



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2331547 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.30
(86)	Europeisk søknadsnr	09782051.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.20
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.15
(30)	Prioritet	2008.08.22, US, 91037 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits Astex Therapeutics Ltd., 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	BESONG, Gilbert, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science ParkMilton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia BRAIN, Christopher Thomas, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA BROOKS, Clinton A., 3274 Ridgecrest Rd., SmyrnaGeorgia 30080, US-USA CONGREVE, Miles Stuart, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science ParkMilton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia DAGOSTIN, Claudio, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science ParkMilton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia HE, Guo, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA HOU, Ying, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA HOWARD, Steven, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia LI, Yue, China Novartis Institutes forBioMedical Research Co. Ltd.No. 8 BuildingLane 898 Halei RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Pudong New Area Shanghai 201203, CN-Kina LU, Yipin, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA MORTENSON, Paul, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia SMITH, Troy, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA SUNG, Moo, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA WOODHEAD, Steven, Astex Therapeutics Ltd.436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, GB-Storbritannia WRONA, Wojciech, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250

Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA
LAGU, Bharat, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology
Square, Cambridge, MA 02139, US-USA

(74) Fullmektig

Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Pyrrolopyrimidinforbindelser som CDK-inhibitorer**

(56) Anførte
publikasjoner WO-A-2007/140222
WO-A-2009/085185
WO-A-2009/098236

PYRROLOPYRIMIDINFORBINDELSER SOM CDK-INHIBITORER

Bakgrunn

- 5 Søket etter nye terapeutiske middel er godt hjulpet de siste årene av en bedre forståelse av strukturen til enzymer og andre biomolekyler assosiert med sykdommer. Én viktig klasse av enzymer som er gjort til gjenstand for omfattende studie, er proteinkinaser.
- 10 Proteinkinaser utgjør en stor familie av strukturelt relaterte enzymer som er ansvarlige for kontrollen av en rekke signaltransduksjonsprosesser i cellen. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Proteinkinaser skal ha utviklet seg fra et vanlig stamgen på grunn av konserveringen av deres struktur og katalytiske funksjon.
- 15 Nesten alle kinaser inneholder et lignende 250–300-aminosyrekatalytisk domene. Kinasene kan kategoriseres i familier ved substratene de fosforylerer (f.eks. protein-tyrosin, protein-serin/treonin, lipider, osv.). Sekvensmotivene som generelt tilsvarer hver av disse kinasefamiliene, er identifisert (se for eksempel Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576–596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407–414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419–429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585–596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352–2361).
- 20 Proteinkinaser medierer generelt intracellulær signalering ved å påvirke en fosforyloverføring fra et nukleosidtrifosfat til en proteinakseptor som er involvert i en signaleringsreaksjonsvei. Disse fosforyleringshendelsene virker som molekylære av/på-brytere som kan modulere eller regulere målproteinets biologiske funksjon. Disse fosforyleringshendelsene utløses til slutt som respons på en rekke ekstracellulære og andre stimuli. Eksempel på slike stimuli inkluderer miljømessige og kjemiske stressignaler (f.eks. osmotisk sjokk, varmesjokk, ultrafiolett stråling, bakterielt endotoksin og H₂O₂), cytokiner (f.eks. interleukin-1 (IL-1) og tumornekrosefaktor- α (TNF- α)) og vekstfaktorer (f.eks. granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF) og fibroblastvekstfaktor (FGF)). En ekstracellulær stimulus kan påvirke én eller flere cellulære responser knyttet til cellevekst, migrering, differensiering, sekresjon av hormoner,
- 35 aktivering av transkripsjonsfaktorer, muskelsammentrekning,

glukosemetabolisme, kontroll av proteinsyntese og regulering av cellyklusen. Mange sykdommer er assosiert med unormale cellulære responser utløst av proteinkinasemedierte hendelser som beskrevet ovenfor. Disse sykdommene inkluderer, men er ikke begrenset til, autoimmune sykdommer, inflammatoriske sykdommer, bensykdommer, metabolske sykdommer, nevrologiske og nevrodegenerative sykdommer, cancer, kardiovaskulære sykdommer, allergier og astma, Alzheimers sykdom og hormonrelaterte sykdommer. Det har følgelig vært en vesentlig innsats i medisinsk kjemi for å finne proteinkinaseinhibitorer som er virkningsfulle som terapeutiske middel.

Initiering, progresjon og fullføring av den mammalske cellyklusen reguleres av forskjellige syklinavhengige kinase (CDK)-komplekser, hvilket er kritisk for cellevekst. Disse kompleksene omfatter minst en katalytisk (selve CDK) og en regulerende (syklin)underenhet. Noen av de viktigere kompleksene for cellyklusregulering inkluderer syklin A (CDK1 – også kjent som cdc2 og CDK2), syklin B1-B3 (CDK1) og syklin D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), syklin E (CDK2). Hvert av disse kompleksene er involvert i en særlig fase av cellyklusen. Ikke alle elementer i CDK-familien er imidlertid involvert utelukkende i cellykluskontroll. CDK-ene 7, 8 og 9 er således implisert i reguleringen av transkripsjonen, og CDK5 spiller en rolle i nevronal og sekretorisk celfunksjon.

Aktiviteten av CDK-er reguleres posttranslasjonalt, ved transitoriske assosiasjoner med andre proteiner, og ved endringer av deres intracellulære lokalisering. Tumorutvikling er nært assosiert med genetisk endring og deregulering av CDK-er og deres regulatorer, hvilket antyder at inhibitorer av CDK-er kan være nyttige anticancerterapeutika. Tidlige resultater antyder faktisk at transformerte og normale celler er forskjellige i behov for for eksempel syklin A/CDK2, og at det kan være mulig å utvikle hittil ukjente antineoplastiske middel som er fri for generell vertstoksisitet observert med konvensjonelle cytotoxiske og cytostatiske legemiddel. Selv om inhibering av cellyklusrelaterte CDK-er er klart relevant i for eksempel onkologiske anvendelser, er ikke dette nødvendigvis tilfellet for inhibering av RNA-polymeraseregulerende CDK-er. På den annen side ble inhibering av CDK9/syklin T-funksjon nylig knyttet til forebygging av HIV-replikasjon, og funnet av ny CDK-biologi fortsetter således å åpne opp nye terapeutiske indikasjoner for CDK-inhibitorer (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32–S37).

Funksjonen til CDK-er er å fosforylere og således aktivere eller deaktivere visse proteiner, inkludert for eksempel retinoblastomproteiner, laminer, histon H1 og komponenter av den mitotiske spindelen. Det katalytiske trinnet mediert av CDK-er involverer en fosfo-overføringsreaksjon fra ATP til det makromolekylære enzymsubstratet. Flere grupper av forbindelser (gjennomgått i for eksempel Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623–634.) er funnet å ha antiproliferative egenskaper ved CDK-spesifikk ATP-antagonisme.

På et molekylært nivå krever mediering av cdk/syklin-kompleksaktivitet en serie stimulerende og inhiberende fosforylerings- eller defosforyleringshendelser. Cdk-fosforylering utføres av en gruppe cdk-aktiverende kinaser (CAK-er) og/eller kinaser slik som wee1, Myt1 og Mik1. Defosforylering utføres ved fosfataser slik som cdc25 (a og c), pp2a eller KAP. Cdk/cyclin/kompleksaktivitet kan bli ytterligere regulert av to familier av endogene cellulære proteinholdige inhibitorer: Kip/Cip-familien eller INK-familien. INK-proteinene binder spesifikt cdk4 og cdk6. p16^{ink4} (også kjent som MTS 1) er et potensielt tumorsuppressorgen som er mutert, eller slettet, i en rekke primære cancre. Kip/Cip-familien inneholder proteiner slik som p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} og p57^{kip2}. Som drøftet tidligere induseres p21 ved p53 og kan inaktivere cdk2/syklin(E/A)- og cdk4/syklin(D1/D2/D3)-kompleksene. Atypisk lave nivåer av p27-ekspressjon er observert i bryst-, tykktarm- og prostatacancere. Overekspressjon av syklin E i faste tumorer er motsatt funnet å korrelere med dårlig pasientprognose. Overekspressjon av syklin D 1 er assosiert med spiserørs-, bryst-, plateepitel- og ikke-småcellede lungekarsinomer.

Den viktige rollen til cdk-er, og deres assosierte proteiner, i koordineringen og styringen av celledyklusen i prolifererende celler er angitt ovenfor. Noen av de biokjemiske reaksjonsveiene i hvilke cdk-er spiller en viktig rolle, er også beskrevet. Utviklingen av monoterapier for behandling av proliferative lidelser, slik som cancre, ved anvendelse av terapeutikk som målrettes generisk ved cdk-er, eller ved spesifikke cdk-er, er derfor potensielt svært ønskelig. Cdk-inhibitorer kan muligens også anvendes for å behandle andre tilstander slik som blant annet virale infeksjoner, autoimmune sykdommer og nevrodegenerative sykdommer. Cdk-målrettet terapeutikk kan også tilveiebringe kliniske fordeler i behandlingen av de tidligere beskrevne sykdommene når det anvendes i kombinasjonsbehandling med enten eksisterende eller nye terapeutiske middel.

Cdk-målrettede anticancerterapier kan potensielt ha fordeler fremfor mange nåværende antitumormiddel, idet de ikke direkte ville interagere med DNA og derfor burde redusere risikoen for sekundær tumorutvikling.

- 5 Det er således et fortsatt behov for å finne nye terapeutiske middel for å behandle humane sykdommer. Det er følgelig et stort behov for å utvikle inhibitorer av proteinkinaser, slik som CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 og CDK9.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

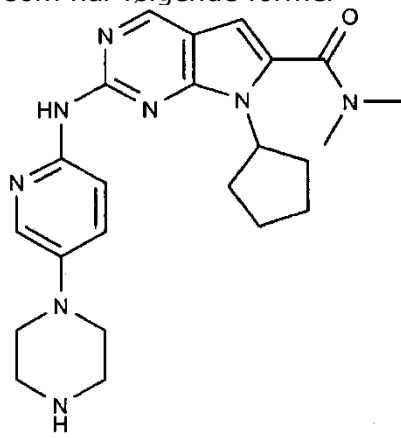
10

Det er fremdeles et behov for nye behandlinger og terapier for proteinkinaseassosierte lidelser. Det er også et behov for forbindelser som er nyttige i behandlingen eller forebyggingen eller forbedringen av ett eller flere symptomer på cancer, transplantatavstøtninger og autoimmune sykdommer. Det er videre et behov for fremgangsmåter for å modulere aktiviteten av proteinkinaser, slik som CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 og CDK9, ved anvendelse av forbindelsene tilveiebrakt heri. I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse som er 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

15

20

som har følgende formel



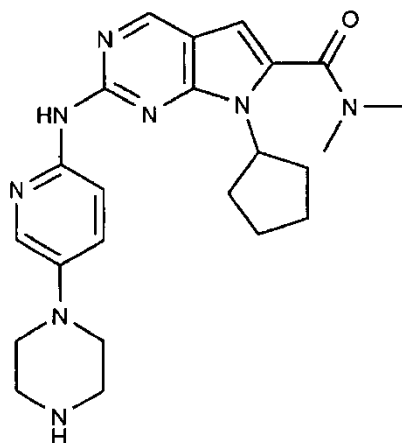
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Detaljert beskrivelse

25

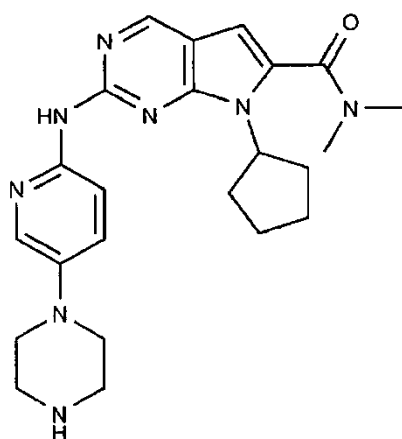
Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer forbindelsen 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som har følgende formel

5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer videre forbindelsen 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid som har følgende formel



10 I en utførelsesform inkluderer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av en sykdomstilstand som beskrevet heri.

15 I en annen utførelsesform inkluderer den foreliggende oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for produksjon av et medikament, hvori medikamentet er for hvilken som helst eller flere av anvendelsene definert heri.

I en annen utførelsesform inkluderer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 I en annen utførelsesform inkluderer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer i en form egnet til oral administrering.

10 Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" betyr molekylære enheter og sammensetninger som er fysiologisk tolerable og typisk ikke produserer en allergisk eller lignende motreaksjon, slik som mageproblemer, svimmelhet og lignende, når de administreres til et menneske. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" betyr foretrukket som anvendt heri godkjent av en føderal eller
15 annen generelt anerkjent farmakopé for anvendelse hos pattedyr, og nærmere bestemt hos mennesker.

Betegnelsen "bærer" betyr en fortynner, adjuvans, eksipient eller vehikkel med hvilken forbindelsen administreres. Slike farmasøytiske bærere kan være sterile
20 væsker, slik som vann og oljer, inkludert dem av petroleumsopprinnelse, animalsk opprinnelse, vegetabilsk opprinnelse eller syntetisk opprinnelse, slik som peanøttolje, soyabønneolje, mineralolje, sesamolje og lignende. Vann eller vandige løsninger, saltløsninger og vandige dekstrose- og glyserolløsninger benyttes foretrukket som bærere, særlig for injiserbare løsninger. Egnede
25 farmasøytiske bærere er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences" av E. W. Martin.

Betegnelsen "terapeutisk virkningsfull mengde" anvendes heri for å betyr en tilstrekkelig mengde til å redusere minst ca. 15 prosent, foretrukket minst 50
30 prosent, mer foretrukket minst 90 prosent og mest foretrukket forebygge, en klinisk signifikant svikt i aktivitet, funksjon og respons hos verten. En terapeutisk virkningsfull mengde er alternativt tilstrekkelig til å forårsake en forbedring i en klinisk signifikant tilstand / et klinisk signifikant symptom hos verten.

35 "Middel" betyr alle materialer som kan anvendes for å fremstille farmasøytiske og diagnostiske sammensetninger, eller som kan være forbindelser, nukleinsyrer, polypeptider, fragmenter, isoformer, varianter eller andre

materialer som kan anvendes uavhengig for slike formål, alle ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

5 "Analog" betyr som anvendt heri en liten organisk forbindelse, et nukleotid, et protein eller et polypeptid som innehar lignende eller identisk aktivitet eller funksjoner som forbindelsen, nukleotidet, proteinet eller polypeptidet eller forbindelsen som har ønsket aktivitet og terapeutisk effekt ifølge den foreliggende oppfinnelsen. (f.eks. inhibering av tumorvekst), men behøver ikke
10 nødvendigvis å omfatte en sekvens eller struktur som er lignende eller identisk med den foretrukne utførelsesformens sekvens eller struktur.

"Derivat" betyr enten en forbindelse, et protein eller et polypeptid som omfatter en aminosyresekvens av et morprotein eller polypeptid som er endret ved introduksjon av aminosyrerestsubstitusjoner, -delesjoner eller -addisjoner, eller
15 en nukleinsyre eller et nukleotid som er modifisert ved enten introduksjon av nukleotidsubstitusjoner, -delesjoner, -addisjoner eller -mutasjoner. Derivatnukleinsyren, -nukleotidet, -proteinet eller -polypeptidet innehar en lignende eller identisk funksjon som morpolypeptidet.

20 Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer isotopt merkede forbindelser ifølge oppfinnelsen, hvori ett eller flere atomer er erstattet av atomer med samme atomnummer, men en atommasse eller et massetall som er forskjellig fra atommassen eller massetallet som vanligvis finnes i naturen.

25 Eksempel på isotoper som er egnet til inkludering i forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfatter isotoper av hydrogen, slik som ^2H og ^3H , karbon, slik som ^{11}C , ^{13}C og ^{14}C , klor, slik som ^{36}Cl , fluor, slik som ^{18}F , jod, slik som ^{123}I og ^{125}I , nitrogen, slik som ^{13}N og ^{15}N , oksygen, slik som ^{15}O , ^{17}O og ^{18}O , fosfor, slik som ^{32}P og svovel, slik som ^{35}S .

30 Visse isotopt merkede forbindelser, f.eks. de som inkorporerer et radioaktivt isotop, er nyttige for legemiddel- og/eller substratvevsfordelingsstudier. Den radioaktive isotopene tritium, dvs. ^3H , og karbon-14, dvs. ^{14}C , er særlig nyttige for dette formålet i lys av deres enkle inkorporering og lett tilgjengelige
35 detekteringsmidler.

Substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium, dvs. ^2H , kan tilby visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolsk stabilitet, f.eks. økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav, og kan derfor være foretrukket under visse omstendigheter.

5

Substitusjon med positronemitterende isotoper, slik som ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O og ^{13}N , kan være nyttig for studier med positronemisjonstopografi (PET) for undersøkelse av substratreseptorutnyttelse.

10

Isotopt merkede forbindelser ifølge oppfinnelsen kan generelt fremstilles gjennom konvensjonelle teknikker som er kjent for fagmannen, eller gjennom fremgangsmåter som er analoge med dem som er beskrevet i de medfølgende eksemplene og fremstillingene ved hjelp av et formålstjenlig isotopt merket reagens i stedet for det ikke-merkede tidligere benyttede reagenset.

15

Biologisk aktivitet

20

Forbindelsene som beskrives heri, er inhibitorer av syklinavhengige kinaser. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er for eksempel en inhibitor av syklinavhengige kinaser, og særlig syklinavhengige kinaser valgt fra CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 og CDK9, og nærmere bestemt valgt fra CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 og CDK9.

25

Forbindelser beskrevet heri har også aktivitet mot glykogensyntasekinase-3 (GSK-3). Som en konsekvens av deres aktivitet i moduleringen eller inhiberingen av CDK og glykogensyntasekinase forventes de å være nyttige i tilveiebringelsen av et middel for å stanse, eller gjenvinne kontroll over, cellesyklusen i celler som deler seg unormalt. Det forventes derfor at forbindelsene vil være nyttige i behandlingen eller forebyggingen av proliferative lidelser slik som cancere. Det er også tiltenkt at forbindelsene vil være nyttige i behandlingen av tilstander slik som virale infeksjoner, type II eller ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, autoimmune sykdommer, hodetraume, slag, epilepsi, neurodegenerative sykdommer slik som Alzheimers sykdom, motornevronsykdom, progressiv supranukleær parese, kortikobasal degenerasjon og Picks sykdom, f.eks. autoimmune sykdommer og neurodegenerative sykdommer.

35

Én undergruppe av sykdomstilstander og tilstander hvor det er tiltenkt at forbindelsene vil være nyttige, består av virale infeksjoner, autoimmune sykdommer og nevrodegenerative sykdommer.

- 5 CDK-er spiller en rolle i reguleringen av cellesyklusen, apoptose, transkripsjon, differensiering og CNS-funksjon. CDK-inhibitorer kan derfor være nyttige i behandlingen av sykdommer i hvilke det er en proliferasjons-, apoptose- eller differensieringslidelse slik som cancer. RB+ve-tumorer kan særlig være særlig sensitive overfor CDK-inhibitorer. Disse inkluderer tumorer med mutasjoner i
- 10 ras, Raf, vekstfaktorreseptorer eller overekspresjon av vekstfaktorreseptorer. Tumorer med hypermetylerte promoterregioner av CDK-inhibitorer samt tumorer som overuttrykker syklinpartnere av de syklinavhengige kinasene, kan videre også vise sensitivitet. RB-ve-tumorer kan også være sensitive overfor CDK-inhibitorer.
- 15 Eksempel på cancere som kan inhiberes, inkluderer, men er ikke begrenset til, et karsinom, f.eks. et karsinom i blære, bryst, tykktarm (f.eks. kolorektale karsinomer slik som tykktarmsadenokarsinom og tykktarmsadenom), nyre, epidermis, lever, lunge, f.eks. adenokarsinom, småcellet lungecancer og ikke-småcellede lungekarsinomer, spiserør, galleblære, eggstokk, bukspyttkjertel, f.eks. eksokrint pankreatisk karsinom, mage, livmorhals, skjoldbruskkjertel, nese, hode og hals, prostata eller hud, f.eks. plateepitelkarsinom; en hematopoietisk tumor med lymfoid celledinje, f.eks. leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, B-cellelymfom (slik som diffust stort B-cellelymfom), T-cellelymfom, multippelt myelom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, hårcellelymfom eller Burketts lymfom; en hematopoietisk tumor med myeloid celledinje, f.eks. akutte og kroniske myelogenleukemier, myelodysplastisk syndrom eller promyeocytisk leukemi; follikulær skjoldbruskkjertelcancer; en tumor av mesenkymal opprinnelse, f.eks.
- 25 fibrosarkom eller habdomyosarkom; en tumor i det sentrale eller perifere nervesystemet, f.eks. astrocytom, nevroblastom, gliom eller schwannom; melanom; seminom; teratokarsinom; osteosarkom; xeroderma pigmentosum; keratoktantom; follikulær skjoldbruskkjertelcancer; eller Kaposis sarkom.
- 30
- 35 Cancerne kan være cancere som er sensitive overfor inhibering av en hvilken som helst eller flere syklinavhengige kinaser valgt fra CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 og CDK6, f.eks. én eller flere CDK-kinaser valgt fra CDK1, CDK2, CDK4 og

CDK5, f.eks. CDK1 og/eller CDK2. Hvorvidt en særlig cancer er én som er sensitiv overfor inhibering av en syklinavhengig kinaseinhibitor, kan bestemmes ved hjelp av et cellevekstassay som angitt i eksemplene nedenfor, eller ved en fremgangsmåte som angitt under "Fremgangsmåter for diagnose".

5

CDK-er er også kjent for å spille en rolle i apoptose, proliferasjon, differensiering og transkripsjon, og derfor kan CDK-inhibitorer også være nyttige i behandlingen av følgende andre sykdommer enn cancer; virale infeksjoner, f.eks. herpesvirus, koppervirus, Epstein-Barr-virus, Sindbis-virus, adenovirus, HIV, HPV, HCV og HCMV; forebygging av AIDS-utvikling hos HIV-infiserte individer; kroniske inflammatoriske sykdommer, f.eks. systemisk lupus erythematosus, autoimmun mediert glomerulonefritt, revmatoid artritt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom og autoimmun diabetes mellitus; kardiovaskulære sykdommer, f.eks. kardial hypertrofi, restenose, aterosklerose; nevrodegenerative lidelser, f.eks. Alzheimers sykdom, AIDS-relatert demens, Parkinsons sykdom, amyotropisk lateral sklerose, retinitis pigmentosa, spinal muskulær atrofi og cerebellar degenerasjon; glomerulonefritt; myelodysplastiske syndromer, myokardinfarkt assosiert med iskemisk skade, slag og reperfusjonsskade, arytmi, aterosklerose, toksininduserte eller alkoholrelaterte leversykdommer, hematologiske sykdommer, f.eks. kronisk anemi og aplastisk anemi; degenerative sykdommer i muskel- og skjelettsystemet, f.eks. osteoporose og artritt, aspirinsensitive rhinosinussitt, cystisk fibrose, multippel sklerose, nyresykdommer, oftalmiske sykdommer, inkludert aldersrelatert makuladegenerasjon, uveitt og cancersmerte.

25

Det er også oppdaget at noen syklinavhengige kinaseinhibitorer kan anvendes i kombinasjon med andre anticancermiddel. Den syklinavhengige kinaseinhibitoren flavopiridol anvendes for eksempel med andre anticancermiddel i kombinasjonsbehandling.

30

I de farmasøytiske sammensetningene, anvendelsene eller fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelsen for å behandle en sykdom eller tilstand omfattende unormal cellevekst er sykdommen eller tilstanden omfattende unormal cellevekst i én utførelsesform således en cancer.

35

Én gruppe av cancere inkluderer humane brystcancere (f.eks. primære brysttumorer, knutenegativ brystcancer, invasive duktale adenokarsinomer i

brystet, ikke-endometrioide brystcancer); og kappecellelymfomer. Andre cancerer er i tillegg kolorektale og endometriale cancerer.

5 Et annet undersett av cancerer inkluderer hematopoietiske tumorer med lymfoid cellelinje, f.eks. leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, kappecellelymfom og B-cellelymfom (slik som diffust stort B-cellelymfom).

Én særlig cancer er kronisk lymfocytisk leukemi.

10 En annen særlig cancer er kappecellelymfom.

En annen særlig cancer er diffust stort B-cellelymfom

15 Et annet undersett av cancerer inkluderer brystcancer, eggstokkcancer, tykktarmcancer, prostatacancer, spiserørscancer, plateepitelcancer og ikke-småcellede lungekarsinomer.

20 Et annet undersett av cancerer inkluderer brystcancer, bukspyttkjertelcancer, kolorektal cancer, lungecancer og melanom.

25 Et ytterligere undersett av cancerer, nemlig cancerer hvori forbindelser som har CDK4-inhiberende aktivitet kan være av særlig terapeutisk fordel, omfatter retinoblastomer, småcellede lungekarsinomer, ikke-småcellede lungekarsinomer, sarkomer, gliomer, bukspyttkjertelcancer, hode-, hals- og brystcancerer og kappecellelymfomer.

30 Et annet undersett av cancerer hvori forbindelser som har CDK4-inhiberende aktivitet kan være av særlig terapeutisk fordel, omfatter småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, bukspyttkjertelcancer, brystcancer, glioblastoma multiforme, T-celle ALL og kappecellelymfom. Et ytterligere undersett av cancerer som forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være nyttige i behandlingen av, inkluderer sarkomer, leukemier, gliom, familiært melanom og melanom.

Fremgangsmåter for diagnose

35 Før administrering av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan en pasient screenes for å bestemme hvorvidt en sykdom eller tilstand av hvilken pasienten lider eller

- kan lide, er én som vil være mottagelig overfor behandling med en forbindelse som har aktivitet mot syklinavhengige kinaser. En biologisk prøve tatt fra en pasient kan for eksempel analyseres for å bestemme hvorvidt en tilstand eller sykdom, slik som cancer, som pasienten lider eller kan lide av, er én som er
- 5 karakterisert ved en genetisk abnormitet eller unormal proteinekspresjon, hvilket fører til overaktivering av CDK-er eller til sensibilisering av en reaksjonsvei til normal CDK-aktivitet. Eksempel på slike abnormiteter som resulterer i aktivering eller sensibilisering av CDK2-signalet, inkluderer oppregulering av syklin E, (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 26. mar. 2004;279(13): 12695–705) eller tap av p21 eller p27, eller nærvær av CDC4-
- 10 varianter (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 4. mar. 2004;428(6978):77–81). Tumorer med mutanter av CDC4 eller oppregulering, særlig overekspressjon, av syklin E eller tap av p21 eller p27 kan være særlig sensitive overfor CDK-inhibitorer.
- 15 Betegnelsen oppregulering inkluderer forhøyet ekspressjon eller overekspressjon, inkludert genamplifikasjon (dvs. flere genkopier) og økt ekspressjon av en transkripsjonal effekt, og hyperaktivitet og aktivering, inkludert aktivering ved mutasjoner.
- 20 Pasienten kan således utsettes for en diagnostisk test for å detektere en markør som er karakteristisk for oppregulering av syklin E, eller tap av p21 eller p27, eller nærvær av CDC4-varianter. Betegnelsen diagnose inkluderer screening. Ved markør inkluderer vi genetiske markører inkludert for eksempel målingen av DNA-sammensetning for å identifisere mutasjoner av CDC4. Betegnelsen markør
- 25 inkluderer også markører som er karakteristiske for oppregulering av syklin E, inkludert enzymaktivitet, enzymnivåer, enzymtilstand (f.eks. fosforylert eller ikke) og mRNA-nivåer av de ovennevnte proteinene. Tumorer med oppregulering av syklin E, eller tap av p21 eller p27, kan være særlig sensitive overfor CDK-inhibitorer. Tumorer kan foretrukket screenes for oppregulering av syklin E, eller
- 30 tap av p21 eller p27, før behandling. Pasienten kan således utsettes for en diagnostisk test for å detektere en markør som er karakteristisk for oppregulering av syklin E, eller tap av p21 eller p27.
- 35 De diagnostiske testene utføres typisk på en biologisk prøve valgt fra tumorbiopsiprøver, blodprøver (isolering og anrikelse av avgitte tumorceller), avføringsbiopsier, spytt, kromosomanalyse, plevrafluid, peritonealfluid eller urin.

Det er funnet, Rajagopalan et al (Nature. 4. mar. 2004;428(6978):77–81), at det er mutasjoner til stede i CDC4 (også kjent som Fbw7 eller Archipelago) ved humane kolorektale cancre og endometriale cancre (Spruck et al, Cancer Res. 15. aug. 2002;62(16):4535–9). Identifisering av individer som bærer en mutasjon i CDC4, kan bety at pasienten ville være særlig egnet til behandling med en CDK-inhibitor. Tumorer kan foretrukket screenes for nærvær av en CDC4-variant før behandling. Screeningprosessen vil typisk involvere direkte sekvensering, oligonukleotidmikroarrayanalyse eller et mutant spesifikt antistoff.

Fremgangsmåter for identifisering og analyse av mutasjoner og oppregulering av proteiner er velkjent for fagmannen. Screeningsfremgangsmåter kan inkludere, men er ikke begrenset til, standard fremgangsmåter slik som reverstranskriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) eller in-situ-hybridisering.

Ved RT-PCR-screening vurderes nivået av mRNA i tumoren ved å danne en cDNA-kopi av mRNA etterfulgt av amplifikasjon av cDNA ved PCR. Fremgangsmåter for PCR-amplifikasjon, seleksjonen av primere og amplifikasjonsbetingelser er kjent for fagmannen. Nukleinsyremanipuleringer og PCR utføres ved standard fremgangsmåter, som beskrevet for eksempel i Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc. eller Innis, M.A. et-al., eds. PCR-protokoller: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Reaksjoner og manipuleringer som involverer nukleinsyreteknikker, er også beskrevet i Sambrook et al., 2001, 3. utg, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativt kan det anvendes et kommersielt tilgjengelig kit for RT-PCR (f.eks. Roche Molecular Biochemicals) eller en metode som anført i US-patentene 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 og 6,218,529, hvortil det henvises, og som i sin helhet skal anses som opptatt heri.

