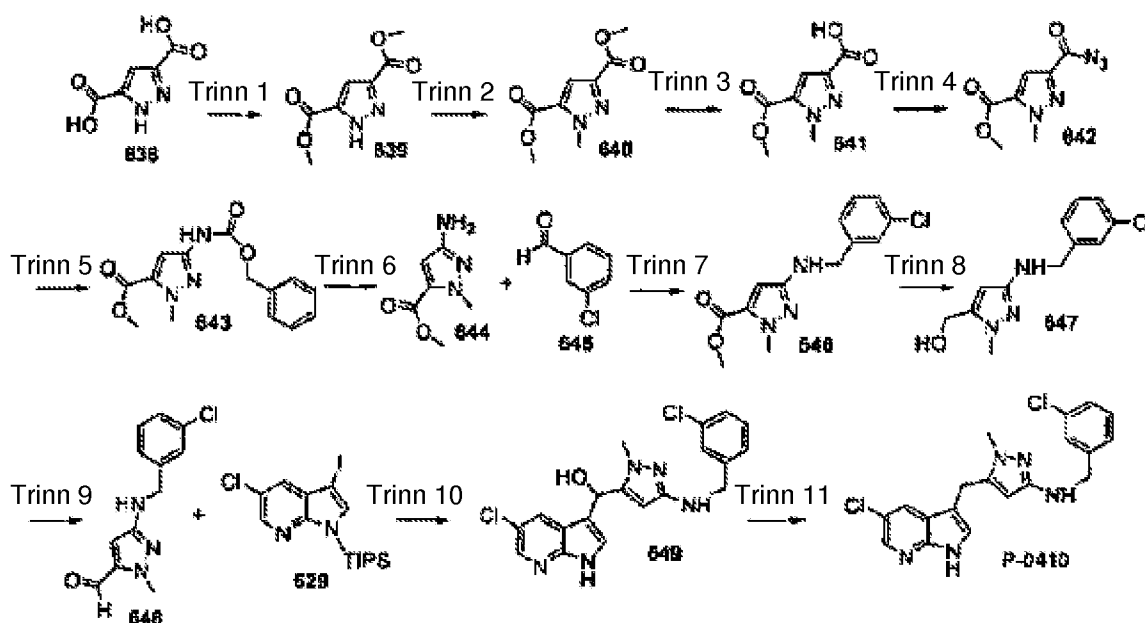


ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 201, ved å erstatte 5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(5-fluorpyridin-3-ylmetyl)karbaminsyre-tert-butylester 631 med (5-brom-6-fluorpyridin-2-yl)(4-klorbenzyl)karbaminsyre-tert-butylester 637 (fremstilt som beskrevet i eksempel 21) i trinn 4. MS (ESI) $[M+H]^+ = 391,9$.

Eksempel 46: Syntese av (3-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]amin P-0410.

25 (3-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]amin P-0410 ble syntetisert i 11 trinn fra 1H-pyrazol-3,5-dikarboksylsyre-monohydrat 638, som vist i skjema 202.

Skjema 202



5 Trinn 1 - Fremstilling av 1H-pyrazol-3,5-dikarboksylysyre-dimetylester (639).

1H-pyrazol-3,5-dikarboksylysyre-monohydrat (638, 21,1 g, 121,0 mmol) ble slått sammen med metanol (350 ml) og hdyrogenklorid (10 ml). Reaksjonsblan-
 dingen ble omrørt ved tilbakeløp natten over og deretter inndampet. Det resultere-
 rende, faste stoffet ble vasket med etylacetat og heksaner og tørket under redu-
 sert trykk. Den oppnådde forbindelse 639 ble anvendt uten ytterligere rensning.
 10 MS (ESI) $[M+H]^+ = 185,0$.

Trinn 2 - Fremstilling av 1-metyl-1H-pyrazol-3,5-dikarboksylysyre-dimetyl-
 ester (640).