Ett eksempel på en in-situ-hybridiseringsteknikk for å vurdere mRNA-ekspresjon ville være fluorescens-in-situ-hybridisering (FISH) (se Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649). In situ-hybridisering omfatter generelt følgende hovedtrinn: (1) fiksering av vev som skal analyseres; (2) forhåndshybridiseringsbehandling av prøven for å øke tilgjengelighet av målnukleinsyre, og for å redusere ikke-spesifikk binding; (3) hybridisering av

- blandingen av nukleinsyrer til nukleinsyre i den biologiske strukturen eller vevet; (4) etterhybridiseringsvasker for å fjerne nukleinsyrefragmenter som ikke er bundet i hybridiseringen, og (5) detektering av de hybridiserte nukleinsyrefragmentene. Probene som anvendes i slik administreringer, er typisk merket for eksempel med radioisotoper eller fluorescerende reportere. Foretrukne prober er tilstrekkelig lange, f.eks. fra ca. 50, 100 eller 200 nukleotider til ca. 1000 eller flere nukleotider, for å muliggjøre spesifikk hybridisering med målnukleinsyrene under strenge betingelser. Standard fremgangsmåter for å utføre FISH er beskrevet i Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc og Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2. utg.; ISBN: 1-59259-760-2; mars 2004, s. 077–088; Series: Methods in Molecular Medicine.
- Proteinproduktene uttrykt fra mRNA-ene kan alternativt analyseres ved immunhistokjemi av tumorprøver, fastfaseimmunoassay med mikrotiterplater, Western blotting, 2-dimensjonal SDS-polyakrylamidgelelektroforese, ELISA, strømningscytometri og andre fremgangsmåter som er kjent i teknikken for detektering av spesifikke proteiner. Detekteringsfremgangsmåter vil inkludere anvendelse av stedsspesifikke antistoffer. Fagmannen vil forstå at alle slike velkjente teknikker for detektering av oppregulering av syklin E, eller tap av p21 eller p27, eller detektering av CDC4-varianter kan anvendes i det foreliggende tilfellet.
- Alle disse teknikkene kan derfor også anvendes for å identifisere tumorer som er særlig egnet til behandling med forbindelsene ifølge oppfinnelsen.
- Tumorer med mutanter av CDC4 eller oppregulering, særlig overekspresjon, av syklin E eller tap av p21 eller p27 kan være særlig sensitive overfor CDK-inhibitorer. Tumorer kan foretrukket screenes for oppregulering, særlig overekspresjon, av syklin E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 26. mar. 2004;279(13):12695–705) eller tap av p21 eller p27 eller for CDC4-varianter før behandling (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 4. mar. 2004;428(6978):77–81).

Pasienter med kappecellelymfom (MCL) kan velges for behandling med en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved anvendelse av diagnostiske tester angitt heri. MCL er en distinktiv klinisk-patologisk enhet av ikke-Hodgkins lymfom, karakterisert ved proliferasjon av små til mellomstore lymfocytter med samtidig ekspresjon av CD5 og CD20, et aggressivt og ikke-kurerbart klinisk forløp, og hyppig t(11;14)(q13;q32)-translokasjon. Overekspresjon av syklin-D1-mRNA, funnet i kappecellelymfom (MCL), er en kritisk diagnostisk markør. Yatabe et al (Blood. 1. apr. 2000;95(7):2253–61) foreslo at syklin D1-positivitet bør være inkludert som ett av standardkriteriene for MCL, og at innovative terapier for denne ikke-kurerbare sykdommen bør utforskes på grunnlag av de nye kriteriene. Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84–9) utviklet et kvantitativt reverstranskripsjons-PCR-assay i sanntid for syklin D1 (CCND1)-ekspresjon for å bidra til diagnosen av kappecellelymfom (MCL). Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80–7) anvendte kvantitativ RT-PCR i sanntid for å evaluere syklin D1 mRNA-ekspresjon og fant at kvantitativ RT-PCR for syklin D1 mRNA normalisert til CD19 mRNA kan anvendes i diagnosen av MCL i blod, marg og vev. Pasienter med brystcancer kan alternativt velges for behandling med en CDK-inhibitor ved anvendelse av diagnostiske tester angitt ovenfor. Tumorceller overuttrykker vanligvis syklin E, og det er vist at syklin E er overuttrykt ved brystcancer (Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481–489). Brystcancer kan derfor særlig behandles med en CDK-inhibitor som tilveiebrakt heri.

Canceren kan i tillegg analyseres for *INK4a*- og *RB*-funksjonstap, og syklin D1- eller CDK4-overekspresjon eller CDK4-mutasjon. RB-tap og mutasjoner som inaktiverer p16^{INK4a}-funksjon eller hypermetylering av p16^{INK4a}, forekommer i mange tumortyper. Rb inaktiveres i 100 % retinoblastomer og 90 % småcellede lungekarsinomer. Syklin D1 er amplifisert i 40 % av hode og hals, overuttrykt i 50 % av brystcancere og 90 % av kappecellelymfomer. p16 er slettet i 60 % av ikke-småcellede lungekarsinomer og i 40 % av bukspyttkjertelcancere. CDK4 amplifiseres i 20 % sarkomer og i 10 % gliomer. Hendelser som resulterer i RB eller p16^{INK4a}-inaktivering gjennom mutasjon, delesjon eller epigenetisk silencing, eller i overekspresjon av syklin D1 eller Cdk4, kan identifiseres ved hjelp av teknikkene angitt heri. Tumorceller med oppregulering, særlig overekspresjon, av syklin D eller CDK4 eller tap av *INK4a* eller *RB* kan være særlig sensitive overfor CDK-inhibitorer. Pasienten kan således utsettes for en diagnostisk test for å detektere en markør som er karakteristisk for overekspresjon av syklin D eller CDK4 eller tap av *INK4a* eller *RB*.

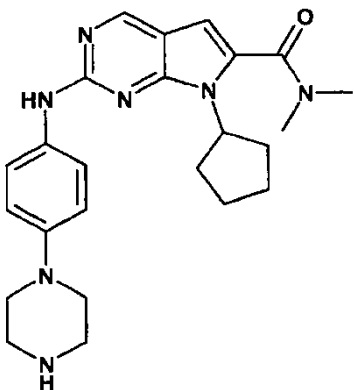
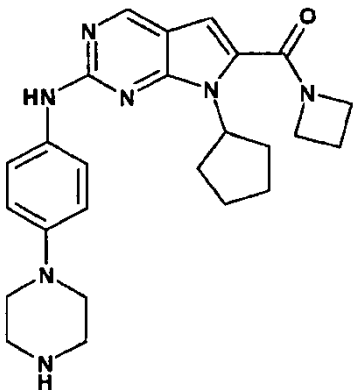
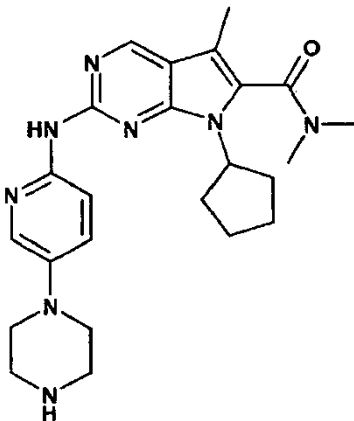
Cancere som opplever *INK4a*- og RB-funksjonstap og syklin D 1- eller CDK4-overekspresjon, inkluderer småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, bukspyttkjertelcancer, brystcancer, glioblastoma multiforme, T-celle ALL og kappecellelymfom. Pasienter med småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, bukspyttkjertelcancer, brystcancer, glioblastoma multiforme, T-celle ALL eller kappecellelymfom kan derfor velges for behandling med en CDK-inhibitor ved anvendelse av diagnostiske tester angitt ovenfor, og kan særlig behandles med en CDK-inhibitor som tilveiebrakt heri.

Pasienter med spesifikke cancere forårsaket av aberrasjoner i D-syklin-CDK4/6-INK4-Rb-reaksjonsveien kan identifiseres ved anvendelse av teknikkene beskrevet heri og deretter behandles med en CDK4-inhibitor som tilveiebrakt. Eksempel på abnormiteter som aktiverer eller sensibiliserer tumorer til CDK4-signal, inkluderer reseptoraktivering, f.eks. Her-2/Neu ved brystcancer, ras-mutasjoner ved for eksempel pankreatisk, kolorektal eller pulmonal cancer, raf-mutasjoner ved for eksempel melanom, p16-mutasjoner ved for eksempel melanom, p16-delesjoner ved for eksempel lungecancer, p16-metylering ved for eksempel lungecancer eller syklin D-overekspresjon ved for eksempel brystcancer. En pasient kan således velges for behandling med en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved anvendelse av diagnostiske tester som angitt heri for å identifisere oppregulering av D-syklin-CDK4/6-INK4-Rb-reaksjonsveien for eksempel ved overekspresjon av syklin D, mutasjon av CDK4, mutasjon eller depleksjon av pRb, delesjon av p16-INK4, mutasjon, delesjon eller metylering av p16, eller ved aktivering av hendelser oppstrøms av CDK4/6-kinase, f.eks. Ras-mutasjoner eller Raf-mutasjoner eller hyperaktive eller overuttrykte reseptorer slik som Her-2 /Neu.

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er særlig fordelaktig ved at den er en selektiv inhibitor av CDK4 fremfor andre syklinavhengige kinaser. PCT/US2007/069595 beskriver generisk forbindelser av denne klassen, men den foreliggende forbindelsen ifølge kravene har økt styrke og selektivitet av CDK4 fremfor andre syklinavhengige kinaser. Dette er fordelaktig i utviklingen av et legemiddel som er egnet til anvendelse som CDK4-inhibitor.

Nærmere bestemt og med hensyn til den generiske anvendelsen representerer følgende forbindelser (fra PCT/US2007/069595) ifølge tabell 3 den nyeste kjente teknikken til kjemotypen av den foreliggende oppfinnelsen ifølge kravene:

TABELL 3 (kjent teknikk)

Forbindelse	Eksempelnummer
	200
	201
	202

Følgende tabell 4 viser inhiberingen mot relevante målforbindelser i den kjente teknikken sammenlignet med forbindelser ifølge den foreliggende beskrivelsen:

TABELL 4

Forbindelsesnummer	IC50 (µM)	Selektivitet
200 (kjent teknikk)	CDK4: 0,005	
	CDK1: >1,6	
	CDK2: >1,4	
201 (kjent teknikk)	CDK4: 0,11	
	CDK1: 7,5	
	CDK2: 10,3	
202 (kjent teknikk)	CDK4: 2,5	
	CDK1: >15	
	CDK2: >15	
74 ifølge foreliggende patentsøknad	CDK4: 0,01	Mer enn 11 000 ganger
	CDK1: 113	selektiv overfor CDK4
	CDK2: 76	
*63 ifølge foreliggende patentsøknad	CDK4: 0,008	
	CDK1: >15	
	CDK2: >15	
*26 ifølge foreliggende patentsøknad	CDK4: 0,026	
	CDK1: >15	
	CDK2: >15	
<u>*referanseeksempel</u>		

5

Den overlegne selektiviteten til den foreliggende forbindelsen ifølge kravene overfor andre CDK-familiemedlemmer og andre kinaser betyr at sammenlignet med andre forbindelser med mindre selektivitet vil den foreliggende forbindelsen ifølge kravene ha redusert off-target-aktivitet, og derfor mindre upredikert toksisitet i celler. Når for eksempel resultatene av cellyklusanalyse utført med den foreliggende forbindelsen ifølge kravene og forbindelse 200 i den kjente

10

teknikken studeres, er det klart at mens den foreliggende forbindelsen ifølge kravene opprettholder eksklusiv G1-stans også ved 10 uM konsentrasjoner, begynner forbindelse 200 å indusere G2/M-faseblokker ved 1 og 10 uM konsentrasjoner, hvilket gjenspeiler dens off-target-aktiviteter ved høyere enn 1 uM konsentrasjoner. Inhibitoriske effekter av CDK4-inhibitoren er videre absolutt avhengig av nærværet av retinoblastomaproteinet (pRb). Aktiviteter i pRb-negative celler for kandidat-CDK4-inhibitorer indikerer at forbindelsene har off-target-aktiviteter og ikke så selektive. Sammenlignet med den foreliggende forbindelsen ifølge kravene, som er inert i pRb-negative celler, inhiberer forbindelse 200 celleproliferasjonen av pRb-negative celler ved høye konsentrasjoner, hvilket illustrerer dens off-target-aktiviteter.

Det er enda videre vist at mens aktiviteten av CDK4 ikke er påkrevd for normal fibroblastcelleproliferasjon, antas inhiberingen av CDK1 å være en uønsket effekt. Når den foreliggende forbindelsen ifølge kravene doseres til dyr, sammenlignet med den kjente teknikken, forventes den å indusere mindre cytotoxiskitet. Den foreliggende forbindelsen ifølge kravene er derfor en overlegen CDK4-inhibitor sammenlignet med dem ifølge de samme plattformene med samme K4-styrke, men mindre selektivitet overfor andre CDK-er/kinaser, idet forbindelsen bør ha en høyere terapeutisk indeks enn de mindre selektive.

Assayer

Inhiberingen av proteinkinaseaktivitet ved forbindelsen beskrevet heri kan måles ved anvendelse av et antall assayer som er tilgjengelige i teknikken. Eksempel på slik assayer beskrives under Eksemplifisering nedenfor.

Farmasøytiske sammensetninger

Betegnelsen "virkningsfull mengde" av forbindelsen er den mengden som er nødvendig eller tilstrekkelig til å behandle eller forebygge en proteinkinaseassosiert lidelse, f.eks. forebygge de forskjellige morfologiske og somatiske symptomene på en proteinkinaseassosiert lidelse, og/eller en sykdom eller tilstand beskrevet heri. I ett eksempel er en virkningsfull mengde av forbindelsen ifølge oppfinnelsen mengden som er tilstrekkelig til å behandle en proteinkinaseassosiert lidelse hos et individ. Den virkningsfulle mengden kan variere avhengig av slike faktorer som individets størrelse og vekt, sykdomstypen eller den særlige forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Valget av

forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan for eksempel påvirke hva som utgjør en "virkningsfull mengde". Fagmannen ville være i stand til å studere faktorene inneholdt heri og foreta bestemmelse vedrørende den virkningsfulle mengden av forbindelsene ifølge oppfinnelsen uten unødig eksperimentering.

5

Administreringsregimet kan påvirke hva som utgjør en virkningsfull mengde. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan administreres til individet enten før eller etter debut av en proteinkinaseassosiert lidelse. Flere delte doseringer, samt tidsforskjøvede doseringer, kan videre administreres daglig eller suksessivt, eller

10 dosen kan kontinuerlig infuseres, eller kan være en bolusinjeksjon. Doseringene av forbindelsen(e) ifølge oppfinnelsen kan videre økes eller reduseres proporsjonalt etter behov i henhold til den terapeutiske eller profylaktiske situasjonen.

15

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan anvendes i behandlingen av tilstander, lidelser eller sykdommer som beskrevet heri, eller for produksjon av farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i behandlingen av disse sykdommene.

20

Betegnelsen "farmasøytisk sammensetning" inkluderer fremstillinger som er egnet til administrering til pattedyr, f.eks. mennesker. Når forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen administreres som legemiddel til pattedyr, f.eks. mennesker, kan de gis per se eller som en farmasøytisk sammensetning inneholdende for eksempel 0,1 til 99,5 % (mer foretrukket 0,5 til 90 %) aktiv ingrediens i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

25

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel bærer" er kjent i teknikken og inkluderer et farmasøytisk akseptabelt materiale, en sammensetning eller en vehikkel, egnet til administrering av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen til

30 pattedyr. Bærerne inkluderer flytende eller fast fyllmiddel, fortynner, eksipient, løsemiddel eller innkapslingsmateriale, involvert i å bære eller transportere middelet fra ett organ, eller én del av kroppen, til et annet organ, eller del av kroppen. Hver bærer må være "akseptabel" i den forstand at den er kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen og ikke skadelig for pasienten. Noen

35 eksempel på materialer som kan fungere som farmasøytisk akseptable bærere, inkluderer: sukkerarter slik som laktose, glukose og sukrose, stivelsesmiddel slik som maisstivelse og potetstivelse, cellulose og dets derivater slik som

natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat, pulverisert tragant, malt, gelatin, talkum, eksipienter slik som kakaosmør og stikkpiller, oljer slik som peanøttolje, bomullsfrøolje, saflorolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyabønneolje, glykoler slik som propylenglykol, polyoler slik som glyserin, sorbitol, mannitol og polyetylenglykol, estere slik som etyloleat og etyllaurat, agar, buffermiddel slik som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid, alginsyre, pyrogenfritt vann, isotonisk saltløsning, Ringers løsning, etylalkohol, fosfatbufferløsninger og andre ikke-toksiske compatible stoffer som benyttes i farmasøytiske formuleringer.

Fuktemiddel, emulgeringsmiddel og smøremiddel, slik som natriumlaurylsulfat og magnesiumstearat, samt fargemiddel, frissettingsmiddel, overtrekkingsmiddel, søtningsmiddel, smakstilsetningsmiddel og parfumeringsmiddel, konserveringsmiddel og antioksidanter kan også være til stede i sammensetningene.

Eksempel på farmasøytisk akseptable antioksidanter inkluderer: vannløselige antioksidanter, slik som askorbinsyre, cysteinhydroklorid, natriumbisulfat, natriummetabisulfitt, natriumsulfitt og lignende; oljeløselige antioksidanter, slik som askorbylpalmitat, butylert hydroksyanisol (BHA), butylert hydroksytoluen (BHT), lecitin, propylgallat, α -tokoferol og lignende; og metallkelaterende middel, slik som sitronsyre, etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), sorbitol, vinsyre og fosforsyre og lignende.

Formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer dem som er egnet til oral, nasal, topisk, bukkal, sublingval, rektal, vaginal og/eller parenteral administrering. Formuleringene kan fordelaktig foreligge i enhetsdoseringsform og kan fremstilles ved hvilke som helst av fremgangsmåtene som er velkjent i farmasiteknikken. Mengden av aktiv ingrediens som kan kombineres med et bæreremateriale for å produsere en enkelt doseringsform, vil generelt være den mengden av forbindelsen som produserer en terapeutisk effekt. Av ett hundre prosent vil denne mengden generelt gå fra ca. 1 prosent til ca. 99 prosent aktiv ingrediens, foretrukket fra ca. 5 prosent til ca. 70 prosent, mest foretrukket fra ca. 10 prosent til ca. 30 prosent.

Fremgangsmåter for å fremstille disse formuleringene eller sammensetningene inkluderer trinnet med å kontakte forbindelsen ifølge den foreliggende

oppfinnelsen med bæreren og eventuelt én eller flere ytterligere ingredienser. Formuleringene fremstilles generelt ved jevnt og omhyggelig å assosiere forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen med flytende bærere, eller findelte faste bærere eller begge deler, og deretter eventuelt forme produktet.

5

Formuleringer ifølge oppfinnelsen egnet til oral administrering kan være i form av kapsler, oblater, piller, tabletter, sugetabletter (ved anvendelse av et smakstilsatt grunnlag, vanligvis sukrose og akasiagummi eller tragant), pulvere og granulater, eller som en løsning eller suspensjon i en vandig eller ikke-vandig væske, eller som en flytende olje-i-vann- eller vann-i-olje-emulsjon, eller som en eliksir eller sirup, eller som pastiller (ved anvendelse av en inert base, slik som gelatin og glyserin, eller sukrose og akasiagummi) og/eller som munnskyllemiddel og lignende, idet hver inneholder en forhåndsbestemt mengde av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som aktiv ingrediens.

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også administreres som bolus, elektuarium eller pasta.

10

15

20

25

30

35

I faste doseringsformer ifølge oppfinnelsen for oral administrering (kapsler, tabletter, piller, drasjerte tabletter, pulvere, granulater og lignende) blandes den aktive ingrediensen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, slik som natriumsitrat eller dikalsiumfosfat, og/eller hvilke som helst av følgende: fyllmiddel eller forlengere, slik som stivelser, laktose, sukrose, glukose, mannitol og/eller kiselsyre; bindemiddel, slik som for eksempel karboksymetylcellulose, alginater, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sukrose og/eller akasiagummi; fuktighetsbevarere, slik som glyserol; desintegreringsmiddel, slik som agar-agar, kalsiumkarbonat, potet- eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater og natriumkarbonat; løsningsretarderende middel, slik som parafin; absorpsjonsakseleratorer, slik som kvaternære ammoniumforbindelser; fuktemiddel, slik som for eksempel cetylalkohol og glyserolmonostearat; absorbenter, slik som kaolin og bentonittleire; smøremiddel, slik som et talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat og blandinger derav; og fargemiddel. I tilfelle kapsler, tabletter og piller kan de farmasøytiske sammensetningene også omfatte buffermiddel. Faste sammensetninger av en lignende type kan også anvendes som fyllmiddel i myk- og hardfylte gelatinkapsler ved anvendelse av slike eksipienter som laktose eller melkesukker samt polyetylenglykoler med høy molekylvekt og lignende.

- En tablett kan fremstilles ved pressing eller forming, eventuelt med én eller flere tilleggssingredienser. Komprimerte tabletter kan fremstilles ved anvendelse av bindemiddel (f.eks. gelatin eller hydroksypropylmetylcellulose), smøremiddel, inert fortynner, konserveringsmiddel, desintegreringsmiddel (f.eks. natriumstivelsesglykolat eller kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose), overflateaktivt eller dispergerende middel. Formede tabletter kan fremstilles i en egnet maskin ved å forme en blanding av den pulveriserte forbindelsen fuktet med en inert flytende fortynner.
- Tablettene, og andre fast doseringsformer av de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, slik som drasjerte tabletter, kapsler, piller og granulater, kan eventuelt scores eller fremstilles med overtrekk og skall, slik som enteriske overtrekk og andre overtrekk som er velkjent i den farmasøytiske formuleringsteknikken. De kan også formuleres for å tilveiebringe langsom eller kontrollert frisetting av den aktive ingrediensen deri ved anvendelse av for eksempel hydroksypropylmetylcellulose i varierende proporsjoner for å tilveiebringe den ønskede frisettingsprofilen, andre polymermatriser, liposomer og/eller mikrosfærer. De kan steriliseres ved for eksempel filtrering gjennom et bakterieretensjonsfilter, eller ved inkorporering av steriliseringsmiddel i form av sterile faste sammensetninger som kan løses opp i sterilt vann, eller et annet sterilt injiserbart medium umiddelbart før anvendelse. Disse sammensetningene kan også eventuelt inneholde opakiseringsmiddel og kan være av en slik sammensetning at de frisetter bare de aktive ingrediensene, eller foretrukket, i en viss del av mage-tarm-kanalen, eventuelt på en forsinket måte. Eksempel på integrerte sammensetninger som kan anvendes, inkluderer polymere stoffer og voksmiddel. Den aktive ingrediensen kan også være i mikroinnkapslet form, eventuelt med én eller flere av eksipientene beskrevet ovenfor.
- Flytende doseringsformer for oral administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer farmasøytisk akseptable emulsjoner, mikroemulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer. I tillegg til den aktive ingrediensen kan de flytende doseringsformene inneholde inert fortynner som er vanlig anvendt i teknikken, slik som for eksempel vann eller andre løsemiddel, løselighetsformidlere og emulgatorer slik som etylalkohol, isopropylalkohol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, oljer (særlig bomull-, jordnøtt-, mais-, kim-, oliven-, ricinus- og

sesamoljer), glyserol, tetrahydrofurylalkohol, polyetylenglykoler og fettsyreestere av sorbitan og blandinger derav.

5 Foruten inerte fortynnere kan de orale sammensetningene også inkludere adjuvaner slik som fuktemiddel, emulgerings- og suspensjonsmiddel, søtningsmiddel, smakstilsetningsmiddel, fargemiddel, parfymeringsmiddel og konserveringsmiddel.

10 I tillegg til de aktive forbindelsene kan den farmasøytiske sammensetningen inneholde suspensjonsmiddel, som for eksempel etoksylerte isostearylalkoholer, polyoksyetylsorbitol og sorbitanestere, mikrokrySTALLinsk cellulose, aluminiummetahydroksid, bentonitt, agar-agar og tragakant, eller blandinger derav.

15 Formuleringer av de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen for rektal eller vaginal administrering kan foreligge som en stikkpille som kan fremstilles ved å blande forbindelsen ifølge oppfinnelsen med én eller flere egnede ikke-irriterende eksipienter eller bærere omfattende for eksempel kakaosmør, polyetylenglykol, et stikkpillevoksmiddel eller et salisylat, og som er
20 faste ved romtemperatur, men flytende ved kroppstemperatur og derfor vil smelte i rektum eller skjeden og frisette den aktive forbindelsen.

Formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen som er egnet til vaginal administrering, inkluderer også pessbarer, tamponger, kremer, geler, pastaer,
25 skum eller sprayformuleringer inneholdende slike bærere som er kjent i teknikken for å være egnet.

Doseringsformer for den topiske eller transdermale administreringen av forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen inkluderer pulvere, sprayer, salver,
30 pastaer, kremer, lotioner, geler, løsninger, plastere og inhaleringsmiddel. Den aktive forbindelsen kan blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk akseptabel bærer, og med hvilke som helst konserveringsmiddel, buffere eller drivmiddel etter behov.

35 Salvener, pastaene, kremene og gelene kan i tillegg til en aktiv forbindelse ifølge denne oppfinnelsen inneholde eksipienter, slik som animalske og vegetabiliske fettarter, oljer, voksmiddel, parafiner, stivelse, tragant, cellulosederivater,

polyetylenglykoler, silikoner, bentonitter, kiselsyre, talkum og sinkoksid, eller blandinger derav.

5 Pulvere og sprayer kan i tillegg til forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen inneholde eksipienter slik som laktose, talkum, kiselsyre, aluminiumhydroksid, kalsiumsilikater og nylonpulver, eller blandinger av disse stoffene. Sprayer kan i tillegg inneholder vanlige drivmiddel, slik som klorfluorhydrokarboner og flyktige usubstituerte hydrokarboner, slik som butan og propan.

10 Depotplaster har dessuten den fordel at de tilveiebringer kontrollert administrering av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen til kroppen. Slike doseringsformer kan fremstilles ved å løse opp eller dispergere forbindelsen i riktig medium. Absorpsjonsenhancere kan også anvendes for å øke fluksen av forbindelsen gjennom huden. Raten av slik fluks kan reguleres enten ved å
15 tilveiebringe en rateregulerende membran eller dispergere den aktive forbindelsen i en polymermatrise eller -gel.

Oftalmiske formuleringer, øyesalver, pulvere, løsninger og lignende betraktes også å være innenfor denne oppfinnelsens omfang.

20 Farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen som er egnet til parenteral administrering, omfatter forbindelsen ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable sterile isotoniske vandige eller ikke-vandige løsninger, dispersjoner, suspensjoner eller
25 emulsjoner, eller sterile pulvere som kan rekonstitueres i sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner like før anvendelse, hvilke kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriestater og soluter som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tiltenkte mottageren, eller suspensjons- eller tykningsmiddel.

30 Eksempel på egnede vandige og ikke-vandige bærere som kan benyttes i de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen, inkluderer vann, etanol, polyoler (slik som glyserol, propylenglykol, polyetylenglykol og lignende) og egnede blandinger derav, vegetabilske oljer, slik som olivenolje, og injiserbare
35 organiske estere, slik som etyloleat. Riktig fluiditet kan for eksempel opprettholdes ved anvendelse av overtrekkingsmaterialer, slik som lecitin, ved

opprettholdelse av den nødvendige partikkelstørrelsen ved dispersjoner og ved anvendelse av surfaktanter.

Disse sammensetningene kan også inneholde adjuvanter slik som konserveringsmiddel, fuktemiddel, emulgeringsmiddel og dispersjonsmiddel. Forebygging av virkningen av mikroorganismer kan sikres ved inkludering av forskjellige antibakterielle og antifungale middel, f.eks. paraben, klorbutanol, fenolsorbinsyre og lignende. Det kan også være ønskelig å inkludere isotoniske middel, slik som sukkerarter, natriumklorid og lignende, i sammensetningene. Forlenget absorpsjon av den injiserbare farmasøytiske formen kan i tillegg tilveiebringes ved inkludering av middel som forsinket absorpsjon, slik som aluminiummonostearat og gelatin.

I noen tilfeller er det for å forlenge effekten av et legemiddel ønskelig å senke absorpsjonen av legemiddelet fra subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan oppnås ved anvendelse av en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft materiale med svak vannløselighet. Legemiddelets absorpsjonshastighet avhenger deretter av oppløsningsraten, som på sin side kan avhenge av krystallstørrelse og krystallinsk form. Alternativt kan forsinket absorpsjon av en parenteralt administrert legemiddelform oppnås ved å løse opp eller suspendere legemiddelet i en oljevehikkel.

Injiserbare depotformer fremstilles ved å danne mikroinnkapslede matriser av de aktuelle forbindelsene i biologisk nedbrytbare polymerer slik som polylaktid-polyglykolid. Avhengig av forholdet mellom legemiddel og polymer og den særlige benyttede polymerens teknikk kan legemiddelets frisettingsrate reguleres. Eksempel på andre biologisk nedbrytbare polymerer inkluderer poly(ortoestere) og poly(anhydrider). Depotinjiserbare formuleringer fremstilles også ved å innkapsle legemiddelet i liposomer eller mikroemulsjoner som er kompatible med kroppsvev.

Fremstillingene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan gis oralt, parenteralt, topisk eller rektalt. De gis selvfølgelig i former som er egnet for hver administreringsvei. De administreres for eksempel i tablett- eller kapselform, ved injeksjon, inhalering, øyebadevann, salve, stikkpille, osv., administrering ved injeksjon, infusjon eller inhalering; topisk ved lotion eller salve; og rektalt ved stikkpiller. Oral administrering og/eller IV-administrering er foretrukket.

Betegnelse "parenteral administrering" og "administrert parenteralt" betyr som anvendt heri andre administreringsmåter enn enteral og topisk administrering, vanligvis ved injeksjon, og inkluderer, uten begrensning, 5 intravenøs, intramuskulær, intraarterial, intratekal, intrakapsulær, intraorbital, intrakardial, intradermal, intraperitoneal, transtrakeal, subkutan, subkutikulær, intraartikulær, subkapsulær, subaraknoid, intraspinal og intrastemal injeksjon og infusjon.

10 Betegnelse "systemisk administrering", "administrert systemisk", "perifer administrering" og "administrert perifert" som anvendt heri betyr annen administrering av en forbindelse, et legemiddel eller annet materiale enn direkte i sentralnervesystemet, slik at det kommer inn i pasientens system og således 15 utsettes for metabolisme og andre lignende prosesser, f.eks. subkutan administrering.

Disse forbindelsene kan administreres til mennesker og andre dyr for terapi ved hvilken som helst egnet administreringsvei, inkludert oralt, nasalt, som ved for eksempel en spray, rektalt, intravaginalt, parenteralt, intracisternalt og topisk, 20 som ved pulvere, salver eller dråper, inkludert bukkalt og sublingvalt.

Uavhengig av den valgte administreringsveien formuleres forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som kan anvendes i en egnet hydrert form, og/eller de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, i 25 farmasøytisk akseptable doseringsformer ved konvensjonelle fremgangsmåter som er kjent for fagmannen.

Faktiske doseringsnivåer av de aktive ingrediensene i de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen kan varieres for å oppnå en 30 mengde av den aktive ingrediensen som er virkningsfull for å oppnå den ønskede terapeutiske responsen for en særlig pasient, sammensetning og administreringsmåte, uten å være toksisk for pasienten.

Det valgte doseringsnivået vil avhenge av en rekke farmakokinetiske faktorer, 35 inkludert aktiviteten av de særlige forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som benyttes, eller esteren, saltet eller amidet derav, administreringsveien, administreringstiden, utskillelsesraten for den særlige

forbindelsen som benyttes, behandlingsvarigheten, andre legemiddel, forbindelser og/eller materialer anvendt i kombinasjon med de særlige forbindelsene som benyttes, alder, kjønn, vekt, tilstand, allmennhelse og tidligere sykehistorie hos pasienten som behandles, og lignende faktorer som er velkjent i teknikken.

Fagmannen i form av en lege eller veterinær kan uten videre bestemme og foreskrive den virkningsfulle mengden av den farmasøytiske sammensetningen som er nødvendig. Legen eller veterinæren kan for eksempel starte doser av forbindelsen ifølge oppfinnelsen benyttet i den farmasøytiske sammensetningen ved nivåer som er lavere enn dem som er nødvendige for å oppnå den ønskede terapeutiske effekten, og gradvis øke doseringen inntil den ønskede effekten oppnås.

En egnet daglig dose av forbindelsen ifølge oppfinnelsen vil generelt være den mengden av forbindelsen som er den laveste dosen som er virkningsfull for å produsere en terapeutisk effekt. En slik virkningsfull dose vil generelt avhenge av faktorene beskrevet ovenfor. Intravenøse og subkutane doser av forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen for en pasient, når de anvendes for de indikerte analgetiske effektene, vil være fra ca. 0,0001 til ca. 100 mg per kilogram kroppsvekt per dag, mer foretrukket fra ca. 0,01 til ca. 50 mg per kg per dag og enda mer foretrukket fra ca. 1,0 til ca. 100 mg per kg per dag. En virkningsfull mengde er den mengden som behandler en proteinkinaseassosiert lidelse.

Den virkningsfulle daglige dosen av den aktive forbindelsen kan eventuelt administreres som to, tre, fire, fem, seks eller flere underdoser administrert separat ved egnede intervaller gjennom hele dagen, eventuelt i enhetsdoseringsformer.

Selv om det er mulig å administrere forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen alene, er det foretrukket å administrere forbindelsen som en farmasøytisk sammensetning.

Syntetisk prosedyre

Forbindelser som beskrives heri, er fremstilt fra vanlig tilgjengelige forbindelser ved anvendelse av prosedyrer som er kjent for fagmannen, inkludert hvilken

som helst eller flere av følgende tilstander uten begrensning: Innenfor denne tekstens omfang betegnes bare en enkelt fjernbar gruppe som ikke er en komponent av det særlig ønskede sluttprodukt av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, "beskyttelsesgruppe", med mindre sammenhengen angir noe annet. Beskyttelsen av funksjonelle grupper ved slike beskyttelsesgrupper, beskyttelsesgruppene selv og deres spaltingsreaksjoner er for eksempel beskrevet i standardoppslagsverker, slik som for eksempel Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Tyskland. 2005. 41627 s. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (elektronisk versjon, 48 bind)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, i T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tredje utgave, Wiley, New York 1999, i "The Peptides"; bd. 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London og New York 1981, i "Methoden der organischen Chemie" (Metoder i den organiske kjemi), Houben Weyl, 4. utgave, bd. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, i H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminosyrer, peptider, proteiner), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, og Basel 1982 og i Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Karbohydraters kjemi: monosakkarider og derivater), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. En karakteristikk for beskyttelsesgrupper er at de uten videre kan fjernes (dvs. uten forekomst av uønskede sekundære reaksjoner) for eksempel ved solvolyse, reduksjon, fotolyse eller alternativt under fysiologiske betingelser (f.eks. ved enzymatisk spalting).

Salter av forbindelser beskrevet heri som har minst én saltdannende gruppe, kan fremstilles på en måte som er kjent per se. Salter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som for eksempel har syregrupper, kan for eksempel dannes ved å behandle forbindelsene med metallforbindelser, slik som alkalimetallsalter av egnede organiske karboksylsyrer, f.eks. natriumsaltene av 2-etylheksanosyre, med organiske alkalimetall- eller jordalkalimetallforbindelser, slik som de tilsvarende hydroksidene, karbonatene eller hydrogenkarbonatene, slik som natrium eller kaliumhydroksid, karbonat eller hydrogenkarbonat, med tilsvarende kalsiumforbindelser eller med ammoniakk eller et egnet organisk amin, støkiometriske mengder eller bare et lite overskudd av det saltdannende middelet som foretrukket anvendes. Syreaddisjonssalter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppnås på vanlig måte, f.eks. ved å behandle

forbindelsene med en syre eller et egnet anionbyttereagens. Interne salter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholdende syre- og basesaltdannende grupper, f.eks. en fri karboksygruppe og en fri aminogruppe, kan dannes, f.eks. ved nøytralisering av salter, slik som syreaddisjonssalter, til

5 det isoelektriske punktet, f.eks. med svake baser, eller ved behandling med ionebyttere. Salter kan konverteres på vanlig måte i de frie forbindelsene; metall og ammoniumsalter kan konverteres for eksempel ved behandling med egnede syrer, og syreaddisjonssalter, f.eks. ved behandling med et egnet basisk middel.

10 Blandinger av isomerer som kan oppnås ifølge oppfinnelsen, kan separeres på en måte som er kjent i seg selv i de individuelle isomerene; diastereoisomerer kan separeres for eksempel ved fordeling mellom polyfasiske løsemiddelblandinger, rekrystallisering og/eller kromatografisk separering, f.eks. over silikagel eller ved

15 for eksempel mellomtrykksvæskerkromatografi over en reversfasekolonne, og racemater kan separeres for eksempel ved dannelse av salter med optisk rene saltdannende reagenser og separering av den således oppnåelige blandingen av diastereoisomerer, f.eks. ved hjelp av fraksjonell krystallisering eller ved kromatografi over optisk aktive kolonnematerialer. Mellomprodukter og sluttprodukter kan opparbeides og/eller renses ifølge standard fremgangsmåter,

20 f.eks. ved anvendelse av kromatografiske fremgangsmåter, distribusjonsfremgangsmåter, (re-)krystallisering og lignende.

Generelle prosessbetingelser

Følgende gjelder generelt alle prosesser nevnt gjennom hele denne beskrivelsen.

25 Prosesstrinnene for å syntetisere forbindelsene kan utføres under reaksjonsbetingelser som er kjent i seg selv, inkludert dem nevnt spesifikt, i fravær eller vanligvis i nærvær av løsemiddel eller fortynnere, inkludert for eksempel løsemiddel eller fortynnere som er inerte mot de anvendte reagensene og løser dem opp, i fravær eller nærvær av katalysatorer, kondenserings- eller nøytraliseringsmiddel, f.eks. ionebyttere, slik som kationebyttere, f.eks. i H^+ -

30 formen, avhengig av arten av reaksjonen og/eller av reaktantene ved redusert, normal eller forhøyet temperatur, f.eks. i et temperaturområde fra ca. $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ til ca. $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, inkludert for eksempel fra ca. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ til ca. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, f.eks. fra -80 til -

35 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, ved romtemperatur, fra -20 til $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller under refluksstemperatur, under

atmosfærisk trykk eller i en lukket beholder, eventuelt under trykk, og/eller i en inert atmosfære, f.eks. under en argon- eller nitrogenatmosfære.

5 Ved alle stadiene i reaksjonene kan blandinger av isomerer som dannes, separeres i de individuelle isomerene, f.eks. diastereoisomerer eller enatiomerer, eller i hvilke som helst ønskede blandinger av isomerer, f.eks. racemater eller blandinger av diastereoisomerer, f.eks. analogt med fremgangsmåtene beskrevet i Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Tyskland. 2005.

10

Løsemidlene fra hvilke de løsemidlene som er egnet til hvilken som helst særlig reaksjon kan velges, inkluderer dem nevnt spesifikt eller for eksempel vann, estere, slik som lavere alkyl-lavere alkanoater, f.eks. etylacetat, etere, slik som alifatiske etere, f.eks. dietyleter, eller sykliske etere, f.eks. tetrahydrofuran eller 15 dioksan, flytende aromatiske hydrokarboner, slik som benzen eller toluen, alkoholer, slik som metanol, etanol eller 1- eller 2-propanol, nitriler, slik som acetonitril, halogenerte hydrokarboner, slik som metylenklorid eller kloroform, syreamider, slik som dimetylformamid eller dimetylacetamid, baser, slik som heterosykliske nitrogenbaser, f.eks. pyridin eller N-metylpyrrolidin-2-on, 20 karboksylsyreanhydrider, slik som lavere alkanoinsyreanhydrider, f.eks. eddikanhydrid, sykliske, rettkjedede eller forgrenede hydrokarboner, slik som sykloheksan, heksan eller isopentan, eller blandinger av disse løsemidlene, f.eks. vandige løsninger, med mindre noe annet er angitt i beskrivelsen av prosessene. Slike løsemiddelblandinger kan også anvendes i opparbeiding, f.eks. ved 25 kromatografi eller deling.

Forbindelsene, inkludert deres salter, kan også oppnås i form av hydrater, eller deres krystaller kan for eksempel inkludere løsemiddelet som anvendes for krystallisering. Forskjellige krystallinske former kan være til stede.

30

Oppfinnelsen vedrører også de formene av prosessen i hvilke en forbindelse som er oppnåelig som mellomprodukt ved hvilket som helst stadium av prosessen, anvendes som utgangsmateriale og det gjenværende prosessstrinnet utføres, eller i hvilke et utgangsmateriale dannes under reaksjonsbetingelsene eller 35 anvendes i form av et derivat, f.eks. i en beskyttet form eller i form av et salt, eller en forbindelse som er oppnåelig ved prosessen ifølge oppfinnelsen, produseres under prosessbetingelsene og prosesseres ytterligere in situ.

Kombinasjoner

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også anvendes i kombinasjon med andre middel, *f.eks.* en ytterligere proteinkinaseinhibitor som er eller ikke er en forbindelse ifølge oppfinnelsen, for behandling av en

Betegnelsen "kombinasjon" betyr enten en fast kombinasjon i én doseringsenhetsform, eller et sett av deler for kombinert administrering hvor en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en kombinasjonspartner kan administreres uavhengig på samme tid eller separat innenfor tidsintervaller som spesielt tillater at kombinasjonspartnerne viser en samvirkende, *f.eks.* en synergistisk, effekt eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan administreres, samtidig eller suksessivt, med et antiinflammatorisk middel, antiproliferativt middel, kjemoterapeutisk middel, immunsupprimerende middel, anticancermiddel, cytotoksisk middel eller kinaseinhibitor. Ytterligere eksempel på middel som kan administreres i kombinasjon med forbindelsen ifølge oppfinnelsen, inkluderer, men er ikke begrenset til, en PTK-inhibitor, syklosporin A, CTLA4-Ig, antistoffer valgt fra anti-ICAM-3, anti-IL-2-reseptor, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86 og monoklonalt antistoff OKT3, middel som blokkerer interaksjonen mellom CD40 og gp39, fusjonsproteiner konstruert fra CD40 og gp39, inhibitorer av NF-kappa B-funksjon, ikke-steroid antiinflammatoriske legemiddel, steroider, gullforbindelser, antiproliferative middel, FK506, mykofenolatmofetil, cytotoksiske legemiddel, TNF- α -inhibitorer, anti-TNF-antistoffer eller løselig TNF-reseptor, rapamycin, leflunimid, syklooksygenase-2-inhibitorer, paklitaksel, cisplatin, karboplatin, doksorubicin, karminomycin, daunorubicin, aminopterin, metotreksat, metopterin, mitomycin C, ekteinascidin 743, porfiromycin, 5-fluoruracil, 6-merkaptopurin, gemcitabin, cytosinarabinosid, podofyllotoksin, etoposid, etoposidfosfat, teniposid, melfalan, vinblastin, vinkristin, leurosidin, epotilon, vindesin, leurosin eller derivater derav.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen og hvilket som helst ytterligere middel kan formuleres i separate doseringsformer. For å redusere antallet doseringsformer administrert til en pasient kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen og hvilket som helst ytterligere middel alternativt formuleres sammen i hvilken som helst

kombinasjon. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen inhibitor kan for eksempel formuleres i én doseringsform, og tilleggsmiddelet kan formuleres sammen i en annen doseringsform. Hvilke som helst separate doseringsformer kan administreres samtidig eller på forskjellige tidspunkter.

5

En sammensetning ifølge denne oppfinnelsen omfatter alternativt et ytterligere middel som beskrevet heri. Hver komponent kan være til stede i individuelle sammensetninger, kombinasjonssammensetninger eller i en enkelt sammensetning.

10

Eksemplifisering

Utøvelsen av den foreliggende oppfinnelsen vil benytte, med mindre noe annet er angitt, konvensjonelle teknikker av cellebiologi, cellekultur, molekylær biologi, transgen biologi, mikrobiologi og immunologi, som er innenfor teknikken. Eksempelene 1–10, 10A, 11–27, 29–73 og 75–110 tilveiebringes for referanseformål.

15

Forsøksprosedyre

Analytiske fremgangsmåter

20

I eksemplene, er forbindelsene fremstilt karakterisert ved væskechromatografi og massespektroskopi ved hjelp av systemene og driftsbetingelser som er angitt nedenfor. Hvis atomer med forskjellige isotoper er til stede og en enkelt masse er oppgitt, er massen som er oppgitt for forbindelsen den monoisotope massen (dvs. ^{35}Cl ; ^{79}Br etc.). Det er anvendt flere systemer, som beskrevet nedenfor, og disse er utstyrt med, og er konfigurert for å kjøre under driftsbetingelser som er svært likeartet. Driftsbetingelsene som benyttes, er også beskrevet nedenfor.

25

LCMS-analysen er utført ved hjelp av følgende fremgangsmåter:

30

Waters Platform LC-MS- system:

HPLC-system:	Waters 2795
Massespek.-detektor:	Micromasseplattform LC

PDA-detektor:	Waters 2996 PDA
Renhet måles ved UV diode detektor (210–340 nm)	

Fremgangsmåte A

Elueringsmiddel A:	H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃ buffer justert til pH=9,2 med NH ₄ OH)
Elueringsmiddel B:	CH ₃ CN
Gradient:	05–95 % elueringsmiddel B i løpet av 15 minutter
Strømning:	0,8 ml/min
Kolonne:	Waters XBridge C18 5µ 2,1 x 50 mm

5

Fremgangsmåte B

Elueringsmiddel A:	H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃ buffer justert til pH=9,2 med NH ₄ OH)
Elueringsmiddel B:	CH ₃ CN
Gradient:	05–95 % elueringsmiddel B i løpet av 3,5 minutter
Strømning:	0,8 ml/min
Kolonne:	Waters XBridge C18 5µ 2,1 x 50 mm

Fremgangsmåte C

Elueringsmiddel A:	H ₂ O (0,1 % maursyre)
Elueringsmiddel B:	CH ₃ CN (0,1 % maursyre)
Gradient:	5–95 % elueringsmiddel B i løpet av 3,5 minutter
Strømning:	0,8 ml/min
Kolonne:	Phnomenex Synergi 4µ MAX-RP 80A, 2,0 x 50 mm

10

Fremgangsmåte D

Elueringsmiddel A:	H ₂ O (0,1 % maursyre)
Elueringsmiddel B:	CH ₃ CN (0,1 % maursyre)
Gradient:	5–95 % acetonitril/vann i løpet av 7,75 minutter
Strømning:	1,0 ml/min
Kolonne:	Inertsil ODS3 100x3 mm C18-kolonne

Waters Fractionlynx LC-MS system:

5

HPLC-system:	2767 automatisk prøvetakingsapparat - 2525 binær gradientpumpe
Massespek.- dektetor:	Waters ZQ
PDA-detektor:	Waters 2996 PDA
Renhet måles ved UV diode detektor (200–340 nm)	

Fremgangsmåte E

Elueringsmiddel A:	H ₂ O (10mM NH ₄ HCO ₃ buffer justert til pH=9,2 med NH ₄ OH)
Elueringsmiddel B:	CH ₃ CN
Gradient:	05–95 % elueringsmiddel B i løpet av 3,5 minutter
Strømning:	2,0 ml/min

10

Fremgangsmåte for preparativ massestyrt væskechromatografi (LCMS)

Waters Fractionlynx-system:

15

2767 dobbeltsløyfet automatisk prøvetakingsapparat/fraksjonsinnsamler

2525 preparativ pumpe

CFO (kolonnefluidorganisator) for kolonneutvelgelse

RMA (Waters reagensbehandler) som bearbeidingspumpe

5 Waters ZQ massespektrometer

Waters 2996 fotodiodedetektor

Waters ZQ massespektrometer

Programvare

10

Masslynx 4.1

Waters MS driftsbetingelser

15

Kapillærspenning:	3,5 kV (3,2 kV på ES negativ)
Kjeglespenning:	25 V
Kildetemperatur:	120 °C
Multiplikator:	500 V
Skanningområde:	125-800 amu
Ioniseringsmodus:	Elektrospray positiv <u>eller</u> Elektrospray negativ

Når det analytiske sporet viste god kromatografi, velges en egnet preparativ fremgangsmåte av samme type. Typisk utførelsestilstand er:

20

Kolonne

Waters XBridge C18 5µ 100 x 19 mm eller Phenomenex Gemini, 5 , 100 x 21,2mm)

Mobil fase

Løsemiddel A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH=9,2

Løsemiddel B: CH₃CN

Gjennomstrømningsmengde: 24 ml/min

5 **Gradient:** Generelt har alle graderinger en innledende 0,4 min trinn med 95 % A + 5 % B. Ifølge analytisk spor velges deretter en 3,6 min gradient for å oppnå god separasjon (f.eks. fra 5 % til 50 % B for tidlig tilbakeholdelse av forbindelser; fra 35 % til 80 % B for middels tilbakeholdelse av forbindelser og så videre).

Ish: 1,2 minutters ish-trinn utføres ved slutten av gradienten

10 **Re-ekvilibrering:** 2,1 minutters re-ekvilibreringstrinn ble kjørt for å klargjøre systemet for den neste kjøringen

Strømningshastighet for bearbeiding: 1 ml/min

Alle forbindelsene blir vanligvis oppløst i 100 % MeOH eller DMSO 100 %

Forsøksprosedyrer

15

Generell fremgangsmåte A (BOC-avbeskyttelse)

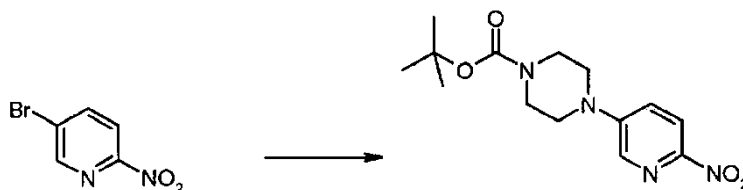
Utgangsmaterialet behandles med overskytende HCl (4M løsning i dioksan). MeOH og/eller CHCl₃ tilsettes så for å bistå med oppløsningen hvis nødvendig.

20 Etter 16 h, prøven avdampes *in vacuo* og resten renses enten ved SiO₂ kromatografi, ionebyttekromatografi eller preparativ LCMS.

Nitrilanaloger

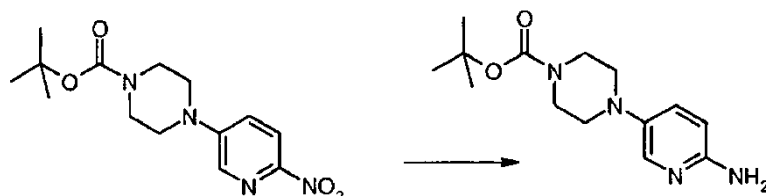
Eksempel A

25



I en omrørt løsning av 5-brom-2-nitropyridin (4,93 g, 24,3 mmol) og piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (4,97 g, 26,7 mmol) i CH₃CN (60 ml) tilsettes DIPEA (4,65 ml, 26,7 mmol). Blandingen oppvarmes ved reflux i 72 timer og avkjøles deretter til romtemperatur og det utfelte produktet samles ved filtrering. Filtratet konsentreres og renses ved flashkolonnekromatografi eluerende med 30 % EtOAc/bensin. De kombinerte produktene re-krystalliseres fra EtOAc/bensin for å gi 4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester, (4,50 g, 80 % utbytte). MS(ESI) *m/z* 308 (M+H)⁺

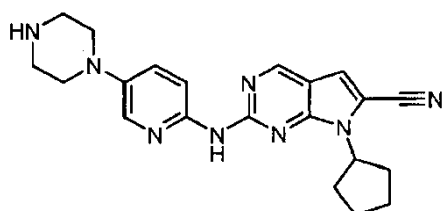
Eksempel B

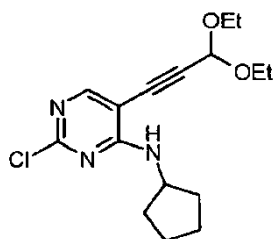


En blanding av 4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (3,40 g, 11,0 mmol) og 10 % Pd-C (400 mg, 0,376 mmol) i etanol (100 ml) og etylacetat (100 ml) omrøres under 1 atmosfære hydrogentrykk natten over. Blandingen filtreres og konsentreres for å gi 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (2,87 g, 94 % utbytte). MS(ESI) *m/z* 278 (M+H)⁺

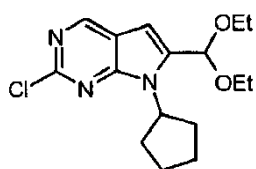
Referanseeksempel 104

7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril



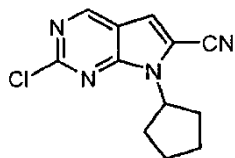


- 5 I en omrørt løsning av (5-brom-2-klor pyrimidin-4-yl)-syklopentyl-amin (1,00 g, 3,62 mmol) og $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{diklormetan}$ (148 mg, 0,181 mmol) i THF (10 ml) tilsettes Et_3N (0,757 ml, 5,43 mmol) og 3,3-dietoksy-propyne (0,778 ml, 5,43 mmol) i rekkefølge ved romtemperatur. Blandingen avgasses under en strøm av N_2 og omrøres ved romtemperatur i 10 minutter før CuI (29 mg, 0,154 mmol) tilsettes. Reaksjonsbeholderen tømmes og fylles opp med N_2 (x3) og oppvarmes
- 10 ved 60 °C i 48 timer. Blandingen tillates å avkjøles, fortynnes med EtOAc, filtreres og fordeles mellom H_2O og etylacetat. Fasene separeres og det vandige sjiktet ekstraheres ytterligere med EtOAc (x3), kombinerte organiske ekstrakter tørkes (MgSO_4), filtreres og konsentreres. Resten renses ved SiO_2 kromatografi, eluerende med en gradient på 5 % EtOAc/bensin til 20 % EtOAc / bensin for å gi
- 15 [2-klor-5-(3,3-dietoksy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-syklopentylamin (636 mg, 54 %). MS(ESI) m/z 324,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

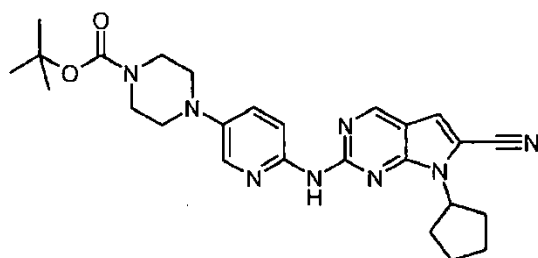


- 20 I en omrørt løsning av [2-klor-5-(3,3-dietoksy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-syklopentyl-amin (7,50 g, 23,3 mmol) i THF (45 ml) tilsettes 1N TBAF i THF (100 ml, 116 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen oppvarmes under reflux natten over. Etter avkjøling fordeles blandingen mellom H_2O og diklormetan. Fasene separeres og det vandige sjiktet ekstraheres med diklormetan (x2). De kombinerte organiske ekstraktene tørkes (MgSO_4), filtreres
- 25 og konsentreres. Resten renses ved SiO_2 kromatografi eluerende med en gradient på 10 % EtOAc/bensin til 30 % EtOAc/bensin for å gi 2-klor-7-

syklopentyl-6-dietoksymetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, (5,68 g, 76 %).
MS(ESI) m/z 324,1 (M+H)⁺



- 5 I en omrørt løsning av 2-klor-7-syklopentyl-6-dietoksymetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6,29 g, 19,5 mmol) i 1,4-dioksan (68 ml) tilsettes kons. HCl (19 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter, nøytraliseres deretter med 2N NaOH vandig løsning og mettet NaHCO₃ vandig løsning. Blandingen ekstraheres i EtOAc (x3), kombinerte organiske ekstrakter tørkes
- 10 (MgSO₄), filtreres og konsentreres for å gi 6 g av råmaterialet 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbaldehyd som et beige faststoff. I en omrørt suspensjon av råmaterialet 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbaldehyd i MeCN (125 ml) og H₂O (125 ml) tilsettes H₂N-SO₃H (6,62 g, 58,5 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer
- 15 før pH gjøres >10 med 2N NaOH vandig løsning og reaksjonen omrøres i 1 time. Blandingen ekstraheres i diklormetan (x3), kombinerte organiske ekstrakter tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres. Resten renses ved SiO₂ kromatografi, eluerende med en gradient på 5 % EtOAc/bensin til 20 % EtOAc/bensin for å gi
- 20 4,00 g av 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril som et hvitt faststoff, 83 % utbytte. MS(ESI) m/z 247,0 (M+H)⁺



Buchwald-fremgangsmåte A

- 25 I en omrørt løsning av 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (80 mg, 0,324 mmol) i toluen (5,0 ml) tilsettes i rekkefølge Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,0162 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-2',4',6'-triiisopropylbifenyl (14 mg, 0,0324 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-

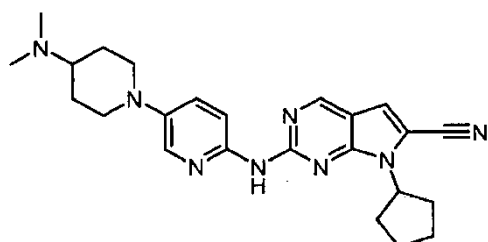
1-karboksytsyre *tert*-butylester (**eksempel B**) (99 mg, 0,357 mmol). Blandingen avgasses under en strøm av N₂ før LiHMDS (1M i THF; 0,650 ml, 0,650 mmol) tilsettes. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 110 °C over natten. Ved romtemperatur fortynnes blandingen med EtOAc, filtreres og konsentreres. Resten renses ved SiO₂ kromatografi, eluerende med EtOAc ga 35 mg av materiale som tritureres med en 1:1-blanding av EtOAc/bensin for å gi 4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-karboksytsyre *tert*-butylester (20 mg).

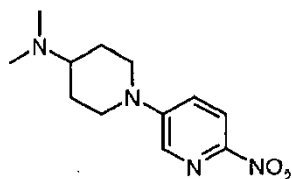
Ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A**, 4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-karboksytsyre *tert*-butylester (20 mg) fås ubearbeidet produkt som renses ved SCX-kolonne (eluerende med en 1:17 blanding av 2M NH₃ i MeOH/diklormetan) for å gi et faststoff. Triturering med dietyleter ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (8,8 mg, 7 %) (over 2 trinn). MS(ESI) *m/z* 389,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,68 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, dd), 5,07 (1H, kvintett), 3,10-2,99 (4H, m), 2,92-2,78 (4H, m), 2,32-2,08 (4H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,82-1,66 (2H, m).

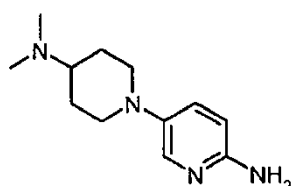
Referanseeksempel 47

7-syklopentyl-2-((4-dimetylaminopiperidin)-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril





5 Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel A** 4-dimetylaminopiperidin (2,60 g, 18,4 mmol) for å gi dimetyl-[1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl]-amin, (3,90 g, 80 %) (rensing ved utfelling). MS(ESI) m/z 250,1 (M+H)⁺



10 Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet **eksempel B** ga dimetyl-[1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl]-amin (3,90 g, 15,6 mmol) 5-(4-dimetylaminopiperidin-1-yl)-pyridin-2-ylamin (3,32 g, 97 %). [M-H]⁺ = 219,1.

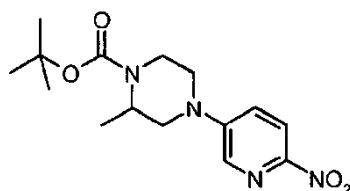
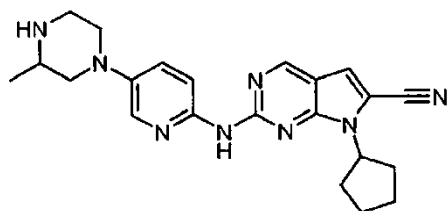
15 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte A**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (95 mg, 0,385 mmol) og 5-(4-dimetylaminopiperidin-1-yl)-pyridin-2-ylamin (93 mg, 0,424 mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-((4-dimetylaminopiperidin)-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (77 mg, 46 %) [etter triturerering med 1:1 blanding av EtOAc/bensin]

20 MS(ESI) m/z 431,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,66 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 5,07 (1H, kvintett), 3,74-3,62 (2H, m), 2,75-2,63 (2H, m), 2,30-2,08 (11H, m), 2,08-1,92 (2H, m), 1,92-1,81 (2H, m), 1,81-1,66 (2H, m), 1,59-1,44 (2H, m).