1H-pyrazol-3,5-dikarboksylysyre-dimetylester (639, 9,1 g, 49,0 mmol) ble slått sammen med aceton (400 ml) og kaliumkarbonat (10,2 g, 74,1 mmol). Blan-
 dingen ble omrørt i 40 minutter under nitrogenatmosfære. Til den omrørte suspen-
 sjonen ble metyljodid (3,4 ml, 54,0 mmol) dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen
 ble omrørt ved romtemperatur natten over, og deretter ble løsningsmidlet avdam-
 pet under redusert trykk. Det resulterende faste stoffet ble vasket med vann og
 20 filtrert. Etter at toluen var tilsatt ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Den
 resulterende forbindelse 640 ble anvendt uten ytterligere rensning.

Trinn 3 - Fremstilling av 1-metyl-1H-pyrazol-3,5-dikarboksytsyre-5-metylester (641).

1-metyl-1H-pyrazol-3,5-dikarboksytsyre-dimetylester (640, 3,7 g, 19,0
5 mmol) ble slått sammen med 1,4-dioksan (20 ml) og vann (60 ml). Konsentrert
svovelsyre (1,0 ml) i 2 ml vann ble tilsatt til løsningen. Etterpå ble reaksjonsblan-
dingen omrørt ved tilbakeløp natten over, den ble avkjølt til romtemperatur og
inndampet inntil utfelling begynte. Den oppnådde blandingen fikk stå natten over.
Det resulterende faste stoffet ble filtrert og tørket under redusert trykk. De opp-
10 samlede, vandige fraksjonene ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske por-
sjonen ble tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet. Ytterligere fast stoff ble
krystallisert fra etylacetat, hvilket gir den ønskede forbindelse (641, 2,33 g, 68%).
MS (ESI) $[M+H]^+ = 185,0$, smeltepunkt $175\text{ }^{\circ}\text{C}$.

15 Trinn 4 - Fremstilling av 5-azidokarbonyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksy-
syre-metylester (642).

1-metyl-1H-pyrazol-3,5-dikarboksytsyre-5-metylester (641, 3,2 g, 17,0
mmol) ble slått sammen med tionylklorid (5 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvar-
met til tilbakeløp i 40 minutter, og deretter inndampet to ganger fra toluen. Det
20 resulterende faste stoffet ble tørket under redusert trykk natten over. Produktet ble
oppløst i aceton (20 ml), og natriumazid (3,5 g, 54,0 mmol) ble hurtig tilsatt i vann
(10 ml) med én gang. Den oppnådde løsningen ble omrørt i ett minutt, og deretter
hellet i is-vann (50 ml). Presipitatet ble filtrert og tørket under redusert trykk. Den
endelige forbindelse ble anvendt uten ytterligere rensning (642, 2,8 g, 77%).

25

Trinn 5 - Fremstilling av 5-benzyloksykarbonylamino-2-metyl-2H-pyrazol-3-
karboksytsyre-metylester (643).

5-azidokarbonyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (642, 2,8 g,
13,0 mmol) ble slått sammen med toluen (35 ml) og benzylalkohol (2,1 ml, 20,0
30 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter, og deretter
ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Forbindelsen (643, 2,4 g, 62%) ble
vasket med metanol og tørket under vakuum. MS (ESI) $[M+H]^+ = 290,3$.

Trinn 6 - Fremstilling av 5-amino-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (644).

5-benzyloksykarbonylamino-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (643, 2,2 g, 7,6 mmol) ble slått sammen med metanol (50 ml) og 10% palladium-på-karbon (500 mg). Blandingen ble omrørt under hydrogenatmosfære i tre timer. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk, hvilket gir den ønskede forbindelse (644, 1,2 g, 98%). (ESI) $[M+H]^+ = 156,1$.

Trinn 7 - Fremstilling av 5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (646).

5-amino-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (644, 1,3 g, 8,0 mmol) ble slått sammen med 3-klorbenzaldehyd (645, 0,95 ml, 8,4 mmol) og acetonitril (40 ml). Trifluoreddiksyre (3,2 ml, 42,0 mmol) ble tilsatt, fulgt av trietylsilan (6,7 ml, 42,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over og deretter inndampet. Etylacetat ble tilsatt og løsningen vasket med 1N kaliumkarbonat. Den organiske porsjonen ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Forbindelsen (646, 0,944 g, 42%) ble krystallisert fra en blanding av etylacetat:heksan.

Trinn 8 - Fremstilling av [5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl]-metanol (647).