Referanseeksempel 2

25

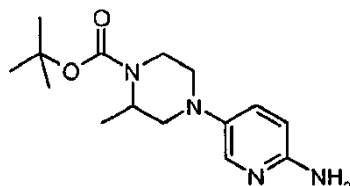
***rac*-7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril**



5

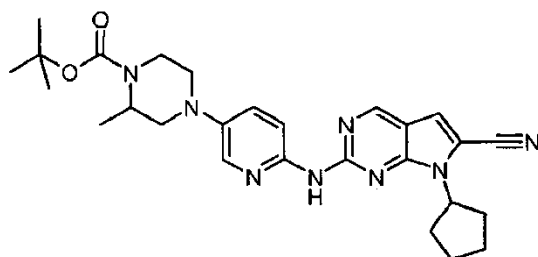
Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel A** ga 2-metyl-
 piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (1,08 g, 5,40 mmol) 2-metyl-4-(6-
 nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (0,610 g, 39 %)
 (følgende SiO₂ kromatografi, eluerende med 2 % MeOH/diklormetan). MS(ESI)
 m/z 323 (M+H)⁺

10



Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel B**, 2-metyl-4-(6-
 nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (600 mg, 1,52
 mmol) hydrogeneres over Pd-C på en H-kube (Thales) (i stedet for under en
 atmosfære av hydrogen) for å gi 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-metyl-piperazin-1-
 karboksylysyre *tert*-butylester (544 mg, 98 %). MS(ESI) m/z 293 (M+H)⁺

15



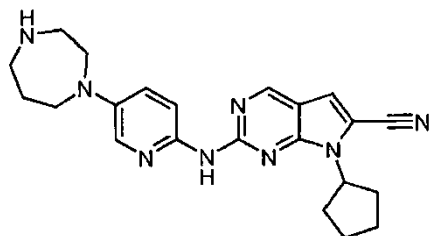
Ved anvendelse av **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (95 mg, 0,385 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-metyl-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (124 mg, 0,424 mmol) 4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (128 mg) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 1–2,5 % MeOH/diklormetan og etter triturering med dietyleter]. Materialet anvendes direkte i det neste trinnet.

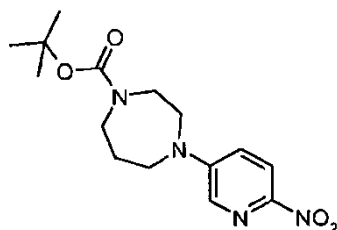
Ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** ga 4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester 7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (91 mg, 59 % over 2 trinn) [etter rensing ved Strata-NH₂-kolonne, eluerende med en 1:1-blanding av MeOH/diklormetan, og etter triturering med dietyleter]. MS(ESI) *m/z* 403,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,00 (1H, s), 9,00–8,87 (2H, m), 8,64–8,51 (1H, m), 8,17–8,05 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,55 (1H, s), 5,10 (1H, kvintett), 3,85–3,67 (2H, m), 3,50–3,36 (2H, m), 3,20 (1H, dd), 2,97 (1H, t), 2,75 (1H, t), 2,32 (3H, s), 2,29–2,10 (4H, m), 2,08–1,94 (2H, m), 1,82–1,68 (2H, m), 1,29 (3H, d).

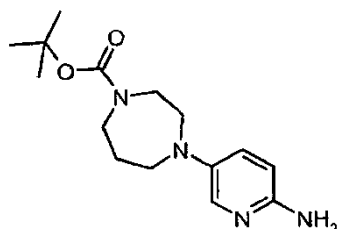
Referanseeksempel 106

7-syklopentyl-2-(5-[1,4]diazepan-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril

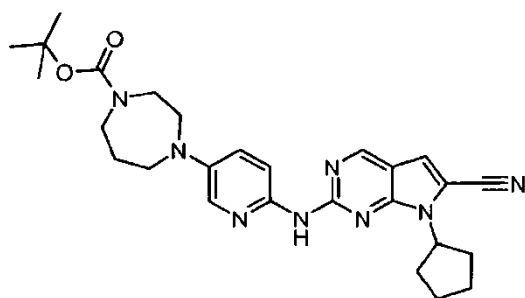




5 Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **Eksempel A** ga [1,4]diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (1,08 g, 5,40 mmol) i CH₃CN (20 ml) 4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (533 mg) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 2 % MeOH/diklormetan]. MS(ESI) *m/z* 323 (M+H)⁺



10 Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **Eksempel B** 4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (490 mg, 1,52 mmol) hydrogeneres over Pd-C på an H-cube (Thales) (i stedet for under en atmosfære av hydrogen) for å gi 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (544 mg, 98 %). MS(ESI) *m/z* 293 (M+H)⁺



15 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (95 mg, 0,385 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (124 mg, 0,424 mmol) 4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (96 mg) [etter SiO₂

20

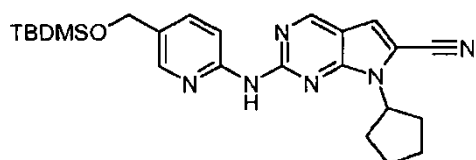
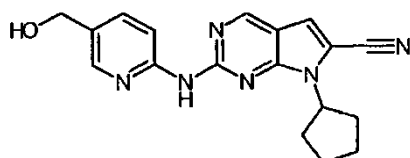
kromatografi, eluerende med en 1–3 % MeOH/diklormetan og etter triturering med en dietyleter]. Materialet anvendes direkte i det neste trinnet.

Ved å følge **generell fremgangsmåte A K248** ga **4-[6-(6-cyano-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-[1,4]diazepan-1-karboksytsyre tert-butylester 7-syklopentyl-2-(5-[1,4]diazepan-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (71 mg, 46 % over 2 trinn [etter rensing ved Strata-NH₂ kolonne, eluerende med en 1:1-blanding av MeOH/diklormetan, og etter triturering med dietyleter]. MS(ESI) m/z 403,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,01 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,95-7,80 (2H, m), 7,73-7,54 (2H, m), 5,14 (1H, kvintett), 3,75 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,34-3,26 (2H, m), 3,23-3,14 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,27-2,13 (4H, m), 2,13-1,93 (4H, m), 1,83-1,67 (2H, m).

Referanseeksempel 105

7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril (95 mg, 0,385 mmol) og 5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamin (101 mg, 0,424 mmol) (**eksempel C**) 114 mg av 2-[5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamino]-7-

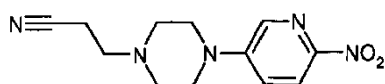
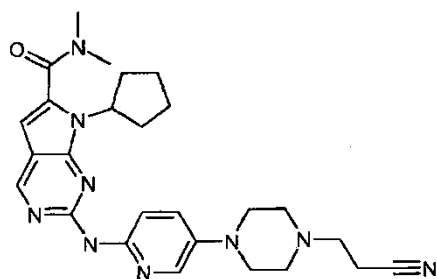
syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 1-2 % MeOH/diklormetan og etter triturering med dietyleter].

I en omrørt løsning av 2-[5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril i THF (2,0 ml) tilsettes HF•pyridin (0,080 ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 16 h før den fortynnes med etylacetat, ish-behandlet med mettet NaHCO₃-løsning, tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres. Triturering med dietyleter ga 7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbonitril, 68 mg, 53 % utbytte (over 2 trinn). MS(ESI) *m/z* 335,0 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,96 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,33-8,21 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 5,19 (1H, t), 5,10 (1H, kvintett), 4,49 (2H, d), 2,37-2,10 (4H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,85-1,67 (2H, m).

Referanseeksempel 9

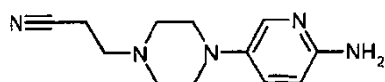
2- {5-[4-(2-cyano-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **Eksempel A**, (bortsett fra oppvarming ved 130 °C i 1 h i en CEM Discovery-mikrobølgeovn, i stedet for oppvarming ved reflux) ga 3-piperazin-1-yl-propionitril (510 mg, 3,63 mmol) 3-

[4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-propionitril som et hvitt krystallinsk faststoff (212 mg, 25 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % metanol/diklormetan og påfølgende rekrystallisering form etylacetat/bensineumeter (212 mg, 25 %). MS(ESI) m/z 262,1 (M+H)⁺

5



Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **Eksempel B** ga 3-[4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-propionitril (200 mg, 0,763 mmol) 3-[4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-propionitril (165 mg, 94 %) som anvendes i det neste trinnet uten ytterligere rensing. MS(ESI) m/z 232,1 (M+H)⁺

10

Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 3-[4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-propionitril (173 mg, 0,751 mmol) og 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 mg, 0,683 mmol) 2-{5-[4-(2-cyano-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (34 mg, 10 %) [etter rensing ved preparativ LCMS]. MS(ESI) m/z 488,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B). ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,82-4,72 (1H, m), 3,23 (4H, t), 3,17 (6H, s), 2,82-2,65 (8H, m), 2,62-2,48 (2H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,86-1,64 (2H, m).

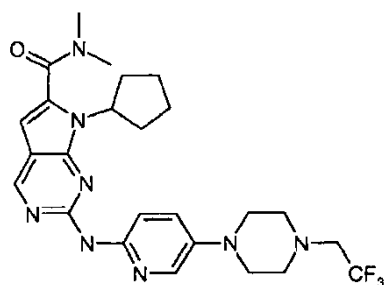
15

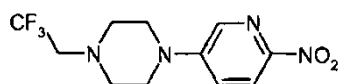
20

Referanseeksempel 25

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

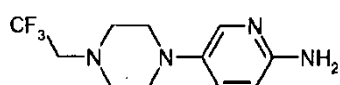
25





5 Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel A** (bortsett fra oppvarming ved 130 °C i 1 h i en CEM Discovery-mikrobølgeovn, i stedet for oppvarming ved reflux) ga 1-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin (1,31 g, 5,41 mmol) 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin (210 mg, 15 %) [etter rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 %MeOH/diklormetan].

MS(ESI) *m/z* 291,1 (M+H)⁺



10

Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel B** ga 6-nitro-pyridin-3-yl)-4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin (210 mg, 0,724 mmol) 5-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamin (158 mg, 84 %) som anvendes i det neste trinnet uten ytterligere rensing. MS(ESI) *m/z* 261,1 (M+H)⁺

15

Buchwald-fremgangsmåte B

En blanding av 5-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamin (158 mg, 0,607 mmol), 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (118 mg, 0,405 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,5 mg, 0,020 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) og natrium-tert-butoksid (70 mg, 0,728 mmol) i dioksan (3,5 ml) avgasses og oppvarmes til 100 °C i 1 h i en CEM Discover-mikrobølgeovn. Reaksjonsblandingen fordeles mellom diklormetan og mettet NaHCO₃-løsning. Det organiske sjiktet separeres og det vandige sjiktet ekstraheres med ytterligere diklormetan. De kombinerte organiske fasene ish-behandles med saltløsning, tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved anvendelse av silikagelkromatografi (0 til 10 % metanol/diklormetan) for å gi 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid, som renses ytterligere ved triturering med acetonitril (115 mg, 55 %). MS(ESI) *m/z* 517,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

20

25

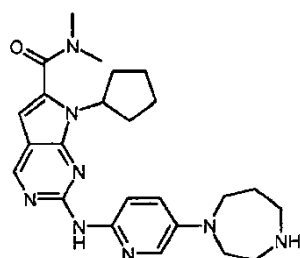
30

^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 4,81-4,72 (1H, m), 3,27-3,09 (12H, m), 2,89 (4H, t), 2,61-2,49 (2H, m), 2,16-2,01 (4H, m), 1,81-1,69 (2H, m).

Referanseeksempel 8

5

7-syklopentyl-2-(5-[1,4]diazepan-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin -6-karboksytsyredimetylamid.



10

Ved anvendelse av **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl- 7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid (0,13g, 0,444 mmol) 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl- 7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]- [1,4] diazepan-1-karboksytsyre-tert-butylester (66 mg, 27 %) [etter rensing ved SiO_2 kromatografi eluerende med 0–3 % MeOH i diklormetan]. MS(ESI) m/z 549,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

15

Ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** anvendes 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl- 7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-[1,4] diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butylester (66 mg, 0,12 mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-(5-[1,4]diazepan-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin -6-karboksytsyredimetylamid (35 mg, 65 %) som et gulaktig faststoff [etter rensing ved SCX-kolonnekromatografi eluerende med 15 % (NH_3 2 M i MeOH)/DCM]. MS(ESI) m/z 449,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (fremgangsmåte C).

20

25

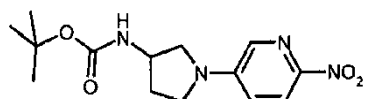
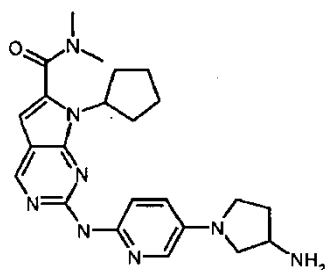
^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,69 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,76 (1H, kvintett), 3,63 (4H, t), 3,17 (7H, s), 3,09 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,61-2,45 (2H, m), 2,17-1,93 (7H, m), 1,80-1,63 (2H, m).

Referanseeksempel 13

30

Rac-2-[5-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid.

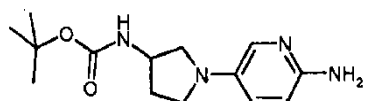
5



10

Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel A** ga pyrrolidin-3-yl-karbamidsyre *tert*-butylester (2,52 g, 13,5 mmol) [1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre *tert*-butylester som et gult faststoff (2,16 g, 57 %) [etter triturerering med EtOAc]

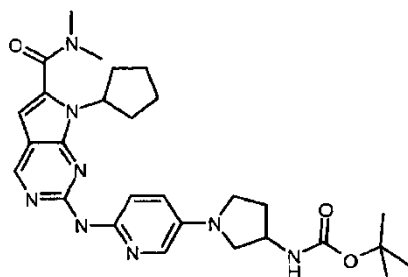
$[M+H]^+ = 309,2$.



15

20

Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **eksempel B** ga [1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre *tert*-butylester (2,16 g, 7,01 mmol) [1-(6-amino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre *tert*-butylester som et purpurfarget faststoff (1,12 g, 56 %). [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 2,5–7,5 % MeOH/diklormetan]. $[M+H]^+ = 279,2$.



Ved anvendelse av **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl- 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,13 g, 0,444 mmol) og [1-(6-amino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yl]-karbamidsyre *tert*-butylester (0,136 g, 0,488 mmol) {1-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-3-yl}-karbamidsyre *tert*-butylester (35 mg, 15 %) (følgende SiO₂-kromatografi, eluerende med 0–3 % MeOH/diklormetan).

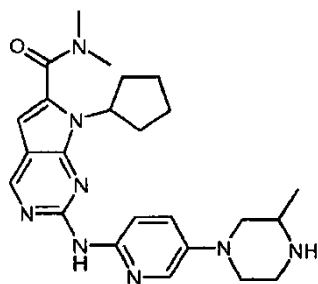
MS(ESI) *m/z* 535,3 (M+H)⁺

Ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** ga {1-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-3-yl}-karbamidsyre *tert*-butylester (35 mg, 0,0655 mmol) *rac*-2-[5-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et gult faststoff (11 mg, 39 %) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 5 % (2,0 M NH₃ i MeOH)/DCM]. MS(ESI) *m/z* 435,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte C).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,68 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,66 (1H, m), 3,76-3,65 (1H, m), 3,60-3,46 (2H, m), 3,17 (6H, s), 3,15-2,87 (2H, m), 2,62-2,44 (2H, m), 2,37-2,22 (1H, m), 2,17-1,98 (4H, m), 1,98-1,80 (1H, m), 1,80-1,63 (2H, m).

Referanseeksempel 19

7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.



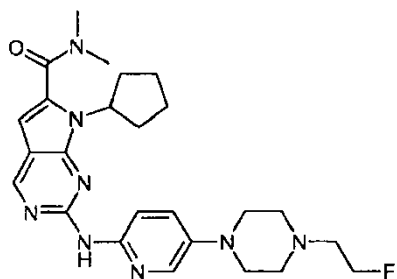
Ved anvendelse av **Buchwald-fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (0,142g, 0,485 mmol) og (+/-)-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (0,156 g, 0,533 mmol) 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (260 mg, 97 %) (følgende SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–3 % MeOH/diklormetan). MS(ESI) *m/z* 549,3 (M+H)⁺

Ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** ga 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (260 mg, 0,474 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin - 6-karboksylyredimetylamid som et beige faststoff (67 mg, 31 %) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 5 % (2,0 M NH₃ i metanol/diklormetan)]. MS(ESI) *m/z* 449,4 (M+H)⁺ (fremgangsmåte D).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,23 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,80-4,67 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,06 (6H, s), 3,02-2,90 (1H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 2,61-2,49 (2H, m), 2,49-2,27 (2H, m), 2,27-2,08 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d), 1,03 (3H, d).

Referanseeksempel 5

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-fluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



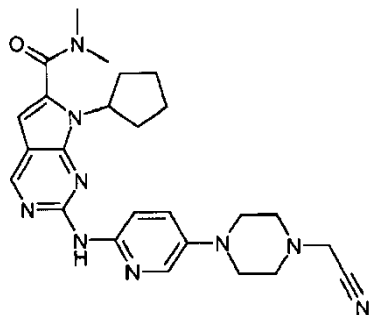
I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamidhydroklorid (150 mg, 0,318 mmol) og kaliumkarbonat (132 mg, 0,955 mmol) i acetonitril (3 ml) og DMF (2ml) tilsettes 1-brom-2-fluoretan (0,035 ml, 0,478 mmol) og reaksjonsblandingen oppvarmes til 80 °C i 24 h i et forseglet reaksjonsglass. Etter avkjøling, reaksjonsblandingen fordeles mellom diklormetan og vann. Det organiske sjiktet separeres og det vandige sjiktet ekstraheres ytterligere med diklormetan. De kombinerte organiske fasene ish-behandles med saltløsning, tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved anvendelse av silikagelkromatografi (0 til 10 % metanol/diklormetan) for å gi 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-fluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (84 mg, 55 %) som et offwhite faststoff.

MS(ESI) *m/z* 481,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,23 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,64 (1H, t), 4,53 (1H, t), 3,14 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,72 (1H, t), 2,68-2,60 (5H, m), 2,49-2,37 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d).

Referanseeksempel 84

2-[5-(4-cyanometyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

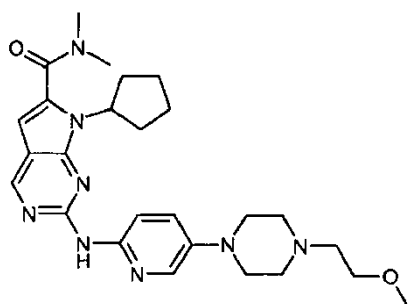


Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 5 ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamidhydroklorid (150 mg, 0,318 mmol) 2-[5-(4-cyanometyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som et offwhite faststoff (99 mg, 66 %). MS(ESI) m/z 474,4 ($M+H$)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,25 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,04-7,97 (1H, d), 7,48-7,41 (1H, dd), 6,59 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,18 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,66 (5H, t), 2,43 (1H, d), 1,99 (4H, s), 1,70-1,61 (2H, m).

Referanseeksempel 14

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-metoksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



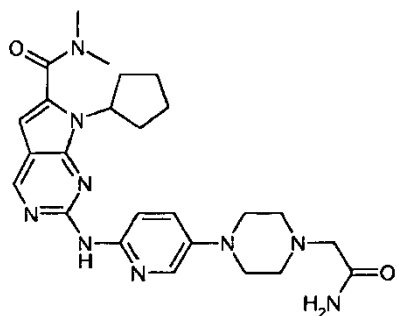
Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 5 ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamidhydroklorid (150 mg, 0,318 mmol) 7-syklopentyl-2-

{5-[4-(2-metoksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et offwhite faststoff (46 mg, 29 %). MS(ESI) m/z 493,5 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,78-4,69 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,18-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,65-2,52 (6H, m), 2,47-2,35 (2H, m), 1,98 (4H, s), 1,71-1,58 (2H, m).

Referanseeksempel 10

10 2-[5-(4-karbamoylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



15

Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 5 ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamidhydroklorid (100 mg, 0,212 mmol) 2-[5-(4-karbamoylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (66 mg, 63 %) som et offwhite faststoff [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 0 til 10 % (2M NH₃ i metanol/diklormetan). MS(ESI) m/z 492,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

20

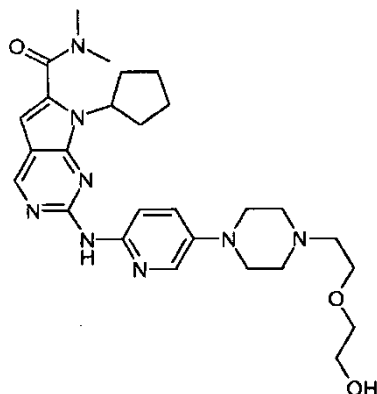
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,25-7,17 (1H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,59 (1H, s), 4,77-4,70 (1H, m), 3,17 (4H, t), 3,06 (6H, s), 2,94 (2H, s), 2,61 (4H, t), 2,44 (2H, s), 1,98 (4H, s), 1,65 (2H, d).

25

Referanseeksempel 33

7-syklopentyl-2-(5-{4-[2-(2-hydroksy-etoksy)-etyl]-piperazin-1-yl}-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

5

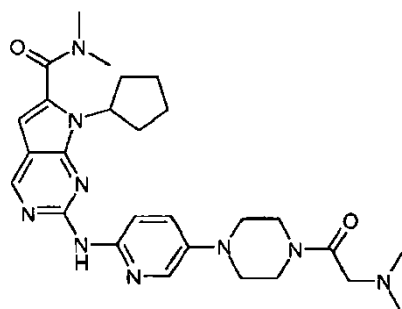


I en omrørt løsning av tert-butyldimetylklorsilan (50 vekt-% løsning i toluen, 8,38 ml, 24,08 mmol) og imidazol (1,78 g, 26,09 mmol) i DMF (10 ml) ved 0 °C tilsettes 2-(2-kloretoksy)etanol (2,13 ml, 20,07 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 1 h ved 0 °C før oppvarming til romtemperatur og omrøring i ytterligere 17 h. Reaksjonsblandingen fordeles mellom dietyleter og saltløsning. De kombinerte organiske fasene er then tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres under redusert trykk for å gi produkt (76 mg, 0,318 mmol) som anvendes direkte uten ytterligere rensing.

Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 5 ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamidhydroklorid (100 mg, 0,212 mmol) 7-syklopentyl-2-(5-{4-[2-(2-hydroksy-etoksy)-etyl]-piperazin-1-yl}-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et offwhite faststoff (13 mg, 12 %). MS(ESI) *m/z* 523,5 (M+H)⁺ (fremgangsmåte D). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,22 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 4,61 (1H, t), 3,57 (2H, t), 3,50 (2H, q), 3,44 (2H, t), 3,15-3,09 (4H, m), 3,06 (6H, s), 2,60 (4H, t), 2,54 (2H, t), 2,48-2,37 (2H, m), 2,05-1,91 (4H, m), 1,71-1,59 (2H, m).

Referanseeksempel 88

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-dimetylamino-acetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



5

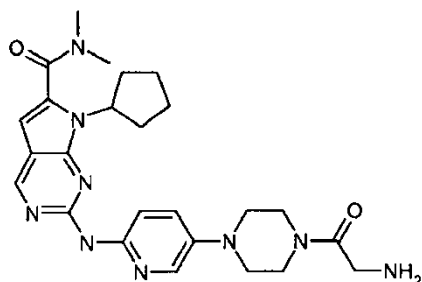
I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamidhydroklorid (80 mg, 0,170 mmol), N,N-dimetylglycin (18 mg, 0,170 mmol) og diisopropyletylamin (0,089 ml, 0,509 mmol) i DMF (1ml) tilsettes TBTU (55 mg, 0,170 mmol) og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Metanol (0,5 ml) tilsettes og reaksjonsblandingen renses ved silikagelkromatografi (gradient på 0-10 % 2M NH₃ i metanol/diklormetan) for å gi 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-dimetylamino-acetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid, som er ytterligere renses ved triturering med acetonitril, som et offwhite faststoff (69 mg, 78 %). MS(ESI) *m/z* 520,4 (M+H)⁺ (fremgangsmåte D).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,75 (1H, s), 8,28-8,21 (1H, m), 8,01 (1H, d), 7,61-7,55 (1H, m), 6,65 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 4,22 (2H, s), 3,84 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,28-3,21 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,92 (6H, s), 2,60-2,50 (2H, m), 2,16-2,02 (4H, m), 1,80-1,70 (2H, m).

Referanseeksempel 12

2-{5-[4-(2-amino-acetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

25



Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 88, 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamidhydroklorid (150 mg, 0,318 mmol), N-BOC-glycin (56 mg, 0,318 mmol) ga et ubearbeidet produkt som renses ved SiO₂-kromatografi, eluerende med 0-7 % metanol/diklormetan for å gi (2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-2-okso-etyl)-karbamidsyre *tert*-butylester som anvendes direkte i det neste trinnet.

Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga (2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-2-okso-etyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester 2-{5-[4-(2-aminoacetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et blekgult faststoff (96 mg, 61 %) [etter rensing ved SiO₂ kromatografi eluerende med 0-10 % (2M NH₃ i metanol/diklormetan)]. MS(ESI) *m/z* 492,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,73 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 6,64 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,88-3,78 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,28-3,19 (4H, m), 3,17 (6H, s), 2,55 (2H, d), 2,09 (4H, m), 1,82-1,69 (2H, m).

Benzylliske aminanaloger

Generell fremgangsmåte B (Na(OAc)₃BH reduktiv aminering)

7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (1 mol. ekv.), amin (1,1 mol ekv.) oppløses i diklormetan (~ 30 vol.) og omrøres inntil løsningen er klar (i tilfeller hvor aminet utvinnes fra et hydrokloridsalt, tilsettes 1 mol. ekv. Et₃N). Hvis det er nødvendig

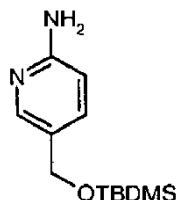
tilsettes MeOH og/eller 1 dråpe eddiksyre tilsettes for å underlette oppløsning og imindannelse. Na(OAc)₃BH (1,5 - 2 mol. ekv.) tilsettes deretter i blandingen og omrøring fortsettes ved rt i ytterligere 16 h. Reaksjonen stanses med vandig NaHCO₃-løsning og produktet ekstraheres med diklormetan, etylacetat eller CHCl₃/i-PrOH (2:1). De kombinerte organiske fraksjonene tørkes (Na₂SO₄ eller MgSO₄) filtreres og løsningsmidlet avdampes. Det ubearbeidede produktet renses ved SiO₂ kromatografi.

Generell fremgangsmåte C (NaCNBH₃ eller NaBH₄ reduktiv aminering)

7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (1 mol. ekv.) og amin (1–2 mol. ekv.) oppløses i enten dikloretan/THF (3:1) eller MeOH/diklormetanblandinger (40 vols.). Blandingen omrøres ved 20–40 °C i 16 timer, avkjøles deretter til 0 °C, NaCNBH₃ eller NaBH₄ (1,5 - 2 mol. ekv.) tilsettes deretter og blandingen omrøres ved rt i 5 h. Hvis det er nødvendig, tilsettes ytterligere MeOH og/eller eddiksyre tilsettes for å underlette reaksjonsfremdriften. Blandingen stanses deretter med vandig NaHCO₃-løsning (10 ml) og produktet ekstraheres med enten dietyleter, diklormetan eller CHCl₃/iPrOH (1:1). De kombinerte organiske fasene tørkes (MgSO₄), filtreres og løsningsmidlet avdampes. Det ubearbeidede produktet renses ved SiO₂ kromatografi.

Eksempel C

5-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamin



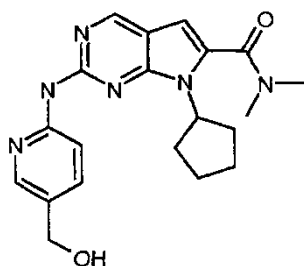
I en løsning av (6-klor-3-pyridinyl) metanol (12,5 g, 87 mmol) og imidazol (7,2 g, 105 mmol) i THF (120 ml) tilsettes en løsning av TBDMSCl (15,8 g, 105 mmol) i THF (60 ml). Blandingen omrøres ved rt i 5 h og konsentreres deretter *in vacuo* til 1/4 av det opprinnelige volumet. Slurryen fordeles deretter mellom

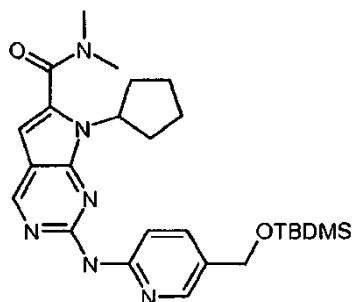
vann (60 ml) og EtOAc (60 ml). Det organiske sjiktet ish-behandles en gang med vann, en gang med en 5 % KH_2PO_4 løsning, en gang med mettet NaHCO_3 og endelig en gang med saltløsning. Det tørkes deretter (MgSO_4), filtreres og løsningsmidlet avdampes *in vacuo*. 5-(*tert*-butyldimetylsilanyloksymetyl)-2-klor pyridin oppnås som en fargeløs væske (22,4 g, 83 %). MS(ESI) m/z 258,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5- (*tert*-butyl dimetyl silanyloksymetyl)-2-klor pyridin (5,58 g, 21,6 mmol), BINAP (0,4 g, 0,64 mmol) og benzofenonimin (4,7 g, 25,9 mmol) oppløses i toluen (50 ml) og løsningen avgasses med nitrogen. Natrium-*t*-butoksid (2,91 g, 30,3 mmol) og $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 g, 0,22 mmol) tilsettes og løsningen avgasses en gang til. Blandingen oppvarmes ved 80 °C i 6 h og tillates deretter å avkjøles til rt. Blandingen fortynnes 4-fold med Et_2O og deretter løsningen filtreres. Inndamping av løsemiddel *in vacuo* ga råmaterialet benzhydryliden-[5-(*tert*-butyldimetylsilanyloksymetyl)-pyridin-2-yl]-amin. Dette produktet løses i MeOH (50 ml) og hydroksylamin (2,85 ml en 50 % aq. løsning, 46,5 mmol) og løsningen omrøres ved rt i 16 h. Blandingen konsentreres *in vacuo* og deretter løses resten i Et_2O (50 ml) og filtreres. Filtratet ish-behandles med saltløsning, tørkes (MgSO_4) og deretter avdampes løsningsmidlet *in vacuo*. Ubearbeidet rød olje renses ved SiO_2 kromatografi (gradient bensineter: EtOAc=8:1 til 100 % EtOAc) for å gi en oransje olje som krystalliseres når den tritureres med heksan. Løsningsmidlet er fjernes til slutt *in vacuo* for å gi 5-(*tert*-butyl dimetylsilanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamin som et oransje faststoff (2,9 g, 56,1 %). MS(ESI) m/z 239,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Referanseeksempel 108

7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid





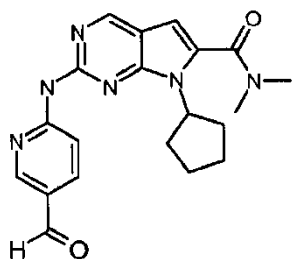
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 5-(*tert*-butyl dimetyl silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamin (0,980 g, 4,098 mmol) og 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid ga 2-[5-(*tert*-butyl dimetyl- silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo [2,3-*d*] pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (1,136 g, 84 %) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 0-5 % MeOH/diklormetan). MS(ESI) *m/z* 495,3 (M+H)⁺

2-[5-(*tert*-butyl dimetyl silanyloksymetyl)-pyridin-2-ylamino] -7-syklopentyl-7H-pyrrolo [2,3d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,1 g, 0,202 mmol) løses i tørt THF (1ml). TBAF (1M løsning i THF) (0,303 ml, 0,303 mmol) tilsettes dråpevis, deretter omrøres blandingen i 16 h ved rt. Løsningsmidlet avdampes deretter, og det ubearbejdede produktet renses ved SiO₂ kromatografi (eluerende med 0-10 % MeOH/diklormetan) for å gi 7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (60 mg, 78 %). MS(ESI) m/z 381,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,81-4,75 (1H, m), 4,62 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,65-2,53 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,84-1,72 (2H, m).