5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre-metylester (646, 0,944 g, 3,37 mmol) ble slått sammen med tetrahydrofuran (20 ml) og løsningen avkjølt til -40 °C. 1,0M litium-tetrahydroaluminat i tetrahydrofuran (3,7 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 45 min. ved -20 °C. 1,0M litium-tetrahydroaluminat i tetrahydrofuran (3,7 ml) ble tilsatt ved -40 °C og reaksjonsblandingen omrørt til 10 °C. Natriumsulfat-dekahydrat ble tilsatt i små porsjoner og blandingen omrørt i to timer ved romtemperatur, deretter filtrert gjennom Celite og inndampet. Den resulterende forbindelse (647, 0,821 g, 97%) ble vasket med en blanding av etylacetat:heksan og tørket under redusert trykk.

Trinn 9 - Fremstilling av 5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-karbaldehyd (648).

[5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl]metanol (647, 0,821 g, 3,26 mmol) ble slått sammen med diklormetan (70 ml) og mangan(IV)oksid (4 g). Reak-
 5 sjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over under nitrogenatmo-
 sfære. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og inndampet. Rensning ved sili-
 kagel-kolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat (10-
 100%) i heksan, ga det ønskede aldehyd (648, 0,482 g, 60%).

10 Trinn 10 - Fremstilling av [5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl](5-klor-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (649).

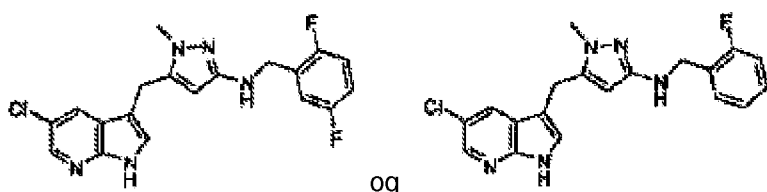
5-klor-3-jod-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (629, 0,19 g, 0,44 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (0,9 ml). Løsningen ble avkjølt til -20 °C. 2M isopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (200 µl) ble dråpevis tilsatt til blandin-
 15 gen, deretter omrørt til -5 °C. Etterpå ble reaksjonsblandingen avkjølt til -20 °C, 5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-karbaldehyd (648, 0,050 g, 0,20 mmol) i 2 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til blandingen med én gang. Reaksjonsblandingen ble omrørt til 0 °C og deretter inndampet. Etylacetat ble tilsatt og blandingen vas-
 ket med natriumbikarbonat, mettet løsning, og saltvann. Den organiske porsjonen
 20 ble tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet. Rensning med silikagel-kolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat (5-80%) i hek-
 san, ga den ønskede forbindelse (649, 0,033 g, 30%). (ESI) $[M+H]^+ = 558,3, 560,9$.

25 Trinn 11 - Fremstilling av (3-klorbenzyl)[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]amin (P-0410).

[5-(3-klorbenzylamino)-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl](5-klor-1-triisopropylsilanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanol (649, 0,033 g, 0,059 mmol) ble slått sammen med diklormetan (5 ml, 0,08 mol) og trietylsilan (200 µl, 1,0 mmol) tilsatt, fulgt av
 30 trifluoreddiksyre (100 µl, 1,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtem-
 peratur natten over og deretter inndampet. Etylacetat ble tilsatt og den organiske porsjonen vasket med 1M kaliumkarbonat, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet. Rensning med silikagel-flash-kromatografi under eluering med en

gradient av metanol (2-20%) og diklormetan, fulgt av vaskinger med en blanding av etylacetat:heksan, ga den ønskede forbindelse (P-0410, 0,0039 g, 17%). (ESI) $[M+H]^+ = 387,30$.

- 5 Henholdsvis [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl](2,5-difluorbenzyl)amin P-0411 og [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl](2-fluorbenzyl)amin P-0413,



- ble fremstilt ved å følge protokollen i skjema 202, ved å erstatte 3-klorbenzaldehyd
10 645 med henholdsvis 2,5-difluorbenzaldehyd og 2-fluorbenzaldehyd i trinn 7.(ESI)
 $[M+H]^+ = 389,95$ (P-0411) og $370,20$ (P-0413).

Eksempel 47: Enzymaktivitetsforsøk.