Referanseeksempel 107

7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid.



MnO₂-fremgangsmåte

7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (4,49 g, 11,8 mmol) løses i diklormetan (175 ml) og metanol (75 ml). Aktivert MnO₂ 85 % (51,1 g, 503 mmol) tilsettes i 4 porsjoner over en periode på 48 h med kontinuerlig omrøring. Etter ytterligere 16 timer filtreres blandingen. Filtratet oppvarmes til 38 °C og mer MnO₂ (24 g, 236 mmol) tilsettes som 2 batcher i løpet av 5 timer. Etter omrøring i ytterligere 12 timer avkjøles blandingen og filtreres. Konsentrasjon *in vacuo* ga et faststoff som tritureres med MeOH (10 ml) for å gi 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (3,8 g, 85 %). MS(ESI) *m/z* 379,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10,47 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,82 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 6,69 (1H, s), 4,83-4,73 (1H, m), 3,06 (6H, s), 2,48-2,38 (2H, m), 2,02 (4H, s), 1,68 (2H, d).

Dess-Martin-periodinan-fremgangsmåte

En suspensjon av Dess-Martin-periodinan (0,435 g, 1,06 mmol) i diklormetan (5 ml) og *tert*-BuOH (0,1 ml) omrøres ved rt. i 15 minutter. Til denne blandingen tilsettes en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-hydroksymetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (0,3 g, 0,79 mmol) i diklormetan:THF (5 ml:7 ml) i løpet av 5 minutter. Reaksjonen omrøres ved rt. i 1 h etter hvilket eter (50 ml) og NaOH 1M (25 ml) settes til. Blanding omrøres kraftig i 10 minutter og deretter fasene separeres. Det vandige sjiktet tilbake-ekstraheres med eter (25 ml). De kombinerte organiske fraksjonene ish-behandles med vann, saltløsning, tørkes (MgSO₄) filtreres og løsningsmidlet avdampes for å gi 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin -6-karboksylsyredimetylamid som et hvitt faststoff (0,244 g, 82 %).

Referanseeksempel 75

7-syklopentyl-2-[5-((3S,5R)-3,5-dimetyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

5 Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (150 mg, 0,396 mmol) og *tert*-butyl (2R, 6S)-2,6-dimetyl-piperazin-1-karboksylysyredimetylamid (93 mg, 0,436 mmol) (2S,6R)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2,6-dimetyl-piperazin-1-karboksylysyredimetylamid *tert*-butylester (170 mg, 74 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % MeOH)/diklormetan]. MS(ESI) *m/z* 577,3 (M+H)⁺

15 Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga (2S,6R)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2,6-dimetyl-piperazin-1-karboksylysyredimetylamid *tert*-butylester (170 mg, 0,295 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-((3S,5R)-3,5-dimetyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (128 mg, 91 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/DCM]. MS(ESI) *m/z* 477.3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

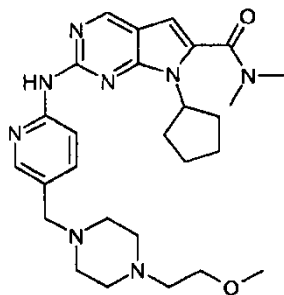
20 ¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 4,83-4,75 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,30-3,21 (2H, m), 3,18 (6H, s), 3,01 (2H, d), 2,65-2,52 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,98 (2H, t), 1,84-1,71 (2H, m), 1,24 (6H, d).

Referanseeksempel 77

25

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-metoksy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

65

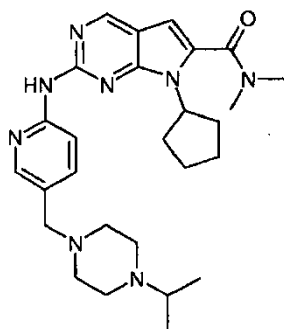


Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,264 mmol) og 1-(2-metoksyetyl)piperazin (42 mg, 0,291 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-metoksy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 71 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan]. MS(ESI) *m/z* 507,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,74 (1H, m), 3,61-3,47 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,18 (6H, s), 2,81-2,41 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

Referanseeksempel 62

7-syklopentyl-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



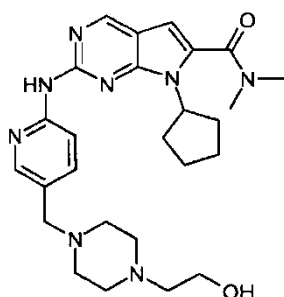
Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (150 mg, 0,396 mmol) og N-isopropoylpiperazin (56 mg, 0,436 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-

(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (103 mg, 53 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan]. MS(ESI) *m/z* 491,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84–4,77 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,33–3,28 (1H, m), 3,18 (6H, s), 2,78–2,49 (10H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d), 1,11 (6H, d).

Referanseeksempel 85

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



15

Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (150 mg, 0,396 mmol) og N-(2-hydroksyetyl)piperazin (57 mg, 0,436 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et offwhite faststoff (78 mg, 40 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/DCM]. MS(ESI) *m/z* 493,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

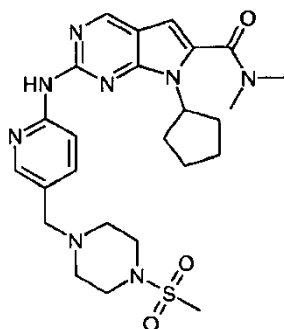
20

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83–4,74 (1H, m), 3,69 (2H, t), 3,55 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,73–2,47 (12H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

25

Referanseeksempel 34

7-syklopentyl-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

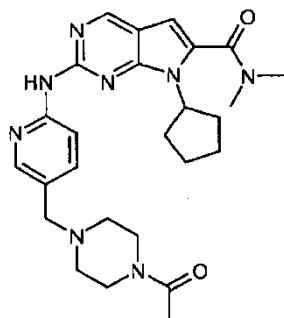


- 5 Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (150 mg, 0,396 mmol) og 1-metansulfonyl-piperazin (72 mg, 0,436 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som et offwhite faststoff (97 mg, 46 %)
- 10 [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/DCM].
MS(ESI) m/z 527,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).
¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,80-4,75 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,30-3,25 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,86 (3H, s), 2,66-2,54 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,83-1,72 (2H, m).

15 **Referanseeksempel 61**

2-[5-(4-acetyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

20

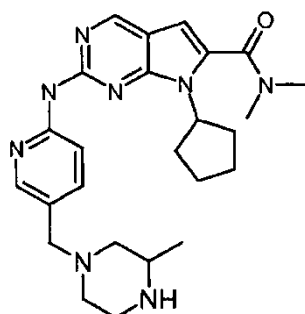


Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 mg, 0,528 mmol) og 1-acetylpiperazin (75 mg, 0,581 mmol) 2-[5-(4-acetyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et offwhite faststoff (96 mg, 37 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan]. MS(ESI) m/z 491,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,84-4,74 (1H, m), 3,63 (2H, t), 3,57 (4H, d), 3,18 (6H, s), 2,65-2,44 (6H, m), 2,19-2,03 (7H, m), 1,78 (2H, d).

Referanseeksempel 54

7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte C** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,298 g, 0,788 mmol) og 2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (0,316 g, 1,58 mmol) 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butyl-ester en gulaktig olje (0,341 g, 77 %) [etter rensing ved SiO₂-kromatografi eluerende med 2–6 % MeOH/DCM].

MS (ESI) m/z 563,3 (M+H)⁺

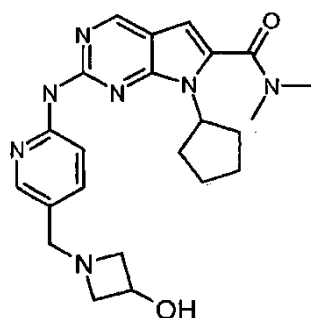
Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl- 7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2-

metyl-piperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,341 g, 0,606 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid som et hvitt faststoff (70 mg, 25 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan). MS(ESI) *m/z* 463,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,82-4,73 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,04-2,94 (1H, m), 2,94-2,76 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,85-1,73 (3H, m), 1,08 (3H, d).

Referanseeksempel 10A

7- syklopentyl-2- [5-(3-hydroksy-azetidin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid



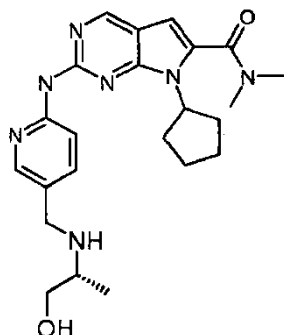
Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid og 3-hydroksy-azetidiniumklorid (73 mg, 0,667 mmol) 7- syklopentyl-2- [5-(3-hydroksy-azetidin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino] -7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid som et lys gult faststoff (0,131 g, 47 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–5 % (2M NH₃ i MeOH)/DCM). MS(ESI) *m/z* 436,2 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

Referanseeksempel 66

7-syklopentyl-2-{5-[((R)-2-hydroksy-1-metyl-etylamino)-metyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.

5

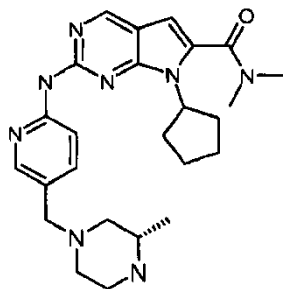


Ved å følge **generell fremgangsmåte C** 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 0,132 mmol) og (R)-2-amino propan-1-ol (20 mg, 0,264 mmol) ga 7-syklopentyl-2-{5-[[((R)-2-hydroksy-1-metyl-etylamino)-metyl]-pyridin-2-yl-amino-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et hvitt faststoff (36 mg, 62 %). MS(ESI) m/z 438,3 ($M+H$)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, CDC13): 8,75 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,77 (1H, m), 3,90 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,18 (6H, s), 2,98-2,88 (1H, m), 2,67-2,53 (2H, m), 2,10 (4H, d), 1,75 (2H, d), 1,16 (3H, d).

Referanseeksempel 55

7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.



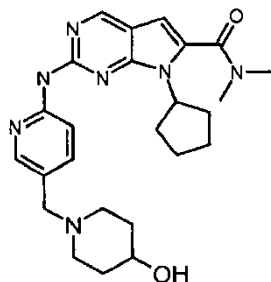
Ved å følge **generell fremgangsmåte C** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (3,8 g, 10,05 mmol) og (S)-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert-butyl*-ester (5,03 g, 25,13 mmol) (S)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert-butylester* som et hvitt faststoff (2,45 g, 45 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 50 % EtOAc/bensineumeter). MS(ESI) *m/z* 563,3 (M+H)⁺

Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga (S)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert-butylester* (2,45 g, 4,35 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (1,3 g, 65 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 5 % (NH₃ 2,0M i MeOH)/diklormetan). MS(ESI) *m/z* 463,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 3,03-2,92 (1H, m), 2,92-2,77 (4H, m), 2,67-2,51 (2H, m), 2,20-2,01 (5H, m), 1,86-1,70 (3H, m), 1,07 (3H, d).

Referanseeksempel 76

7-syklopentyl-2-[5-(4-hydroksey-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.

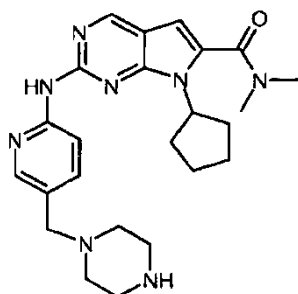


Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,2 g, 0,529 mmol) og piperidin-4-ol (56 mg, 0,556 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-hydroksy-piperidin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid oppnås som et hvitt faststoff (25 mg, 10 %) [etter rensing ved preparativ LCMS og ytterligere rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–7 % (2N NH₃ i MeOH/EtOAc). MS(ESI) *m/z* 464,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,77 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83–4,72 (1H, m), 3,72–3,60 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,83 (2H, d), 2,67–2,50 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,11 (4H, d), 1,89 (2H, d), 1,77 (2H, d), 1,69–1,51 (2H, m).

Referanseeksempel 42

7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-ylmetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.



Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,35 g,

0,926 mmol) og piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (0,19 g, 1,02 mmol) 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester som et hvitt faststoff (0,333 g, 60 %). Materialet anvendes direkte i det neste trinnet.

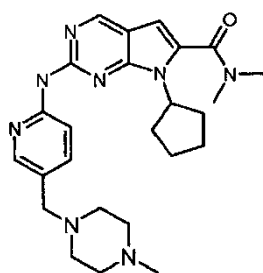
5 MS(ESI) m/z 549,3 ($M+H$)⁺

Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (0,333 g, 0,607 mmol) 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-ylmetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som et hvitt pulver (135 mg, 50 %) [etter behandling med DOWEX 550A og ytterligere rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 0-12 % (2N NH₃ i MeOH/diklormetan). MS(ESI) m/z 449,4 ($M+H$)⁺ (fremgangsmåte D).

15 ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,88 (4H, t), 2,79-2,35 (6H, m), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Referanseeksempel 43

20 **7-syklopentyl-2-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid.**



25 Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (0,2 g, 0,529 mmol) og N-metylpiperazin (58 mg, 0,582 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-

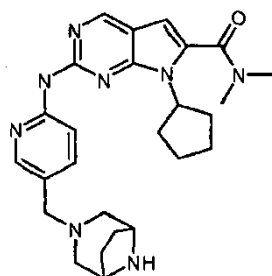
30 karboksylsyredimetylamid som et offwhite faststoff (0,144 g, 60 %) [etter

ytterligere rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 2–5 % (2N NH₃ i MeOH/diklormetan]. MS(ESI) m/z 463,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83–4,72 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,98–2,35 (10H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (4H, d), 1,78 (2H, d).

Referanseeksempel 73

7-syklopentyl-2-[5-(3,8-diaza-bisyklo[3,2,1]okt-3-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid.



Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 7-syklopentyl-2-(5-formyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (0,153g, 0,405 mmol) og 3,8-diaza-bisyklo[3,2,1]oktan-8-karboksylysyre *tert*-butylester (95 mg, 0,445 mmol) 3-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-3,8-diaza-bisyklo[3,2,1]oktan-8-karboksylysyre-*tert*-butylester som et offwhite faststoff (0,186 g, 80 %) [etter rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–5 % MeOH/EtOAc]. MS(ESI) m/z 575,3 (M+H)⁺

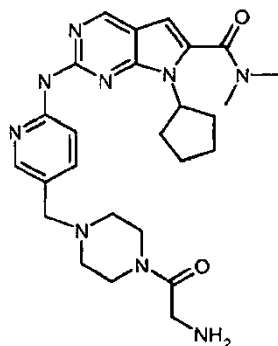
Ved å følge **generell fremgangsmåte A** 3-[6- (7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-3,8-diaza-bisyklo[3,2,1]oktan-8-karboksylysyre *tert*-butylester (0,186 g, 0,324 mmol) ga 7-syklopentyl-2-[5-(3,8-diaza-bisyklo[3,2,1]okt-3-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et hvitt faststoff (0,105 g, 68 %) [etter rensing ved SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–5 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan]. MS(ESI) m/z 475,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B).

^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,77 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,18 (6H, s), 2,68 (2H, dd), 2,64-2,50 (2H, m), 2,29 (2H, d), 2,23-2,01 (4H, m), 2,01-1,85 (2H, m), 1,77 (4H, d).

5 Referanseeksempel 65

2-{5-[4-(2-amino-acetyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid.

10



Ved gjentakelse av fremgangsmåter skissert i eksempel 12 ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-ylmetyl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (0,108 g, 0,241 mmol) og *tert*-butoksykarbonylamino-eddiksyre (42 mg, 0,241 mmol) 2-{5-[4-(2-amino-acetyl)-piperazin-1-ylmetyl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid som et hvitt faststoff (87 mg, 69 %). MS(ESI) m/z 506,3 ($M+H$)⁺ (fremgangsmåte B).

15

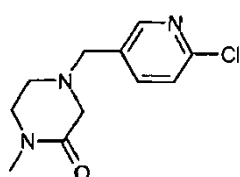
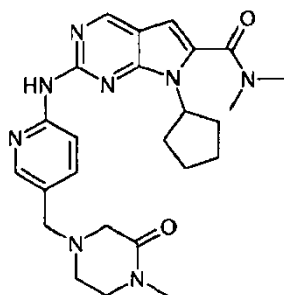
20

^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,72 (1H, m), 3,71-3,62 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,54-3,39 (4H, m), 3,18 (6H, s), 2,67-2,55 (2H, m), 2,55-2,41 (4H, m), 2,20-2,03 (4H, m), 1,86-1,68 (2H, m).

Referanseeksempel 60

25

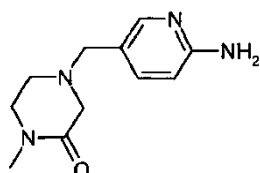
7-syklopentyl-2-[5-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



5

Ved å følge **generell fremgangsmåte B** ga 6-klor-pyridin-3-karbaldehyd (500 mg, 3,532 mmol) og 1-metylpiperazin-2-on hydroklorid (559 mg, 3,709 mmol) 4-(6-klor-pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-piperazin-2-on (712 mg, 84 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % MeOH/diklormetan]. MS(ESI) *m/z* 240,1 (M+H)⁺

10



Ved gjentakelse av fremgangsmåter skissert i eksempel C trinn 2 (bortsett fra at benzhydryliden-mellomprodukt ekstraheres ved anvendelse av EtOAc) ga 4-(6-klor-pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-piperazin-2-on (712 mg, 2,970 mmol) 4-(6-amino-pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-piperazin-2-on (31 mg, 28 %) [etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan]. MS (ESI) *m/z* 221,3 (M+H)⁺

15

20

Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, gir 4-(6-amino-pyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-piperazin-2-on (30 mg, 0,136 mmol) og 2-klor-7-syklopentyl-7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (33 mg, 0,113 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-metyl-3-okso-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (11 mg, 21 %) [etter SiO₂ kromatografi eluerende med 1–10 % (2M NH₃ i MeOH)/DCM]

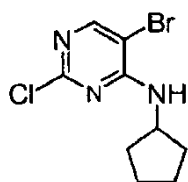
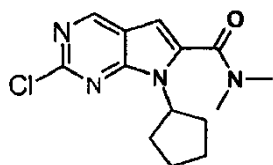
5 MS(ESI) m/z 477,3 (M+H)⁺ (fremgangsmåte B)

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 6,65 (1H, s), 4,83-4,76 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,40 (2H, t), 3,19-3,15 (8H, m), 2,97 (3H, s), 2,78 (2H, t), 2,64-2,53 (2H, m), 2,11 (4H, d), 1,77 (2H, d).

10 **Dimetylert amidserie**

Generell fremgangsmåte F

15 **2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**

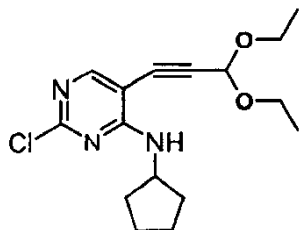


20

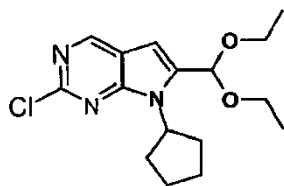
I et stort, forseglet rør tilsettes 5-brom-2,4-diklorpyrimidin (3 g, 13,2 mmol) i 100 ml EtOH. Deretter tilsettes syklopentylamin (1,95 ml, 19,75 mmol) og N,N'-diisopropyletylamin (3,36 ml, 19,8 mmol) i løsningen ved rt. Løsningen omrøres deretter ved rt natten over. Løsemiddel avdampes og råmaterialet renses ved anvendelse av silikagelkromatografi (15 % etylacetat/85 %heksan) for å gi (5-

25

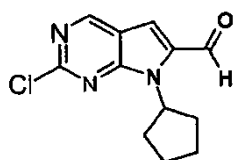
brom-2-klor-pyrimidin-4-yl)-syklopentyl-amin som et hvitt faststoff (3,25 g, 89 %). MS(ESI) m/z 278,4 (M+H)⁺



- 5 En blanding av (5-brom-2-klor-pyrimidin-4-yl)-syklopentylamin (1 g, 3,6 mmol), propiolaldehyddietylacetal (550 mg, 4,3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (252 mg, 0,36 mmol), CuI (70 mg, 0,36 mmol), 20 ml Et₃N og 5 ml DMF avgasses og oppvarmes til 100 °C. Etter 13 h fjernes løsemiddel og kolonne kjøres ved anvendelse av 5 % etylacetat i heptan til 10 % etylacetat i heptan. Produkt konsentreres for å gi [2-klor-5-(3,3-dietoksy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-syklopentylamin (500 mg, 43 %). MS(ESI) m/z 324,5 (M+H)⁺



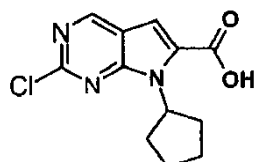
- 15 En blanding av [2-klor-5-(3,3-dietoksy-prop-1-ynyl)-pyrimidin-4-yl]-syklopentylamin (5,21 g, 16 mmol) i THF tilsettes 1M tetra-n-butylammoniumfluorid i THF (TBAF) (97 ml, 97 mmol) og oppvarmes til 65 °C i 2 time. Løsemiddel fjernes og kolonne kjøres ved anvendelse av heptan/etylacetat fra 5 % til 15 % for å gi 2-klor-7-syklopentyl-6-dietoksymetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4,26 g, 82 %). MS(ESI) m/z 324,5 (M+H)⁺



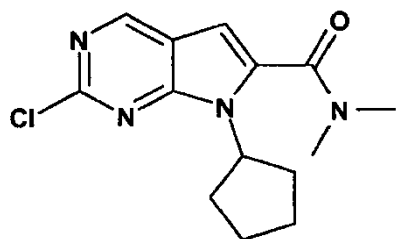
20

En blanding av 2-klor-7-syklopentyl-6-dietoksymetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4,26 g, 13 mmol) i dioksan tilsettes konsentrert HCl. Etter at reaksjon er fullført

innen 10 min, tilsettes vann og ekstraheres deretter med etylacetat. Løsemiddel fjernes for å gi et brunfarget ubearbeidet produkt. Kolonne kjøres ved anvendelse av heptan/etylacetat (6:4) for å gi 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbaldehyd (2,69 g, 82 %). MS(ESI) m/z 350,4 (M+H)⁺



En blanding av 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karbaldehyd (2,69 g, 11 mmol) i DMF tilsettes okson (7,2 g, 12 mmol) og omrøres i 6 h. Etter at reaksjonen er fullført, tilsettes vann og et gult faststoff utfelles for å gi 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyre (2,69 g, 85 %). MS(ESI) m/z 266,4 (M+H)⁺

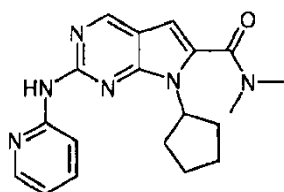


2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyre (1,07 g, 4,03 mmol), HBTU (1,53 g, 4,03 mmol) og diisopropyletylamin (2 ml, 12,1 mmol) løses i dimetylformamid (20 ml). 2 M løsning av dimetylamin i etanol (2,4 ml, 4,8 mmol) tilsettes og blandingen omrøres i 30 minutter for å oppnå omdannelse. Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat og vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, vann, deretter saltløsning. Den organiske fasen tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres. Rensing ved kromatografi på silikagel(etylacetat:heptan) tilveiebringer 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (927mg, 79 % utbytte) MS(ESI) m/z 293,1 (M+H)⁺

Referanseeksempel 1

7-syklopentyl-2-(pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid

5



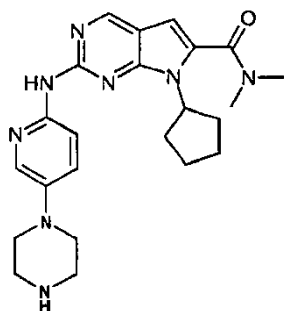
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (100 mg, 0,34 mmol) og pyridin-2-ylamin (64 mg, 0,68 mmol) 7-syklopentyl-2-(pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (350 mg, 84 %).

MS(ESI) m/z 351,1 ($M+H$)⁺

Eksempel 74

15

7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid



20

Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, deretter **generell fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (300 mg, 1,02 mmol) og 5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin (314 mg, 1,13 mmol) 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-

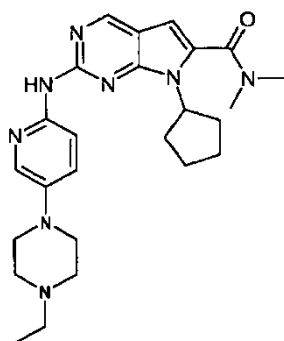
ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (142 mg, 36 %). MS(ESI) m/z 435,3 (M+H)⁺

Alkylerte analoger

5 Generell fremgangsmåte D:

Referanseeksempel 78

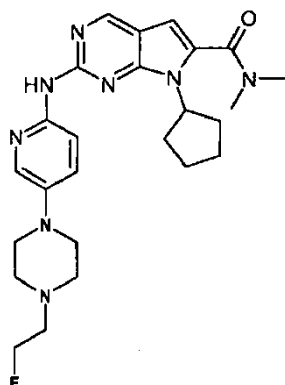
10 7-syklopentyl-2-[5-(4-etyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



15 I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) i 20 ml THF tilsettes kaliumkarbonat (100 mg, 0,689 mmol) og deretter brometan (75 mg, 0,687 mmol). Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 70 °C i 18 h. Etter SiO₂-kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan] ga 7-syklopentyl-2-[5-(4-etyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (67 mg, 63 %). MS(ESI) m/z 463,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 86

25 **7-syklopentyl-2- {5-[4-(2-fluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**



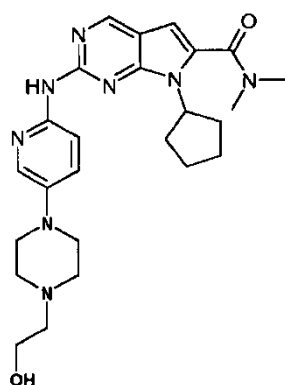
- 5 Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) og 1-brom-2-fluoretan (88 mg, 0,687 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-fluor-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (51 mg, 80 %).

10 MS(ESI) m/z 481,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 26

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

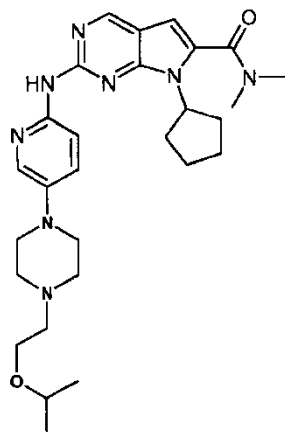
15



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (34 mg, 0,072 mmol) og 2-brom etanol (9 mg, 0,216 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (12 mg, 32 %). MS(ESI) m/z 479,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 95

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-isopropoksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

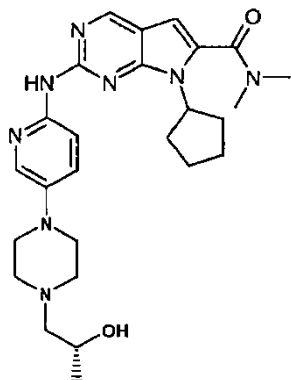


Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) og 2-(2-brometoksy)propan (200 mg, 0,252 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-isopropoksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (103 mg, 86 %). MS(ESI) m/z 521,3 (M+H)⁺

Generell fremgangsmåte E

Referanseeksempel 57

7-syklopentyl-2-{5-[4-((R)-2-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



5

I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (55 mg, 0,123 mmol) og (R)-2-metyl-oksiran (250 mg, 4,3 mmol) i oppvarmes 5 ml etanol ved 70 °C i 18 h. Følgende SiO₂ kromatografi, eluerende med 0–10 % (2M NH₃ i MeOH)/diklormetan] ga 7-syklopentyl-2-{5-[4-((R)-2-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (10 mg, 16 %). MS(ESI) *m/z* 493,3 (M+H)⁺

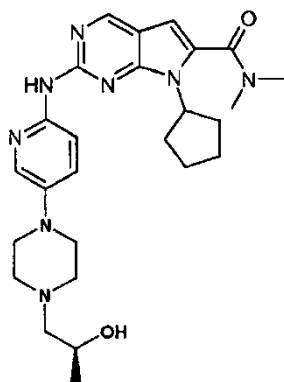
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,70 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,96 (1 H, s), 7,80 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,45 (1H, s), 5,32 (1H, s), 4,86-4,77 (1H, s), 3,85 (2H, t), 3,44 (2H, t), 3,18 (6H, s), 2,98 (3H, s), 2,62-2,59 (2H, m), 2,11-2,02 (3H,m); 1,74-1,63 (3H, m).