- Forsøk med henblikk på aktiviteten til c-kit eller c-Fms er kjent på fagområdet,
15 det, for eksempel som beskrevet i US-patentsøknad, publ. nr.US 2007/0032519,.
Lignende forsøk kan anvendes for å bedømme aktiviteten til TrkA, TrkB og HGK.

- Ytterligere cellebaserte forsøk kan sees i sammenheng med ("be correlated to") Fms-aktiviteten til forbindelser her beskrevet. For eksempel kan evnen som osteoklast-forløperceller (kommersielt tilgjengelig fra Lonza) har til å differensiere
20 til modne osteoklaster, på grunn av stimulering med M-CSF og RANKL, i nærvær av forbindelser, måles ved anvendelse av en metode analog med den som tidligere er rapportert (Hudson et al., Journal of Urology, 1947, 58:89-92), hvor mengden av syrefosfatase i supernatanten (dvs. TRAP5b utskilt av modne osteoklaster) er proporsjonal med antallet modne osteoklaster til stede. I et annet eksempel kan
25 evnen som M-CSF-avhengige murine makrofagceller (BAC1.2F5) har til å proliferere i nærvær av forbindelser, måles ved dyrking av celler som tidligere beskrevet (Morgan et al., Journal of Cellular Physiology, 1987, 130:420-427), og ved bestemmelse av cellelevedyktighet ved analyse av ATP-nivået i cellekulturen (Crouch et al., Journal of Immunological Methods, 1993, 160:81-8).

Forbindelser P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0107, P-0108, P-0109, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0118, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, 5 P-0132, P-0138, P-0143, P-0144, P-0145, P-0148, P-0154, P-0156, P-0157, P-0159, P-0161, P-0163, P-0170, P-0171, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0197, P-0199, P-0201, P-0203, P-0205, P-0206, P-0208, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, 10 P-0219, P-0221, P-0222, P-0224, P-0225, P-0226, P-0228, P-0234, P-0237, P-0239, P-0240, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0252, P-0253, P-0255, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, 15 P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0294, P-0297, P-0298, P-0301, P-0302, P-0303, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0334, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, 20 P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0350, P-0351, P-0352, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0361, P-0362, P-0363, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0382, P-0383, P-0385, P-0387, P-0390, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0404, 25 P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 og P-0412 viste en IC_{50} på mindre enn 1 μM i minst ett av c-kitt-forsøkene beskrevet i US-patentsøknad, publ. nr.US 2007/0032519.

Forbindelser P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, 30 P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0140, P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0146, P-0147,

P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156, P-0157,
 P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168,
 P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0179,
 P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0189,
 5 P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198,
 P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207,
 P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216,
 P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224, P-0225,
 P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233, P-0234,
 10 P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242, P-0243,
 P-0244, P-0245, P-0246, P-0247, P-0248, P-0249, P-0250, P-0251, P-0252,
 P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0261,
 P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270,
 P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279,
 15 P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288,
 P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296, P-0297,
 P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305, P-0306,
 P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0315,
 P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324,
 20 P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0333,
 P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342,
 P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350, P-0351,
 P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0360,
 P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369,
 25 P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378,
 P-0379, P-0380, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386, P-0387,
 P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0403,
 P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 og P-0412 hadde en IC₅₀ på
 mindre enn 1 µM i minst ett av Fms-forsøkene beskrevet i US-patentsøknad, publ.
 30 nr.US 2007/0032519.

Forbindelser ble likeledes undersøkt for å bestemme IC₅₀-verdier med hen-
 syn til hemning av TrkA-kinase-aktivitet, for hvilken forbindelser P-0157, P-0171,
 P-0179, P-0180, P-0303 og P-0412 hadde en IC₅₀ på mindre enn 1 µM i dette

TrkA-forsøket. Forbindelser ble likeledes undersøkt for å bestemme IC₅₀-verdier med hensyn til hemning av HGK-kinase-aktivitet, for hvilken forbindelser P-0156, P-0177, P-0179, P-0195, P-0201, P-0203, P-0206, P-0207, P-0231, P-0240, P-0241, P-0255, P-0324, P-0341 og P-0403 hadde en IC₅₀ på mindre enn 1 µM.

5 Alle patenter og andre referanser angitt i beskrivelsen gir en indikasjon på nivået av kunnskap til fagfolk på området som oppfinnelsen tilhører.

 Fagfolk på området vil lett forstå at foreliggende oppfinnelse er godt tilpasset til å oppnå resultatene og fordelene nevnt, så vel som dem iboende deri. Anvendelsene, variasjonene og preparatene beskrevet her som for tiden representative for foretrukne utførelsesformer, er eksempler, og er ikke ment som begrensninger for omfanget av oppfinnelsen. Endringer derav, og annen anvendelse, vil 10 forstås av fagfolk på området, definert ved kravenes omfang.

 Det vil klart fremgå for fagfolk på området at forskjellige substitusjoner og modifikasjoner av oppfinnelsen beskrevet her kan gjøres, uten å avvike fra oppfinnelsens omfang. For eksempel kan det gjøres variasjoner for å tilveiebringe ytterligere forbindelser med formel II eller III, og/eller det kan anvendes forskjellige administreringsmetoder. Således er slike ytterligere utførelsesformer innenfor 15 omfanget av foreliggende oppfinnelse og de følgende krav.

 Oppfinnelsen, beskrevet her som illustrasjon, kan hensiktsmessig utøves i fravær av et hvilket som helst element eller elementer, begrensning eller begrensninger, som ikke er spesifikt beskrevet her. Betegnelsene og uttrykkene som er blitt anvendt er benyttet som betegnelser for beskrivelse og ikke for begrensning, og det er ingen intensjon om at det ved anvendelse av slike betegnelser og uttrykk skal ekskluderes noen som helst ekvivalenter til trekkene vist og beskrevet, eller 20 deler derav, men det erkjennes at forskjellige modifikasjoner er mulig innenfor omfanget av oppfinnelsen som det kreves beskyttelse for. Således skal det forstås, at selv om foreliggende oppfinnelse er spesifikt beskrevet ved hjelp av foretrukne utførelsesformer og valgfrie trekk, kan modifikasjon og variasjon av konseptene her beskrevet tys til av fagfolk på området, og at slike modifikasjoner og variasjoner er ansett å være innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse, som 25 definert av de medfølgende krav.

 I tillegg vil fagfolk på området, der trekk eller aspekter av oppfinnelsen er beskrevet i betydningen Markush-grupper eller annen gruppering av alternativer,

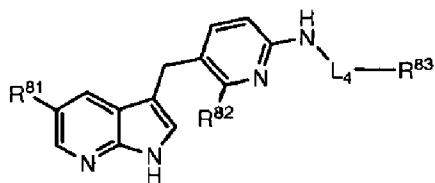
forstå at oppfinnelsen også derved er beskrevet i betydningen et hvilket som helst individuelt element eller undergruppe av elementer i Markush-gruppen eller annen gruppe.

- 5 Ytterligere utførelsesformer er også, der forskjellige numeriske verdier er gitt for utførelsesformer, beskrevet ved å ta hvilke som helst 2 forskjellige verdier som slutt punkt for et område, hvis ikke det motsatte er indikert. Slike områder er også innenfor omfanget av den beskrevne oppfinnelse.

Således er ytterligere utførelsesformer innenfor omfanget av oppfinnelsen og innenfor de følgende krav.

Patentkrav

1. Forbindelse som har den kjemiske struktur med formel III,



eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav,

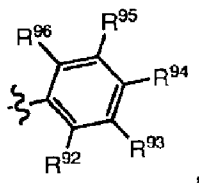
hvor:

L_4 er $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(R^{40})-$, $-C(O)-$ eller $-C(O)NH-$;

R^{81} er klor;

R^{82} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-3} alkyl, fluorsubstituert C_{2-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoksy og fluorsubstituert C_{1-3} alkoksy;

R^{83} er heterocykloalkyl, heteroaryl eller



hvor



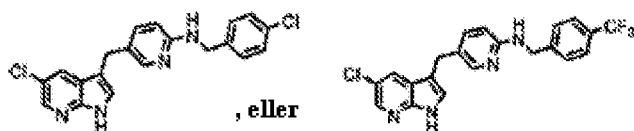
indikerer bindingspunktet for R^{83} til L_4 med formel III, hvor heterocykloalkyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C_{1-6} alkyl, fluorsubstituert C_{1-6} alkyl, cykloalkylamino, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ og $-S(O)_2R^{41}$;