Referanseeksempel 56

7-syklopentyl-2-{5-[4-((S)-2-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

20

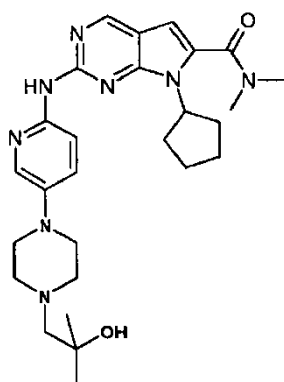
85



Ved å følge **generell fremgangsmåte E** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (48 mg, 0,110 mmol) og (S)-2-metyl oksiran (121 mg, 0,22 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-((S)-2-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (10 mg, 16 %).
MS(ESI) m/z 493,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 71

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



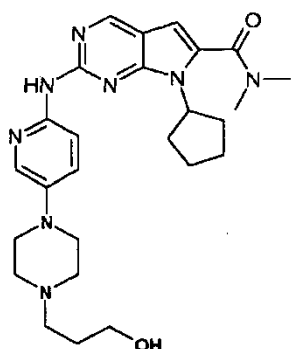
Ved å følge **generell fremgangsmåte E** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (50 mg, 0,115 mmol) og 2,2-dimetyloksiran (72 mg, 0,805 mmol) 7-syklopentyl-2-

{5-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (17 mg, 29 %). MS(ESI) m/z 507,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 21

5

7-syklopentyl-2-{5-[4-(3-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



10

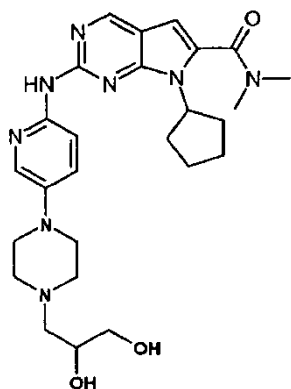
Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) og 3-brom propan-1-ol (80 mg, 0,574 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (55 mg, 50 %). MS(ESI) m/z 493,3 (M+H)⁺

15

Referanseeksempel 44

20

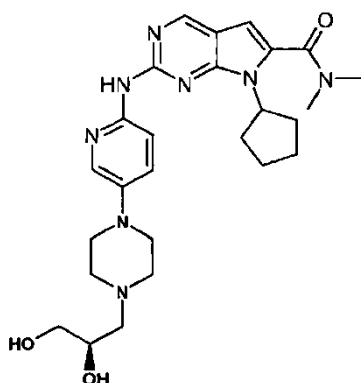
7-syklopentyl-2-{5-[4-(3-hydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) og 3-brom propan-1,2-diol (106 mg, 0,687 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (29 mg, 24 %). MS(ESI) m/z 509,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 46

7-syklopentyl-2-{5-[4-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og R-(+) glycidol (51 mg, 0,691 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-

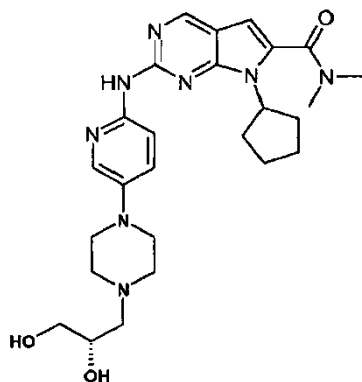
((R)-2,3-dihydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (56 mg, 47 %). MS(ESI) m/z 509,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 29

5

7-syklopentyl-2-{5-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

10



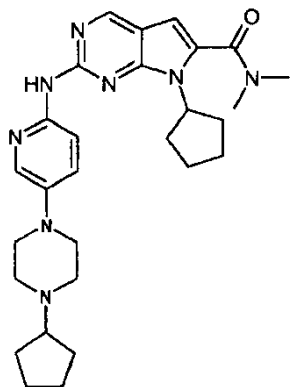
Ved å følge **generell fremgangsmåte E** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og (S)-(+)-glycidol (51 mg, 0,691 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (60 mg, 50 %). MS(ESI) m/z 509,3 (M+H)⁺

15

Referanseeksempel 79

20

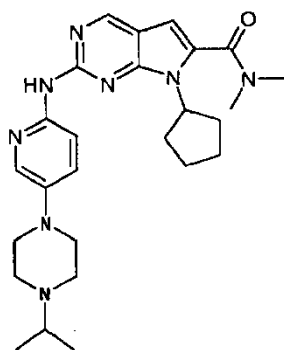
7-syklopentyl-2-[5-(4-syklopentyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og brom syklopentan (103 mg, 0,691 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-syklopentyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (85 mg, 71 %). MS(ESI) m/z 503,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 63

7-syklopentyl-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid

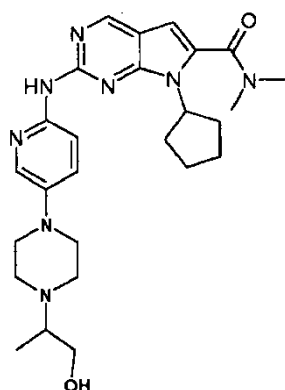


I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (30 mg, 0,069 mmol) i 10 ml diklormetan tilsettes 1 ml aceton og NaB(OAc)₃H (30 mg, 0,138 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. Følgende rensing ved preparativ LCMS ga 7-syklopentyl-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-

2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (20 mg, 61 %). MS(ESI) m/z 477,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 36

5 **7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-1-metyl-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**



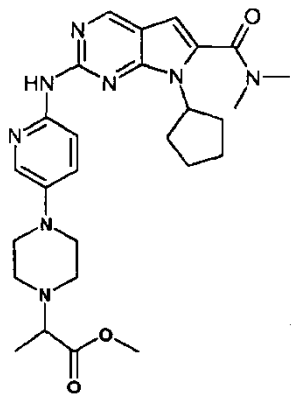
10

Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 2-brom propan-1-ol (96 mg, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-1-metyl-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (28 mg, 25 %). MS(ESI) m/z 493,4 (M+H)⁺

15

Referanseeksempel 101

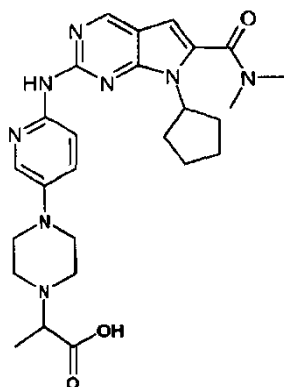
20 **2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-propionsyremetylester**



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyldimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 2-brom propionsyremetylester (31 ml, 0,28 mmol) 2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-propionsyremetylester (46 mg, 39 %). MS(ESI) m/z 521,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 103

2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-propionsyre

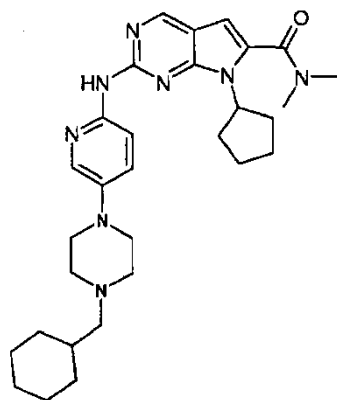


I en løsning av 2-{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-propionsyremetylester (250 mg, 0,48 mmol) i 10 ml THF tilsettes en løsning av LiOH (19 mg, 48 mmol) i 10 ml H₂O. Etter 18 h omrøring ved romtemperatur konsentreres den resulterende

blandingen og fortynnes med H₂O og justeres til pH = 6 med 1 N HCl. Ish-
behandlet med diklormetan, deretter ble faststoffer utfelt og samlet for å gi 2-
{4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-
ylamino)-pyridin-3-yl]-piperazin-1-yl}-propionsyre (225 mg, 94 %). MS(ESI)
m/z 507,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 69

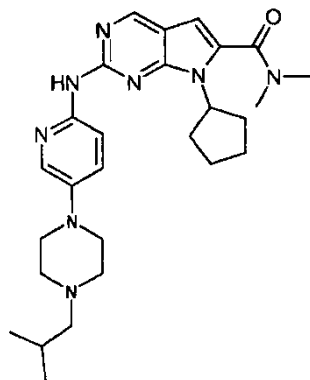
2-[5-(4-sykloheksylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-
pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100
mg, 0,230 mmol) og brommetyl sykloheksan (122 mg, 0,690 mmol) 2-[5-(4-
sykloheksylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (75 mg, 63 %). MS(ESI)
m/z 531,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 92

7-syklopentyl-2-[5-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

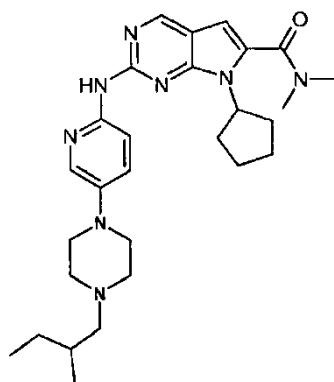


5 Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 1-brom-2-metyl propan (94 mg, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (45 mg, 41 %). MS(ESI) m/z 491,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 99

10

7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-metyl-butyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



15

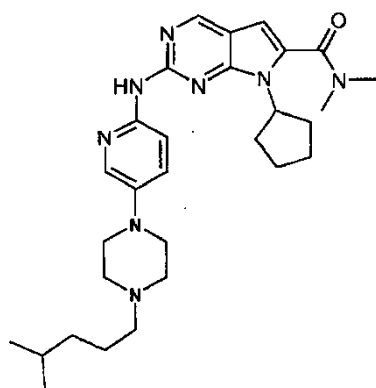
Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 1-brom-2-metyl butan (103 mg, 0,690 mmol) 7-

syklopentyl-2-{5-[4-(2-metyl-butyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 42 %).
MS(ESI) m/z 505,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 68

5

7-syklopentyl-2-{5-[4-(4-metyl-pentyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



10

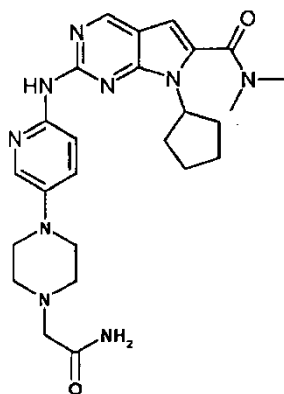
Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 1-brom-4-metyl pentan (103 mg, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(4-metyl-pentyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 42 %). MS(ESI) m/z 519.4 (M+H)⁺

15

Referanseeksempel 10

20

2-[5-(4-karbamoylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

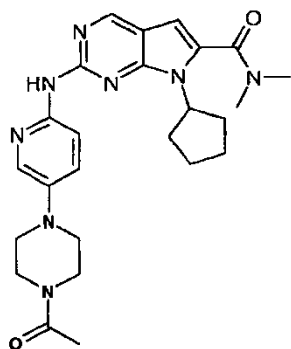


Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 2-brom acetamid (95 mg, 0,690 mmol) 2-[5-(4-karbamoylmetylpiperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 45 %).

MS(ESI) m/z 492,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 7

2-[5-(4-acetylpiperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (30 mg, 0,230 mmol) i 5 ml diklormetan. Tilsatt 0,5 ml eddiksyreanhydrid. Etter 10 min er reaksjon fullført og triturerer med acetonitril ga 2-[5-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-

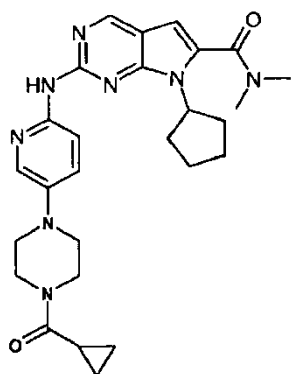
7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (30 mg, 91 %).
MS(ESI) m/z 477,3 (M+H)⁺

Generell fremgangsmåte G

5 Referanseeksempel 27

7-syklopentyl-2-[5-(4-syklopropankarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

10



15

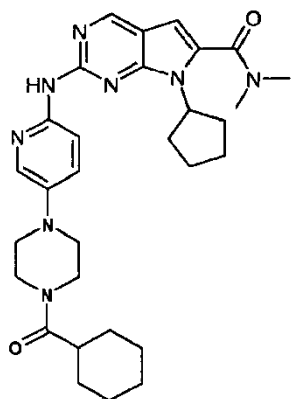
I en løsning av 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og syklopropankarbonylchlorid (22 ml, 0,690 mmol) i 5 ml CH₂Cl₂ tilsettes en løsning av Et₃N (64 ml, 0,459 mmol) og omrøres ved rt i 18 h. Den resulterende blandingen konsentreres og fortynnes med mettet NaHCO₃ og ekstraheres med etylacetat (3x100 ml). De kombinert organiske stoffene tørkes over Na₂CO₃ og preparativ HPLC for å gi 2-[5-(4-karbamoylmetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (81 mg, 68 %). MS(ESI) m/z 503.3 (M+H)⁺

20

Referanseeksempel 23

2-[5-(4-sykloheksankarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

25

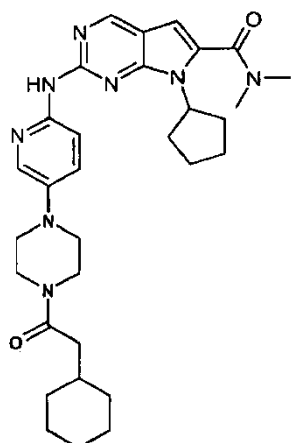


5 Ved å følge **Generell fremgangsmåte G**, 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og sykleheksan karbonylchlorid (37 mg, 0,690 mmol) ga 2-[5-(4-sykloheksankarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (63 mg, 49 %). MS(ESI) m/z 545,3 (M+H)⁺

10 Referanseeksempel 90

2-{5-[4-(2-sykloheksyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

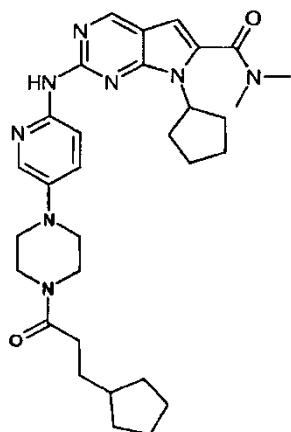
15



Ved å følge generell fremgangsmåte G, 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og sykloheksyl acetylchlorid (39 ml, 0,690 mmol) ga 2-{5-[4-(2-sykloheksyl acetyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (61 mg, 47 %). MS(ESI) m/z 559,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 91

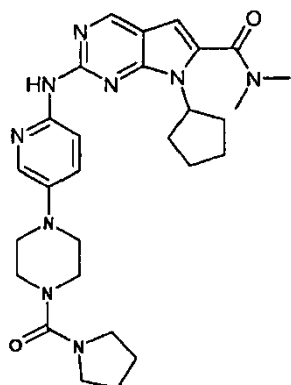
7-syklopentyl-2-{5-[4-(3-syklopentyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte G** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og 3-syklopentyl propionylchlorid (39 ml, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-15-[4-(3-syklopentyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (57 mg, 44 %). MS(ESI) m/z 559,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 22

7-syklopentyl-2- {5-[4-(pyrrolidin-1-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

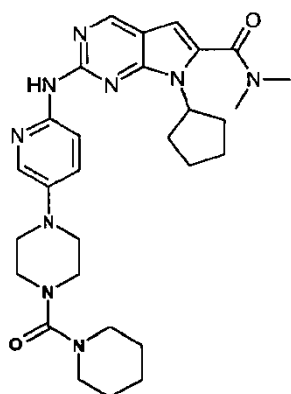


- 5 Ved å følge **generell fremgangsmåte G** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og pyrrolidin-1-karbonylchlorid (25 ml, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(pyrrolidin-1-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (84 mg, 70 %). MS(ESI) m/z 532,3 (M+H)⁺

10 **Referanseeksempel 94**

7-syklopentyl-2-{5-[4-(piperidin-1-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

15



Ved å følge **generell fremgangsmåte G** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100

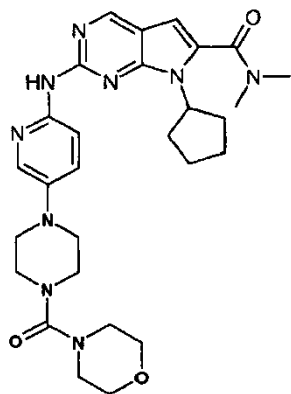
100

mg, 0,230 mmol) og piperidin-1-karbonylbromid (32 ml, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(piperidin-1-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (83 mg, 64 %). MS(ESI) m/z 546,3 (M+H)⁺

5 Referanseeksempel 38

7-syklopentyl-2-{5-[4-(morfolin-4-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid

10



Ved å følge **generell fremgangsmåte G** ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,230 mmol) og morfolin-4-karbonylchlorid (38 mg, 0,690 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[4-(morfolin-4-karbonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (80 mg, 62 %). MS(ESI) m/z 548,3 (M+H)⁺

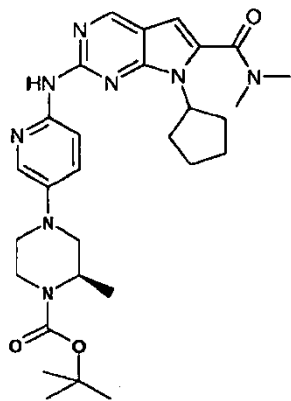
15

Referanseeksempel 30

20

(R)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester

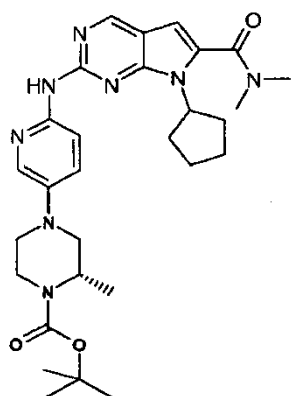
25



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 mg, 0,200 mmol) og (R)-2-metyl-
 5 piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (200 mg, 0,682 mmol) (R)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (131 mg, 35 %). MS(ESI) m/z 549,5 (M+H)⁺

Referanseeksempel 31

(S)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester



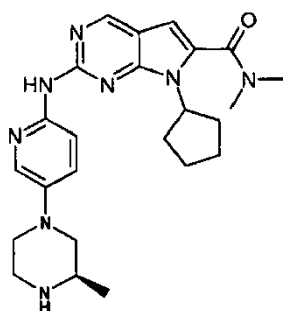
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 mg, 0,200 mmol) og (S)-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (200 mg, 0,682 mmol) ga (S)-4-
 20

[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (157 mg, 42 %). MS(ESI) m/z 549,5 (M+H)⁺

Referanseeksempel 16

5

7-syklopentyl-2-[5-((R)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



10

Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga (R)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (131 mg, 0,200 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-((R)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (55 mg, 50 %). MS(ESI) m/z 449,3 (M+H)⁺

15

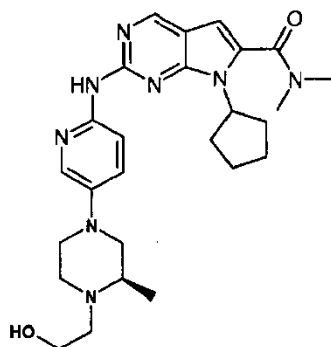
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,71 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,03 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,46 (1H, s), 4,84-4,80 (1H, m), 3,46 (3H, d), 3,18 (6H, s), 3,14-3,05 (2H, m), 2,82-2,75 (1H, m), 2,60-2,55 (3H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 2,10-2,04 (4H, m), 1,94-1,67 (4H, m).

20

Referanseeksempel 81

7-syklopentyl-2-{5-[(R)-4-(2-hydroksy-etyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

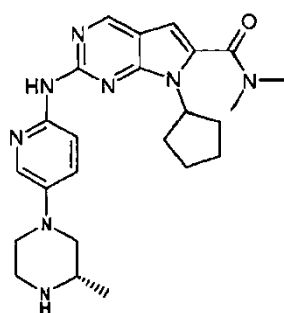
25



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-[5-((R)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (43 mg, 0,095 mmol) og 2-brom etanol (13 mg, 0,105 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[(R)-4-(2-hydroksy-etyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (32 mg, 68 %). MS(ESI) m/z 493,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 17

7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

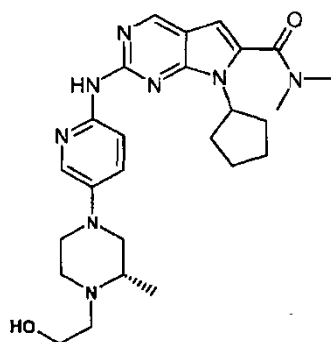


Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga (S)-4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2-metyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert-butyl* ester (145 mg, 0,200 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (86 mg, 72 %). MS(ESI) m/z 449,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 82

7-syklopentyl-2-{5-[(S)-4-(2-hydroksy-etyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

5

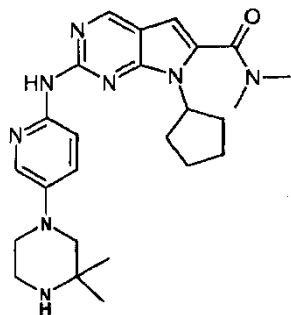


- 10 Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (74 mg, 0,17 mmol) og 2-brom etanol (23 mg, 0,18 mmol) 7-syklopentyl-2-{5-[(S)-4-(2-hydroksy-etyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (34 mg, 42 %). MS(ESI) m/z 493,3 (M+H)⁺
- 15

Referanseeksempel 72

7-syklopentyl-2-[5-(3,3-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

20

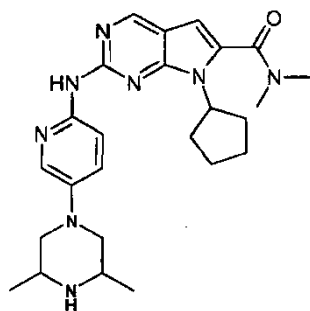


5 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 0,17 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-2,2-dimetyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (58 mg, 0,15 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(3,3-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (20 mg, 25 %). MS(ESI) m/z 463,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 24

10

7-syklopentyl-2-[5-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



15

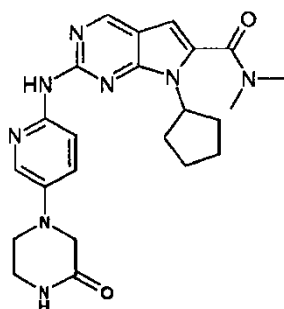
20 Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-2,6-dimetyl-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (150 mg, 0,27 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (70 mg, 58 %). MS(ESI) m/z 463,3 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,33 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,43, (1H, d), 6,61 (1H, s), 4,76-4,72 (1H, m), 3,50-3,48 (2H, m),

3,08-3,05 (3H, m), 2,89-2,86 (2H, m), 2,50 (12H, s), 2,48-2,43 (2H, m), 2,14-2,05 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,70-1,60 (1H, m).

Referanseeksempel 4

5 7-syklopentyl-2-[5-(3-okso-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid



10

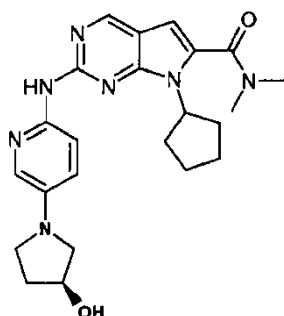
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid (100 mg, 0,34 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-2-on (111 mg, 0,578 mmol) 7-syklopentyl-2-[5-(3-okso-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid (35 mg, 35 %). MS(ESI) m/z 449,2 ($M+H$)⁺

15

Referanseeksempel 39

7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid

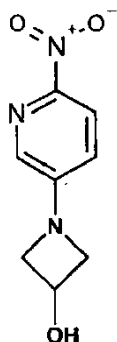
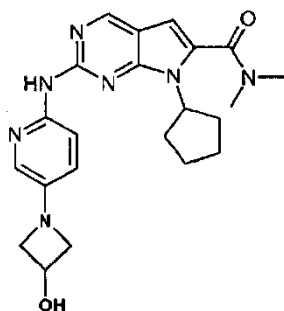
20



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (101 mg, 0,35 mmol) og N-{(E)-2-[(S)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-pyrrolidin-1-yl]-vinyl}-akrylamidin (153 mg, 0,52 mmol), fulgt av avbeskyttelse med TBAF for å gi 7-syklopentyl-2-[5-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (98 mg, 65 %). MS(ESI) m/z 436,3 (M+H)⁺

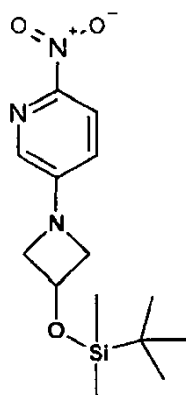
Referanseeksempel 32

7-syklopentyl-2-[5-(3-hydroksy-azetidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



I en løsning av 5-brom-2-niropyridin (0,54 g, 2,66 mmol), azetidin-3-ol hydroklorid (0,46 g, 4,17 mmol) og tetrabutylammoniumjodid (0,103 g, 0,278 mmol) i 6 ml DMSO tilsettes kaliumkarbonat (1,06 g, 7,68 mmol). Den resulterende blandingen oppvarmes til 80 °C i 3 h. Helt i etylacetat/NaHCO₃-

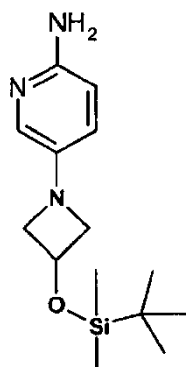
løsning. ekstraheres med etylacetat (2x250 ml). Det organiske sjiktet ish-behandles med saltløsning og tørkes over Na₂SO₄. konsentreres for å gi 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-azetidin-3-ol (153 mg, 29 %). MS(ESI) *m/z* 240,1 (M+H)⁺



5

I en løsning av 1-(6-nitro-pyridin-3-yl)-azetidin-3-ol (154 mg, 0,779 mmol) i 2 ml DMF tilsettes Et₃N (0,2 ml, 0,15 mmol), TBDMSCl (117 mg, 0,776 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Helt i EtOAc/NaHCO₃, det vandige sjiktet ekstraheres med etylacetat (2x50 ml). De kombinerte organiske sjiktene ish-behandles med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄. konsentreres for å gi 5-[3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-azetidin-1-yl]-2-nitro-pyridin (175 mg, 73 %).

10



15

I en suspensjon av 5-[3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-azetidin-1-yl]-2-nitro-pyridin (124 mg, 0,401 mmol) i 5 ml etanol tilsettes jernpulver (206 mg, 3,68 mmol), deretter 2 ml NH₄Cl løsning. Den resulterende blandingen oppvarmes ved 80 °C i 3 h og filtreres gjennom celite og konsentreres. Det resulterende mørke faststoffet deles mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ekstraheres med etylacetat (2x50 ml). Det kombinerte organiske sjiktet ish-

20

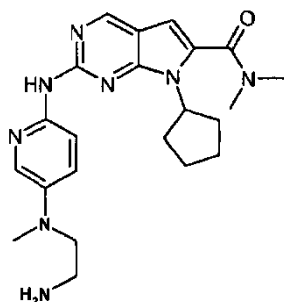
behandles med saltløsning, tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres for å gi 5-[3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-azetidin-1-yl]-pyridin-2-ylamin (105 mg, 94 %).

5 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (120 mg, 0,411 mmol) og N-{(E)-2-[(S)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-pyrrolidin-1-yl]-vinyl}-akrylamidin (112 mg, 0,401 mmol), fulgt av avbeskyttelse med 2 ml TBAF for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(3-hydroksy-azetidin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (18 mg, 46 %). MS(ESI) m/z 422,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10 Referanseeksempel 59

2-{5-[(2-amino-etyl)-metyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid

15

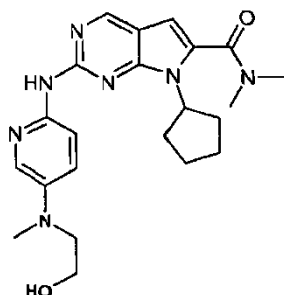


20

Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (200 mg, 0,68 mmol) og {2-[(6-amino-pyridin-3-yl)-metyl-amino]-etyl}-karbamidsyre *tert*-butylester (200 mg, 0,75 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 2-{5-[(2-amino-etyl)-metyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid (100 mg, 34 %). MS(ESI) m/z 423,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25 Referanseeksempel 83

7-syklopentyl-2-{5-[(2-hydroksy-etyl)-metyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksyisyredimetylamid



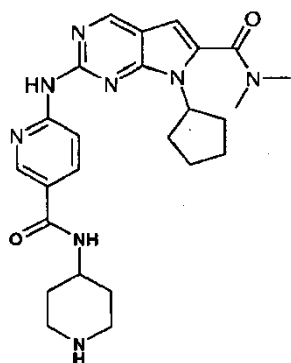
- 5 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (25 mg, 0,85 mmol) og [2-(*tert*-butyl dimetyl silanyloksy)-etyl]-metylammin (27 mg, 0,094 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av 0,6 ml TBAF i 2 ml THF for å gi 7-syklopentyl-2-{5-[(2-hydroksy-etyl)-metyl-amino]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (18 mg, 72 %). MS(ESI) m/z 424,2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,78 (1H, s), 8,59-8,41 (2H, m), 8,23 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,88-4,72 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,84-3,42 (4H, m), 3,17 (6H, s), 3,02 (2H, t), 2,68-2,53 (2H, m), 2,07 (4H, d), 1,73 (2H, d).

15 Referanseeksempel 3

7-syklopentyl-2-[5-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

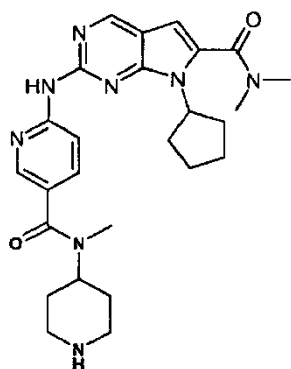
20



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (25 mg, 0,85 mmol) og 4-[(6-amino-pyridin-3-karbonyl)-amino]-piperidin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (27 mg, 0,094 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av 0,6 ml TBAF i 2 ml THF for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(piperidin-4-ylkarbamoyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (18 mg, 72 %). MS(ESI) m/z 424,2 (M+H)⁺

Referanseeksempel 53

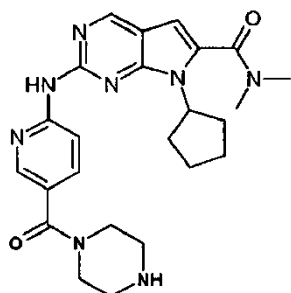
7-syklopentyl-2-[5-(metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (170 mg, 0,58 mmol) og 4-[(6-amino-pyridin-3-karbonyl)-metyl-amino]-piperidin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (292 mg, 0,87 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(metyl-piperidin-4-yl-karbamoyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid (46 mg, 16 %). MS(ESI) m/z 491,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 49

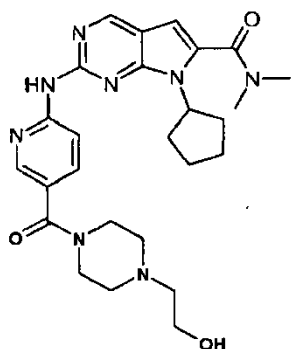
7-syklopentyl-2-[5-(piperazin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



- 5 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (205 mg, 0,7 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-karbonyl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (236 mg, 0,8 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(piperazin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (13 mg, 41 %).
- 10 MS(ESI) m/z 463,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 96

- 15 **7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-karbonyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**



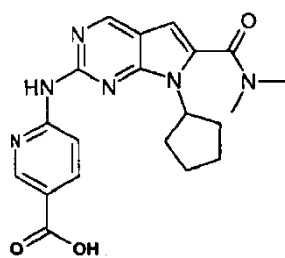
- 20 Ved å følge **generell fremgangsmåte D**, 7-syklopentyl-2-[5-(piperazin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 ml, 0,43 mmol) og 2-brom etanol (37 mg, 0,52

mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-{5-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-karbonyl]-pyridin-2-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 48 %). MS(ESI) m/z 478,3 (M+H)⁺

Eksempel D

5

6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-nikotinsyre



10

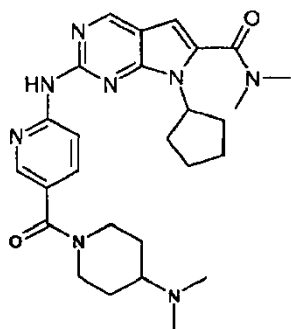
Ved å følge **generell fremgangsmåte D**, 7-syklopentyl-2-[5-(piperazin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (2 g, 6,83 mmol) og 6-amino-nikotinsyremetylester (1,15 g, 7,51 mmol). Fulgt av behandling med LiOH (1 g, 25 mmol) i 320 ml THF/H₂O ga 6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino) nikotinsyre (1,2 g, 55 %). MS(ESI) m/z 395,3 (M+H)⁺

15

Referanseeksempel 50

20

7-syklopentyl-2-[5-(4-dimetylamino-piperidin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

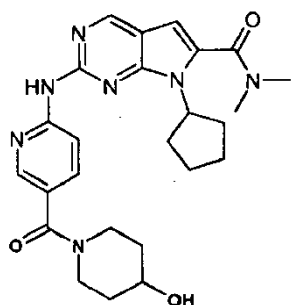


I en løsning av 6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-nikotinsyre (100 mg, 0,25 mmol) (**eksempel D**) i 3 ml DMF tilsettes dimetyl-piperidin-4-yl-amin (33 mg, 0,25 mmol), HBTU (140 mg, 0,38 mmol), og DIPEA (0,088 ml, 0,51 mmol). Etter 48 h omrøring ved romtemperatur konsentreres den resulterende blandingen og fortynnes med mettet NaHCO₃ og ekstraheres med etylacetat (3x 100 ml). De kombinerte organiske stoffene tørkes over Na₂CO₃ og konsentreres for å gi en rødaktig rest. Preparativ HPLC for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(4-dimetylamino-piperidin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (60 mg, 46 %). MS(ESI) *m/z* 505,5 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,97 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,83 (1H, d), 6,65 (1H, s), 4,80-4,72 (1H, m), 4,06-4,00 (1H, s), 3,06 (6H, s), 2,48-2,40 (2H, m), 2,39-2,30 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,05-1,95 (5H, m), 1,82-1,70 (2h, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,41-1,32 (2H, m), 1,19-1,16 (2h, m).

Referanseeksempel 87

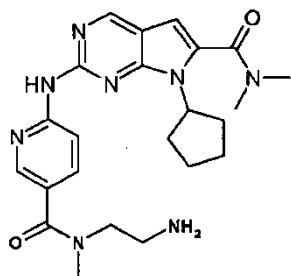
7-syklopentyl-2-[5-(4-hydroksy-piperidin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



I en løsning av 6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-nikotinsyremetylester (200 mg, 0,49 mmol) og piperidin-4-ol (500 mg, 4,9 mmol) i 5 ml CH₂Cl₂ tilsettes dråpevis en løsning av iPrMgCl (2,45 ml, 4,9 mmol) ved 0 °C og tillates å oppvarmes til romtemperatur natten over. Etter 18 h tilsettes ytterligere 10 ekvivalenter av i-PrMgCl og omrøres i ytterligere 5 h. Reaksjonsblandingen stanses med mettet NH₄Cl og ekstraheres med diklormetan (3x100 ml). De kombinerte organiske stoffene ish-behandles med NaCl og tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Etter SiO₂ kromatografi, eluerende med 85/15 % (CH₂Cl₂/MeOH) ga 7-syklopentyl-2-[5-(4-hydrokso-piperidin-1-karbonyl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (120 mg, 51 %). MS(ESI) *m/z* 478,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 41

2-{5-[(2-amino-etyl)-metyl-karbamoyl]-pyridin-2-ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

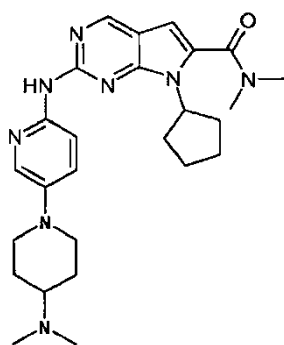


En løsning av 6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-nikotinsyre (100 mg, 0,25 mmol) i DMF tilsettes (2-metylamino etyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (53 mg, 0,25 mmol), HBTU (140 mg, 0,38 mmol), og DIPEA (0,088 ml, 0,51 mmol). Etter 48 h omrøring ved romtemperatur konsentreres den resulterende blandingen og fortynnes med mettet NaHCO₃-løsning og ekstraheres med etylacetat (3x 100 ml). de kombinerte organiske stoffene tørkes over Na₂CO₃ og konsentreres for å gi en rødaktig rest. Fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 2-{5-[(2-amino-etyl)-metyl-karbamoyl]-pyridin-2-

ylamino}-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid
(100 mg, 77 %). MS(ESI) m/z 451,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 6

5 **7-syklopentyl-2-(4-dimetylamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**

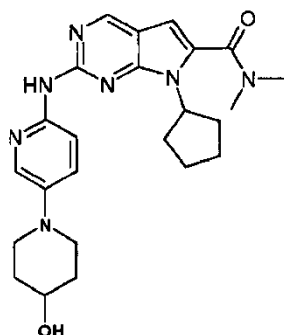


Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,34 mmol) og N-4,N-4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4,6'-diamin (113 mg, 0,51
15 mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-(4-dimetylamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (80 mg, 50 %). MS(ESI) m/z 477,3 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,20 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,43 (1H, d), 6,59 (1H, s), 4,80-4,68 (1H, m), 3,66 (2H, d), 3,10 (6H, s), 2,70-2,60 (2h, m), 2,40-2,30 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,00-2,80 (4H, m),
20 1,85-1,75 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,65-1,45 (2H, m).

Referanseeksempel 20

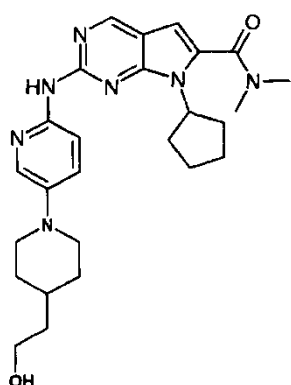
25 **7-syklopentyl-2-(4-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (290 mg, 0,939 mmol) og
 5 4-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamin (336 mg, 1,09 mmol). Fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av 7 ml TBAF i 28 ml THF for å gi 7-syklopentyl-2-(4-dimetylamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (110 mg, 61 %). MS(ESI) m/z 450,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 35

7-syklopentyl-2-[4-(2-hydroksy-etyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid



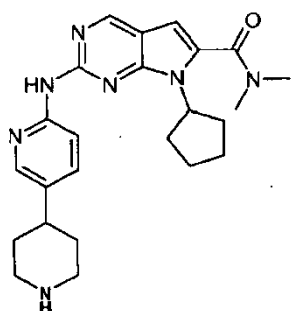
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (100 mg, 0,34 mmol) og 2-(6'-amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-yl)-etanol (90 mg, 0,38

mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-[4-(2-hydroksy-etyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (80 mg, 93 %). MS(ESI) m/z 478,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 52

5

7-syklopentyl-2-(1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid



10

Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (300 mg, 1,03 mmol) og 6-amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-karboksylsyre *tert-butyl* ester (313 mg, 1,13 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 7-syklopentyl-2-(1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid (212 mg, 48 %). MS(ESI) m/z 434,3 (M+H)⁺

15

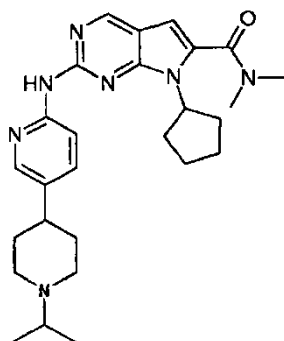
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,54 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, d), 6,63 (1H, s), 4,83 (1H, m), 3,38-3,30 (3H, m), 3,06 (6H, s), 3,05-2,95 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,48-2,40 (4H, m), 2,04-1,95 (4H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,70-1,64 (2H, m).

20

Referanseeksempel 80

25

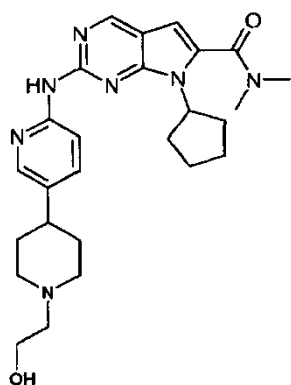
7-syklopentyl-2-(1'-isopropyl-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyredimetylamid



I en suspensjon av 7-syklopentyl-2-(1',2',3',4',5',6'-heksahydro-
 5 [3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-
 karboksylsyredimetylamid (100 mg, 0,23 mmol) i diklormetan/acetone tilsettes
 NaBH(OAc)₃ (488 mg, 2,3 mmol) fulgt av 3 dråper iseddiksyre. Etter at reaksjon
 er fullført og konsentrert, fortynnes med 100 ml H₂O og basifiseres til pH 12 med
 50 % NaOH-løsning dråpevis (2 ml). ekstraheres med diklormetan (3x 100 ml)
 10 og konsentreres for å gi 7-syklopentyl-2-(1'-isopropyl-1',2',3',4',5',6'-
 heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-
 karboksylsyredimetylamid (65 mg, 60 %). MS(ESI) *m/z* 476,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 100

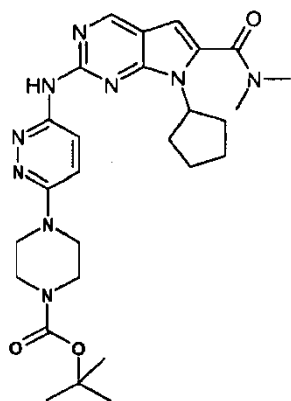
15 **7-syklopentyl-2-[1'-(2-hydroksy-etyl)-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-
 [3,4']bipyridinyl-6-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-
 karboksylsyredimetylamid**



Ved å følge **generell fremgangsmåte D**, 7-syklopentyl-2-(1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (63 mg, 0,15 mmol) og 2-brom etanol (90 mg, 0,72 mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-[1'-(2-hydroksy-etyl)-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (37 mg, 53 %). MS(ESI) m/z 478,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 45

10 **4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridazin-3-yl]-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester**



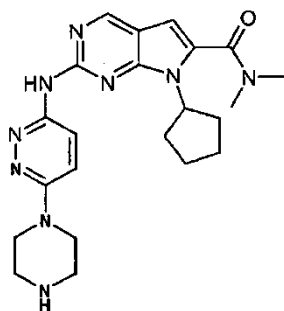
15

Ved å følge **generell fremgangsmåte D**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (200 mg, 0,68 mmol) og 4-(6-amino-pyridazin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (210 mg, 0,75 mmol) for å gi 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridazin-3-yl]-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (150 mg, 46 %). MS(ESI) m/z 536,3 (M+H)⁺

20

Referanseeksempel 67

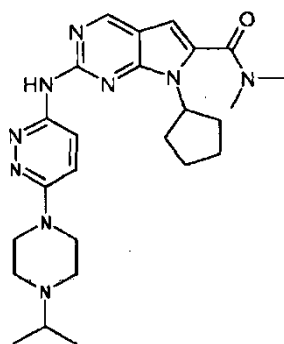
25 **7-syklopentyl-2-(6-piperazin-1-yl-pyridazin-3-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid**



Ved å følge **generell fremgangsmåte A** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetetylamid (150 mg, 0,28 mmol) 7-syklopentyl-2-(6-piperazin-1-yl-pyridazin-3-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetetylamid (2 mg, 2 %). MS(ESI) m/z 436,3 ($M+H$)⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,77 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,39 (1H, d), 6,60 (1H, s), 5,75 (1H, s), 4,76-4,67 (1H, m), 3,52 (4H, s), 3,05 (6H, s), 2,94 (4H, s), 2,42-2,26 (2H, m), 1,97-1,88 (4H, m), 1,62-1,56 (2H, m).

Referanseeksempel 70

7-syklopentyl-2-[6-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetetylamid

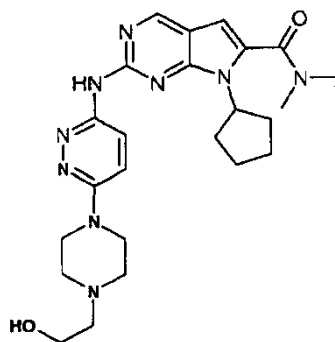


I en suspensjon av 7-syklopentyl-2-(1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetetylamid (100 mg, 0,23 mmol) i diklormetan/acetone tilsettes NaBH(OAc)₃ (488 mg, 2,3 mmol) fulgt av 3 dråper iseddiksyre. Etter at reaksjon

er fullført og konsentrert. Fortynnes med 100 ml H₂O og basifiseres til pH 12 med 50 % NaOH-løsning dråpevis (2 ml). Ekstraheres med diklormetan (3x 100 ml) og konsentreres for å gi 7-syklopentyl-2-[6-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (77 mg, 70 %). MS(ESI) m/z 478,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 37

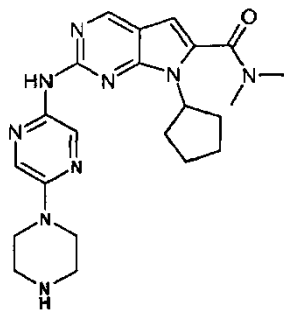
7-syklopentyl-2-{6-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **generell fremgangsmåte D** ga 7-syklopentyl-2-(6-piperazin-1-yl-pyridazin-3-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,229 mmol) og 2-brom etanol (143 mg, 1,14 mmol) 7-syklopentyl-2-{6-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-ylamino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (14 mg, 13 %). MS(ESI) m/z 480,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 48

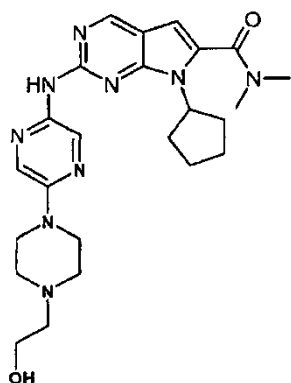
7-syklopentyl-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (100 mg, 0,342 mmol) og
 5'-amino-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-karboksylysyre *tert*-butylester
 (114 mg, 0,408 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi 7-syklopentyl-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (82 mg, 45 %). MS(ESI) m/z 436,3 ($M+H$)⁺

Referanseeksempel 15

7-syklopentyl-2-[4-(2-hydroksy-etyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



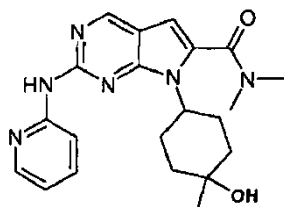
Ved å følge **generell fremgangsmåte D**, 7-syklopentyl-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (50 mg, 0,114 mmol) og 2-brom etanol (25 mg, 0,20 mmol) for å gi 7-syklopentyl-2-[4-(2-hydroksy-etyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

[1,2']bipyrazinyl-5'-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (30 mg, 54 %). MS(ESI) m/z 480,6 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,19 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,36 (1H, s), 4,80-4,68 (1H, m), 3,66-3,57 (2h, s), 3,54 (6H, s), 2,65 (3H, s), 2,59 (2h, s), 2,56-2,40 (2H, m), 2,03-1,93 (3h, m), 1,68-1,56 (4H, m).

Referanseeksempel 40

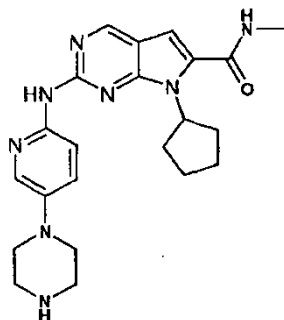
7-(4-hydroksy-4-metyl-sykloheksyl)-2-(pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid



I en løsning av 7-(4-okso-sykloheksyl)-2-(pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (25 mg, 0,066 mmol) i THF tilsettes 20 dråper MeMgI. Etter at reaksjonen er fullført, tilsettes 25 ml vann, deretter 30 ml vandig natriumbikarbonat. Ekstrahering med diklormetan (3x50 ml) og konsentreres for å gi en blanding av diastereomerer. Preparativ HPLC for å gi 7-(4-hydroksy-4-metyl-sykloheksyl)-2-(pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (2 mg, 4 %). MS(ESI) m/z 395,3 (M+H)⁺

Referanseeksempel 58

7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyremetylamid

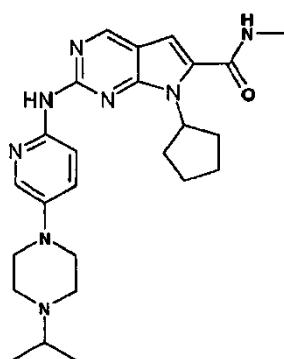


Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B** ga 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyremetylamid (500 mg, 1,80 mmol) og 4-(6-amino-
 5 pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylysyre *tert*-butylester (550 mg, 1,98 mmol) ga 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyremetylamid (580 mg, 77 %). MS(ESI) m/z 421,2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,72 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 6,67 (1H, s), 6,16-6,10 (1H, m), 5,50-5,48 (1H, m), 3,15 (3H, d), 3,03 (2H, d), 2,68-2,58 (2H, m), 2,14-2,05 (4H, m), 1,80-1,61 (8H, m).

Referanseeksempel 51

7-syklopentyl-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyremetylamid

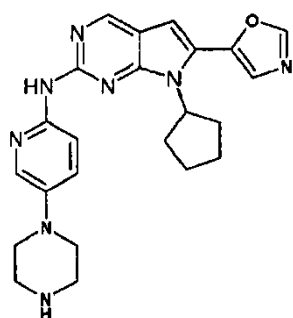


I en suspensjon av 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylyremetylamid (500 mg, 1,20 mmol) i aceton tilsettes NaBH(OAc)₃ (2,5 g, 12 mmol) fulgt av 15 dråper iseddiksyre. Etter at reaksjon er fullført og

konsentrert. Fortynnes med 250 ml H₂O og basifiseres til pH 12 med 50 % NaOH-løsning dråpevis. Ekstraheres med diklormetan (3x 250 ml) og konsentreres for å gi 7-syklopentyl-2-[5-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyremetylamid (277 mg, 50 %). MS(ESI) *m/z* 463,4 (M+H)⁺

Referanseeksempel 11

(7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amin



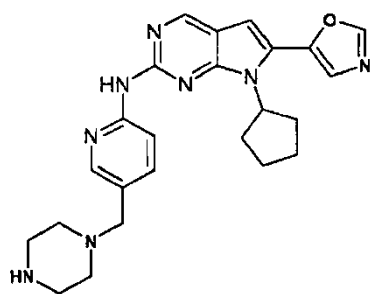
Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (70 mg, 0,24 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (74 mg, 0,27 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **Generell fremgangsmåte A** for å gi (7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-amin (25 mg, 24 %). MS(ESI) *m/z* 431,2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,33 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, dd), 6,78 (1H, s), 4,70-4,77 (1H, m), 3,04-3,01 (4H, m), 2,86-2,84 (4H, m), 2,03-2,01 (6H, m), 1,68-1,67 (2H).

Referanseeksempel 18

(7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-ylmetyl-pyridin-2-yl)-amin

127

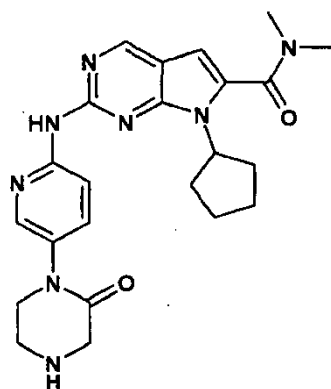


5 Ved å følge **Buchwald-fremgangsmåte B**, 2-klor-7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-1-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (100 mg, 0,346 mmol) og 4-(6-amino-pyridin-3-ylmetyl)-piperazin-1-karboksylsyre *tert*-butylester (106 mg, 0,363 mmol), fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av **generell fremgangsmåte A** for å gi (7-syklopentyl-6-oksazol-5-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-(5-piperazin-1-ylmetyl-pyridin-2-yl)-amin (23 mg, 15 %). MS(ESI) m/z 445,2 ($M+H$)⁺

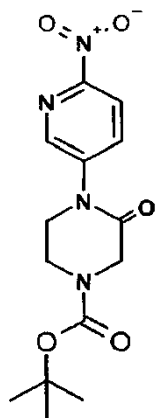
Referanseeksempel 109

10

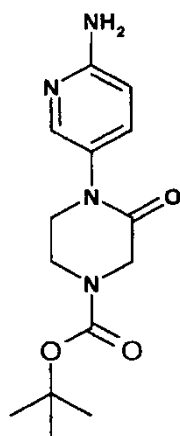
7-syklopentyl-2-[5-(2-oksopiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid



15



En blanding av 5-brom-2-nitropyridin (200 mg, 1 mmol), 1-Boc-3-oksopiperazin (240 mg, 1,2 mmol), Xantfos (43 mg, 0,075 mmol), cesiumkarbonat (326 mg, 1 mmol), palladium(II)acetat (11 mg, 0,049 mmol) i dioksan (5,5 ml) oppvarmes til 120 °C i en Personal Chemistry-mikrobølgeapparat i 0,5 h. TLC og LCMS-analyse indikerer fullførelse av reaksjonen. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom Celite, avdampes in vacuo, og resten fordeles mellom vann og etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med saltløsning, tørkes (Na₂SO₄) og avdampes in vacuo. Rensing ved flashkromatografi på silika (etylacetat) tilveiebringer 4-(6-nitropyridin-3-yl)-3-oksopiperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et blekbrunt faststoff (248 mg, 77 %). MS (ESI) m/z 323 [M+H⁺].



15

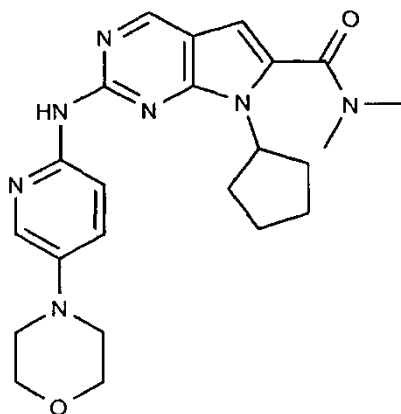
Ved gjentakelse av fremgangsmåter beskrevet i **Eksempel B** gir 4-(6-nitropyridin-3-yl)-3-oksopiperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester (240 mg, 0,74 mmol) gir 4-(6-aminopyridin-3-yl)-3-oksopiperazin-1-karboksytsyre-tert-butylester (225 mg). MS (ESI) m/z 293 [M+H]⁺.

En blanding av 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (225 mg, 0,77 mmol), 4-(6-aminopyridin-3-yl)-3-okso-piperazin-1-karboksylysyre-tert-butylester (204 mg, 0,69 mmol), BINAP (24 mg, 0,038 mmol), palladium(II)acetat (6 mg, 0,027 mmol) og cesiumkarbonat (340 mg, 1,05 mmol) i dioksin (4 ml) spyles med nitrogen og oppvarmes til 100 °C natten over. Ytterligere palladium(II)acetat (6 mg, 0,027 mmol) og BINAP (24 mg, 0,038) tilsettes og oppvarming fortsettes ved 110 °C i 2 h, ved hvilket punkt LCMS- og TLC-analyse indikerer fullførelse av reaksjonen. Løsningsmidlet fjernes in vacuo og resten omrøres i vann med sonifisering i et ultralydbad. Suspensjonen filtreres og filterkaken vaskes med heptan. Tørking in vacuo tilveiebringer 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-3-okso-piperazin-1-karboksylysyre-tert-butylester som et lys brunt faststoff (350 mg, 83 %) MS (ESI) $m/z = 549$ $[M+H]^+$.

Ved å følge **generell fremgangsmåte A** gir 4-[6-(7-syklopentyl-6-dimetylkarbamoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-3-okso-piperazin-1-karboksylysyre-tert-butylester 7-syklopentyl-2-[5-(2-okso-piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid (10 mg, 3,5 %) MS (ESI) $m/z = 448$ $[M+H]^+$.

Referanseeksempel 110

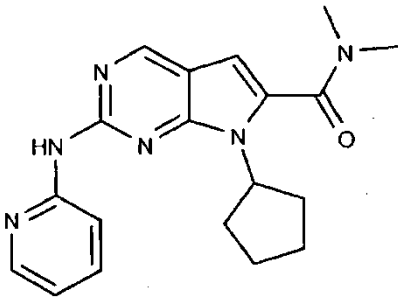
7-syklopentyl-2-(5-morfolin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyredimetylamid

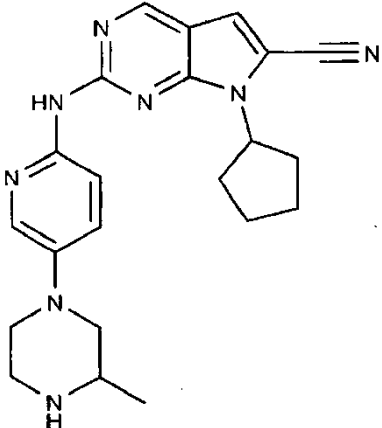
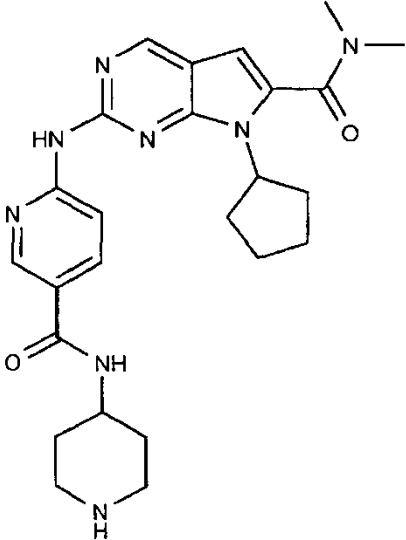
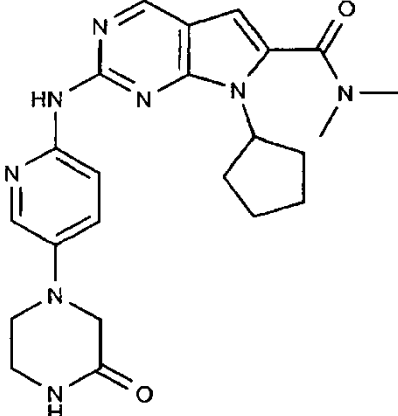


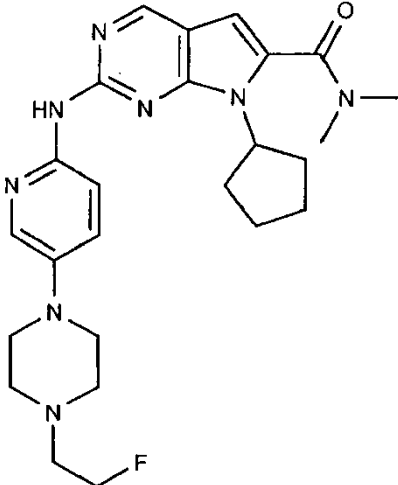
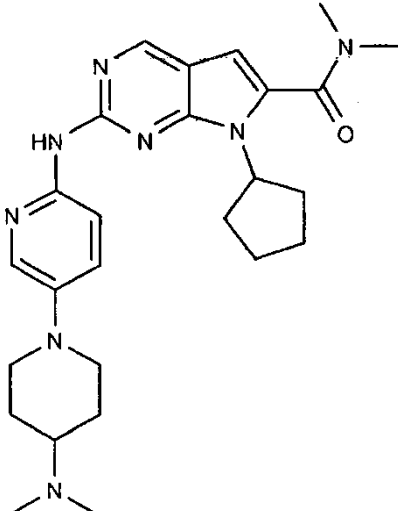
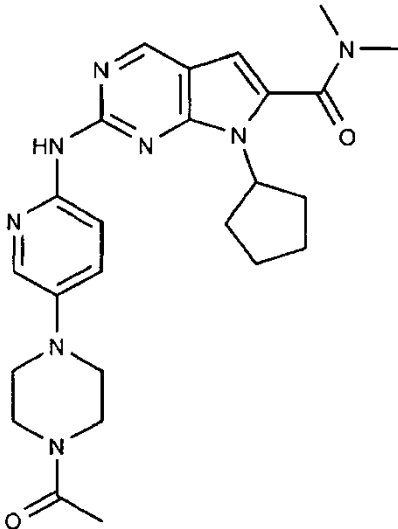
En blanding av 5-morfolin-4-yl-pyridin-2-ylamin (0,61 g, 3,4 mmol; fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lik de som er beskrevet i eksempel A og eksempel B) oppvarmes 2-klor-7-syklopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid (1,00 g, 3,4 mmol), BINAP (106 mg, 0,17 mmol), palladium(II)acetat (38 mg, 0,17 mmol) og cesiumkarbonat (1,6 g, 4,9 mmol) i dioksan (20 ml) til 110 °C i 6 h. Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes heptan (30 ml), og blandingen omrøres i 1 h. Den resulterende suspensjonen filtreres og filterkaken suspenderes i vann med kraftig omrøring. Den resulterende suspensjonen er på nytt filtreres og filterkaken vaskes med vann, deretter dietyleter før den tørkes in vacuo for å tilveiebringe 7-syklopentyl-2-(5-morfolin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksytsyredimetylamid som et lys brunt faststoff (1,30 g, 88 %) MS (ESI) $m/z = 436,1 [M+H]^+$.