R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} og R^{96} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, fluorsubstituert C_{1-6} alkyl, cykloalkylamino, $-NHS(O)_2R^{41}$, $-NHC(O)R^{41}$, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ og $-S(O)_2R^{41}$;

R^{40} er valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkyl og fluor substituert C_{1-6} alkyl;

R^{41} er for hver forekomst uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl, hvor C_{1-6} alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av fluor, C_{1-6} alkoksy, fluorsubstituert C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyltio, fluorsubstituert C_{1-6} alkyltio, mono-alkylamino, di-alkylamino, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl og hvor cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl og heteroaryl som R^{41} eller som substituenten på C_{1-6} alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halogen, C_{1-6} alkyl, fluorsubstituert C_{1-6} alkyl og cykloalkylamino; og

R^{42} ved hver forekomst er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkyl, heterocykloalkyl og heteroaryl, hvor C_{1-6} alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av fluor, C_{1-6} alkoksy, fluorsubstituert C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyltio, fluorsubstituert C_{1-6} alkyltio, mono-alkylamino, di-alkylamino og cykloalkylamino og hvor heterocykloalkyl og heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, C_{1-6} alkyl, fluorsubstituert C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy og fluorsubstituert C_{1-6} alkoksy; forutsatt at forbindelsen ikke er



2. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

(3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

Propan-1-sulfonsyre (3-{[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-metyl}-2,4-difluor-fenyl)-amid,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

(2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,5-difluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(5-fluor-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-difluormetoksy-benzyl)-amin, eller

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-[6-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyridin-3-ylmetyl]-amin; eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

(3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin,

(2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin,

[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin; eller et salt, tautomer eller stereoisomer derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er (3-klor-pyridin-4-ylmetyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin.

5. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-fluor-benzyl)-amin.

6. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin.

7. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-trifluormetyl-benzyl)-amin.

8. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2,6-difluor-benzyl)-amin.

9. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er (2-klor-benzyl)-[5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-amin.

10. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin.

11. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er [5-(5-klor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(2-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amin.

12. Preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11.

13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 eller et preparat ifølge krav 12 for anvendelse ved en metode for behandling av et individ som lider av eller med risiko for en c-kit- og/eller c-fms-mediert sykdom eller lidelse, omfattende administrering til individet en effektiv mengde av nevnte forbindelse eller preparat, hvor sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer, glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet med nevrofibromatose, akutt myeloid leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, multippelt myelom, mastocytose, melanom, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakreft, mastcelletumorer hos hund, metastase av kreft til ben eller andre vev, hypertrofi, astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning, systemisk lupus erythematosus, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, emfysem, aterosklerose, type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, lipolyse, hyper-eosinofili, osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt, tubulær nekrose, diabetisk nefropati, slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, inflammatorisk smerte, kronisk smerte og bensmerte.

14. Forbindelsen eller preparat for anvendelse ifølge krav 13, hvor forbindelsen er godkjent for administrering til et menneske.

15. Sett omfattende et preparat ifølge krav 12.

16. Sett ifølge krav 15, hvor preparatet er godkjent for en medisinsk indikasjon valgt fra gruppen bestående av mastcelletumorer, småcellet lungekreft, testikkelkreft, gastrointestinale stromale tumorer, glioblastom, astrocytom, nevroblastom, karsinomer i den kvinnelige fødselskanal, sarkomer av nevroektodermal opprinnelse, kolorektalt karsinom, karsinom in situ, Schwann-celle-neoplasi forbundet med nevrofibromatose, akutt myeloid leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, multippelt myelom, mastocytose, melanom, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakreft, mastcelletumorer hos hund, metastase av kreft til ben eller andre vev, hypertrofi, astma, revmatoid artritt, allergisk rhinitt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsyndrom, transplantatavstøtning, systemisk lupus erythematosus, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, emfysem, aterosklerose, type I diabetes, type II diabetes, insulinresistens, hyperglykemi, lipolyse, hypereosinofili,

osteoporose, øket risiko for brudd, Pagets sykdom, hyperkalsemi, glomerulonefritt, interstitiell nefritt, lupus-nefritt, tubulær nekrose, diabetisk nefropati, slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, inflammatorisk smerte, kronisk smerte og bensmerte.