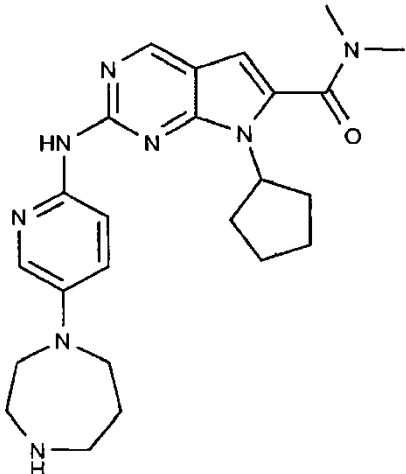
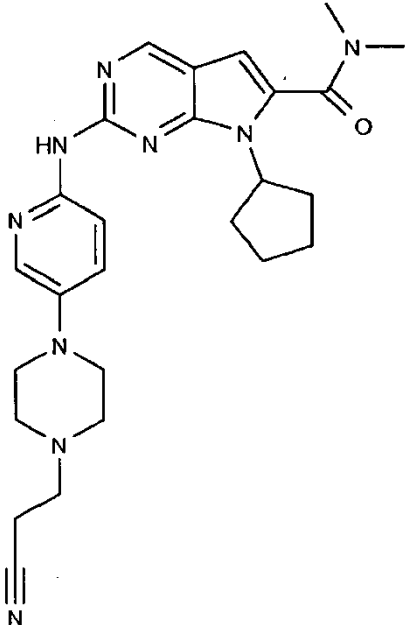
De følgende tabellene 1 og 2 med forbindelser er eksempler på forbindelser som kan fremstilles ved anvendelse av de syntetisk veiene eksemplifisert i forsøksdelen. Selv om syntesen av alle forbindelser ikke er vist, vil fagpersonen kunne være i stand til å fremstille hver forbindelse ved anvendelse av de viste syntetiske veiene.

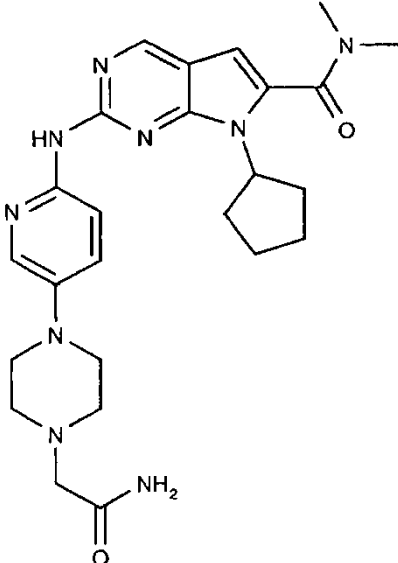
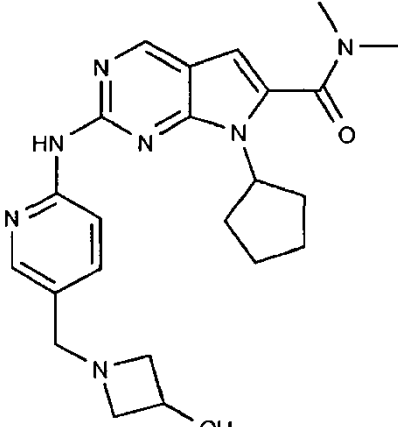
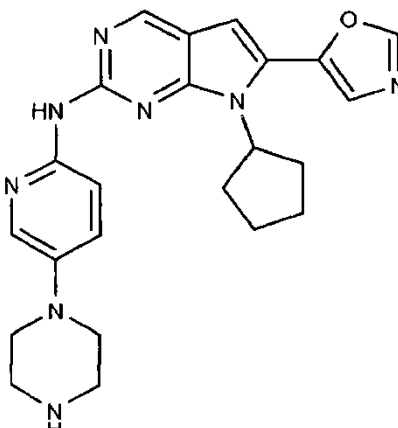
TABELL 1

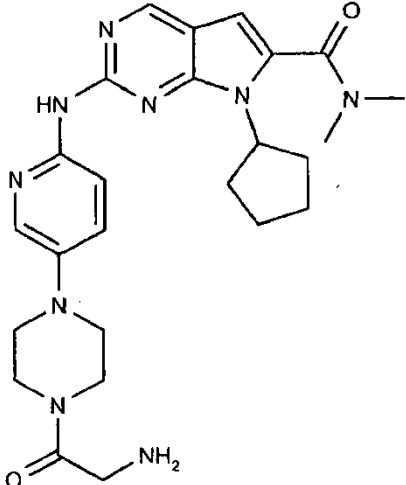
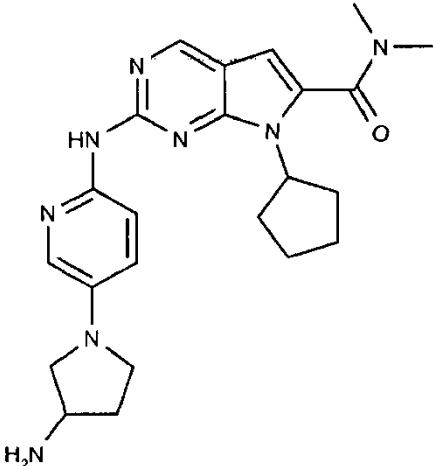
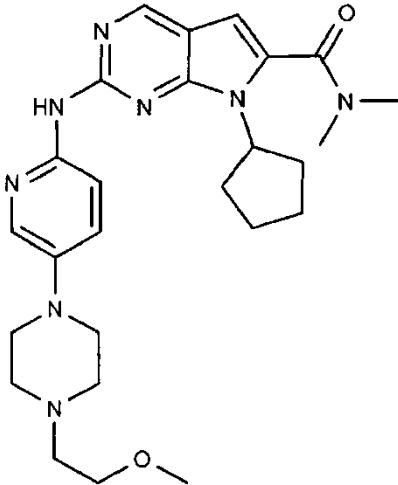
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 1

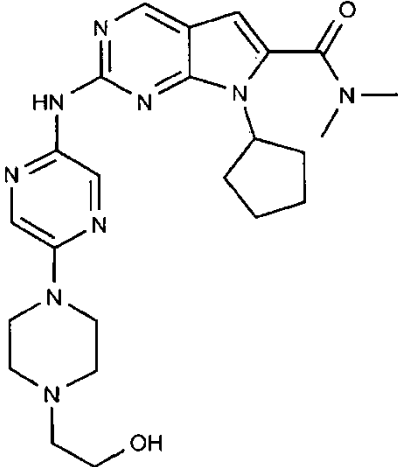
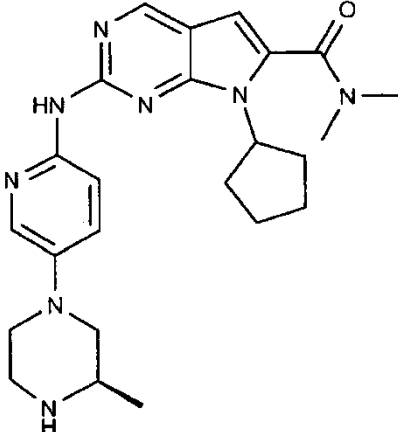
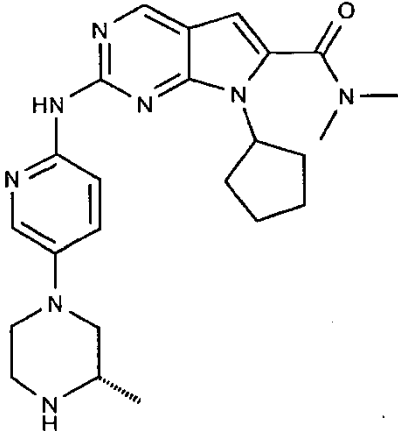
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 2
	Referanseeksempel 3
	Referanseeksempel 4

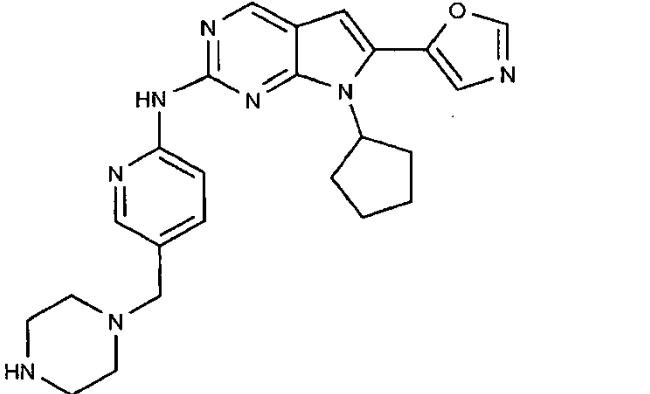
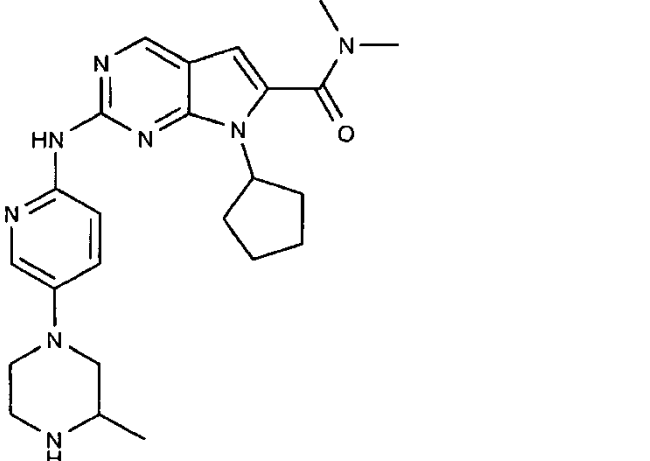
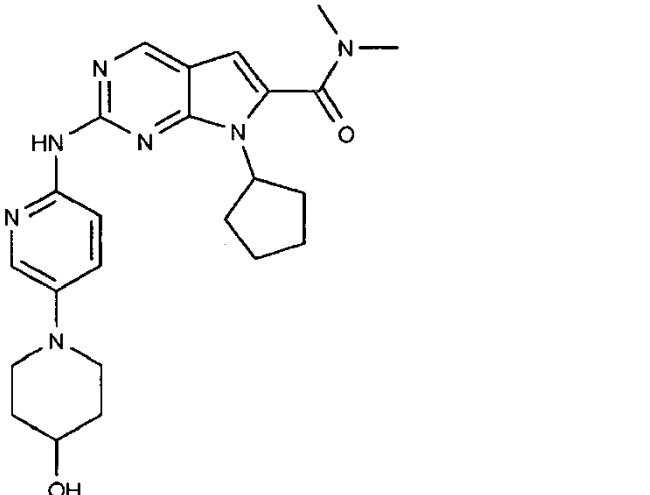
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 5
	Referanseeksempel 6
	Referanseeksempel 7

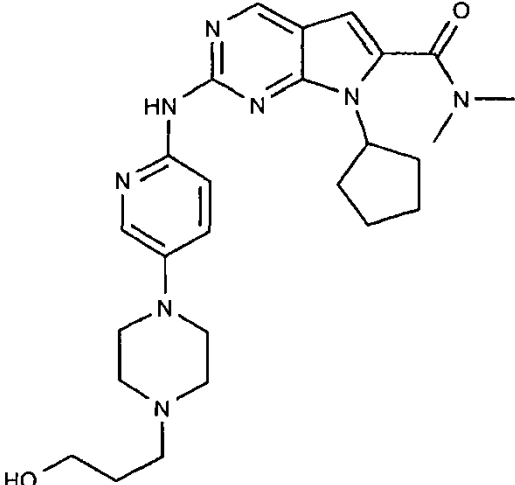
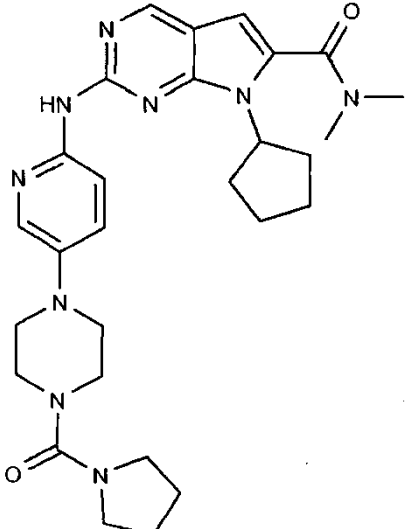
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 8
	Referanseeksempel 9

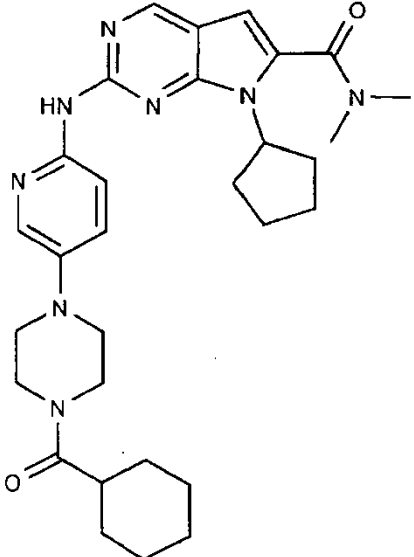
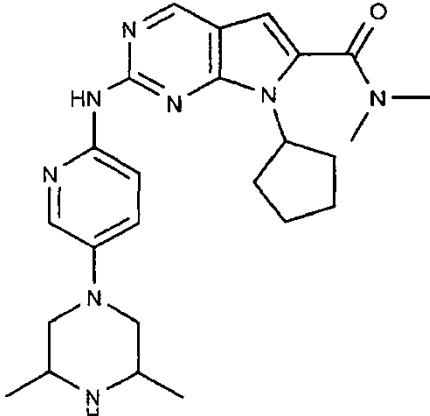
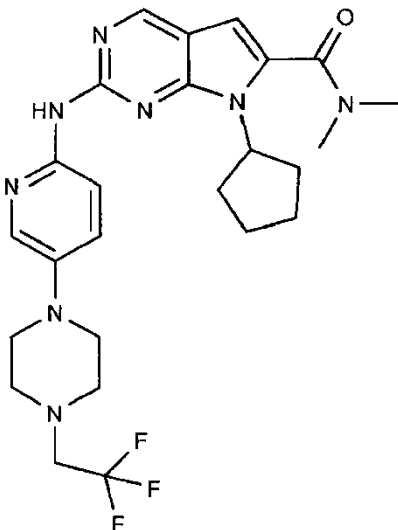
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 10
	Referanseeksempel 10A
	Referanseeksempel 11

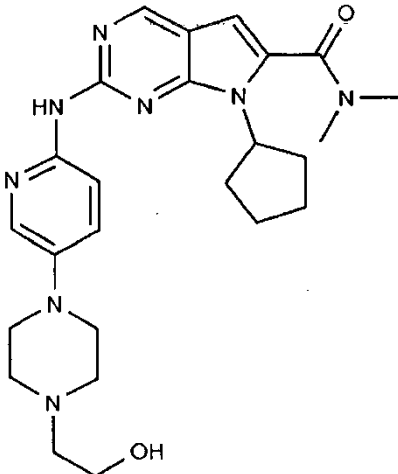
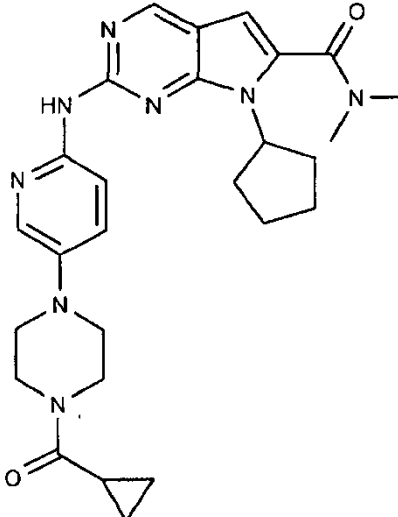
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 12
	Referanseeksempel 13
	Referanseeksempel 14

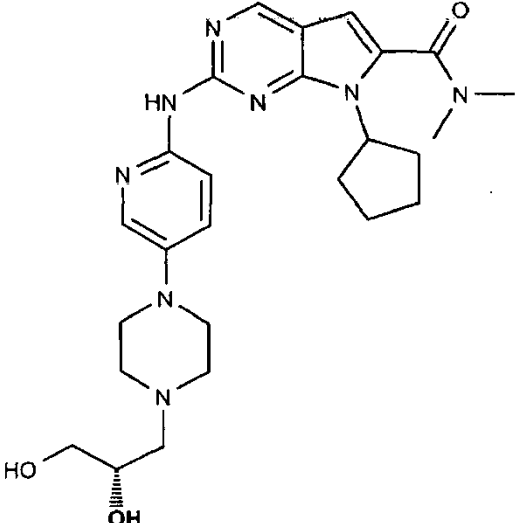
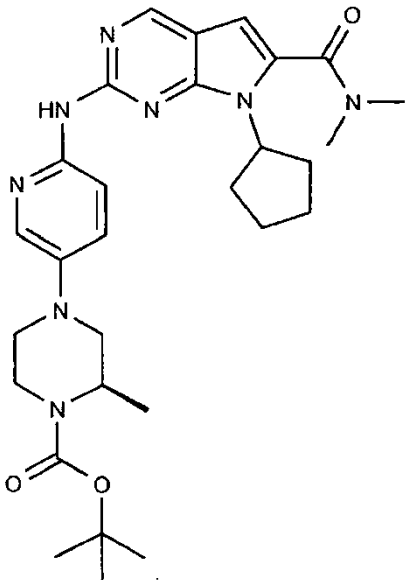
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 15
	Referanseeksempel 16
	Referanseeksempel 17

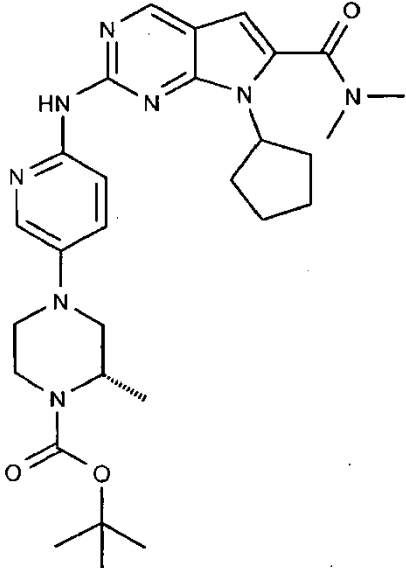
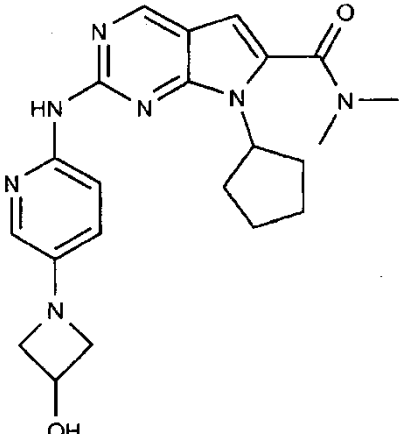
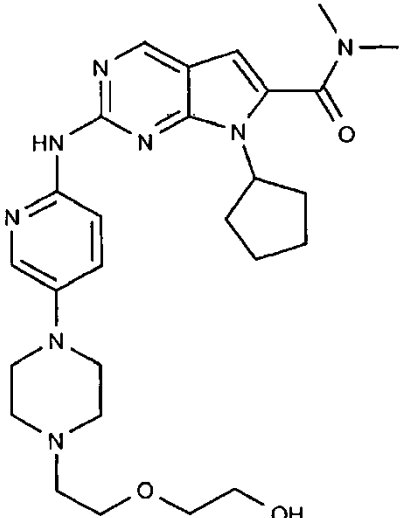
Forbindelse	Eksempelnummer
 <chem>Nc1ccc(cc1)Nc2nc3c(ncn3C4CCCC4)c5nc6ccccc6o5</chem>	Referanseeksempel 18
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(ncn1C3CCCC3)c4nc5ccccc5n4</chem>	Referanseeksempel 19
 <chem>CN(C)C(=O)c1c2c(ncn1C3CCCC3)c4nc5ccccc5n4</chem>	Referanseeksempel 20

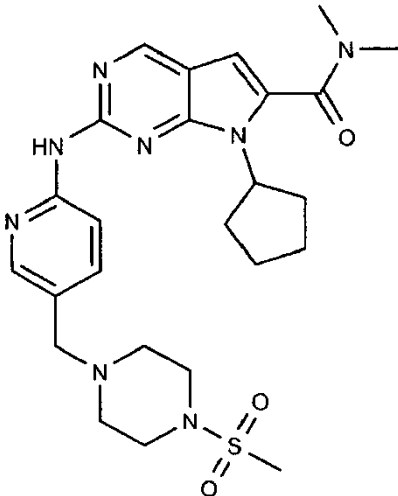
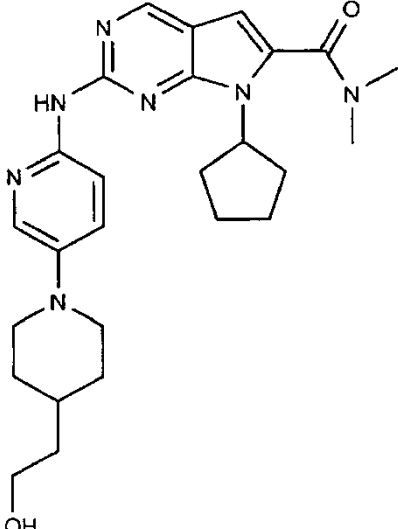
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 21
	Referanseeksempel 22

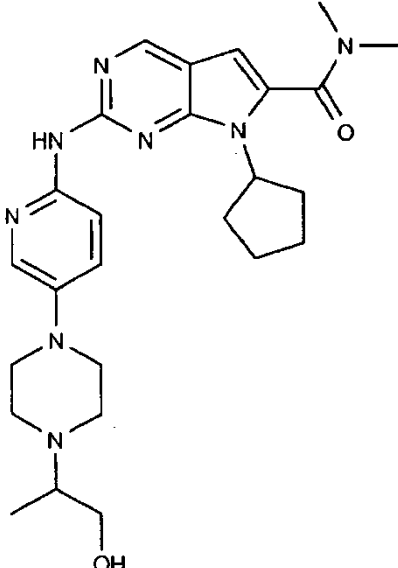
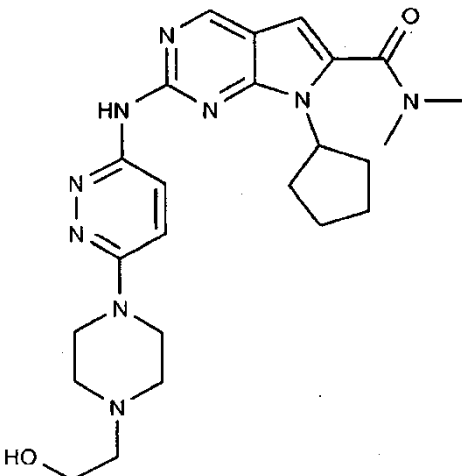
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 23
	Referanseeksempel 24
	Referanseeksempel 25

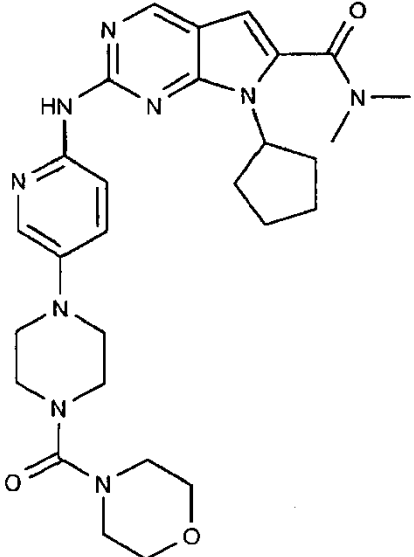
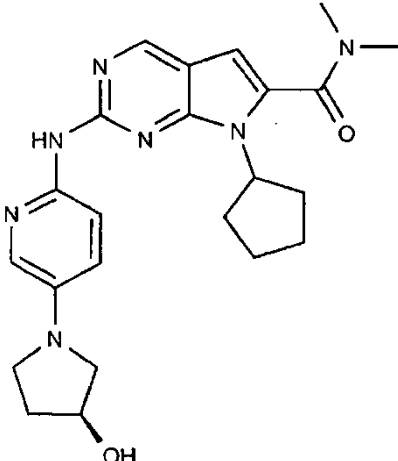
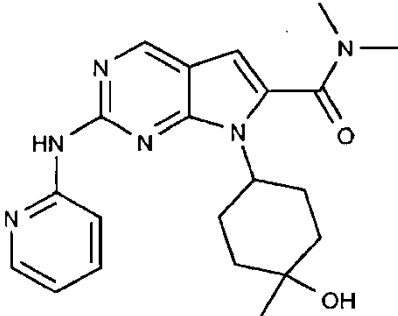
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 26
	Referanseeksempel 27

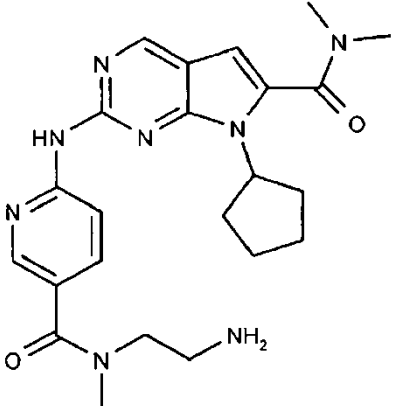
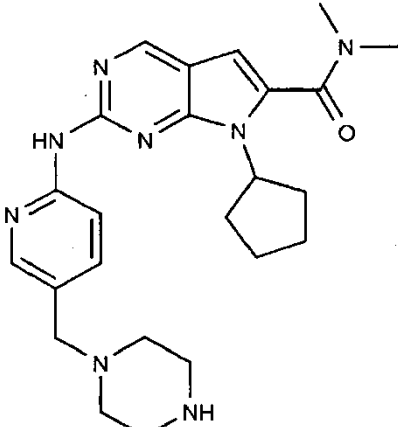
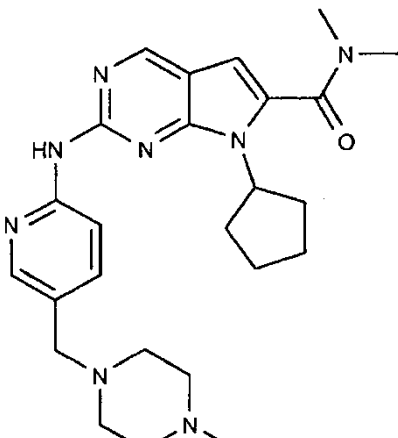
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 29
	Referanseeksempel 30

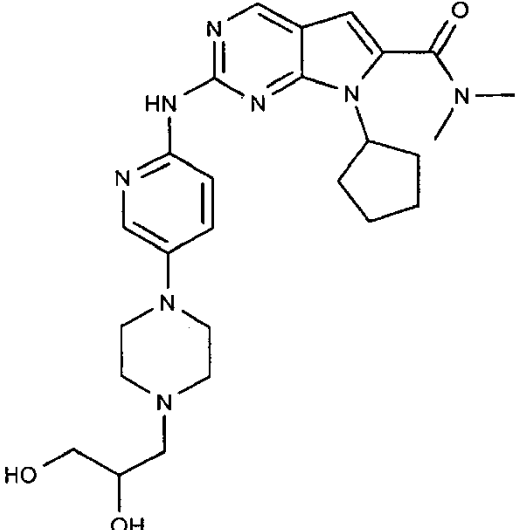
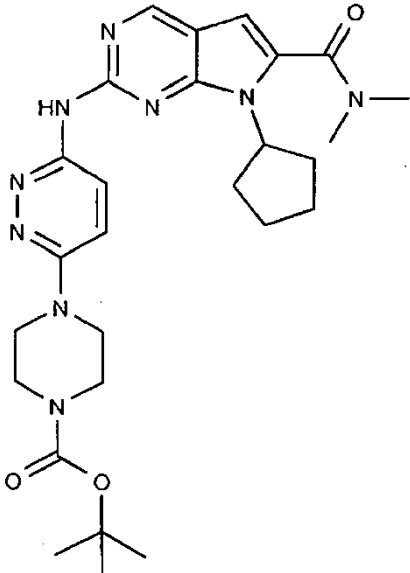
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 31
	Referanseeksempel 32
	Referanseeksempel 33

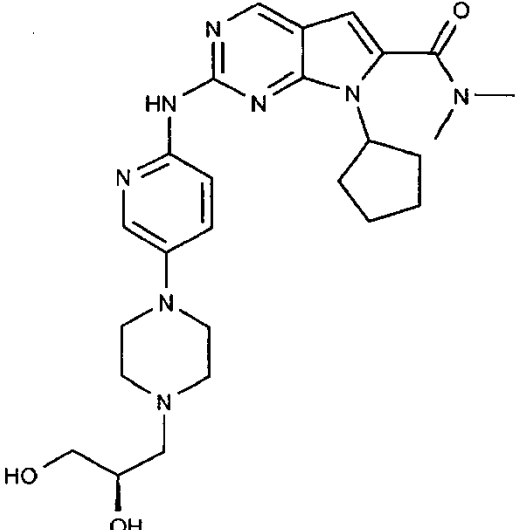
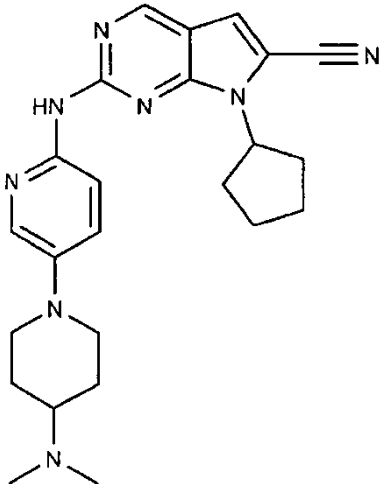
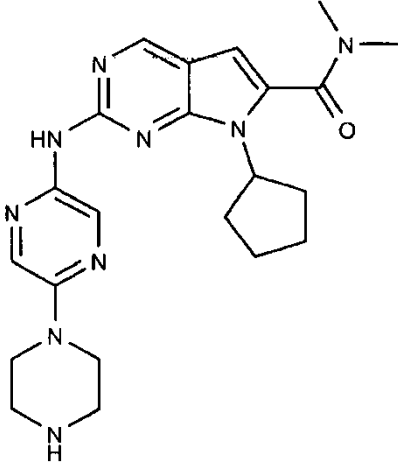
Forbindelse	Eksempelnummer
 <chem>CN(C)C(=O)C1=Cc2nc3c(ncn3C1C4CCCC4)Nc5ccc(cc5)CN6CCN(S(=O)(=O)C)CC6</chem>	Referanseeksempel 34
 <chem>CN(C)C(=O)C1=Cc2nc3c(ncn3C1C4CCCC4)Nc5ccc(cc5)CN6CCN(CCCO)CC6</chem>	Referanseeksempel 35

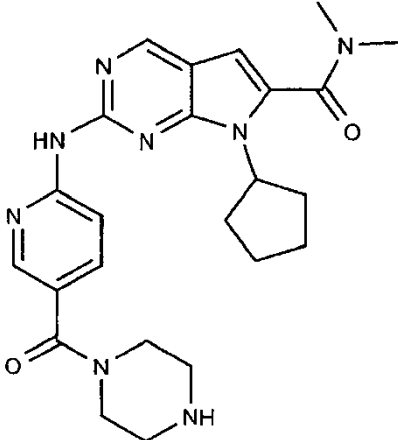
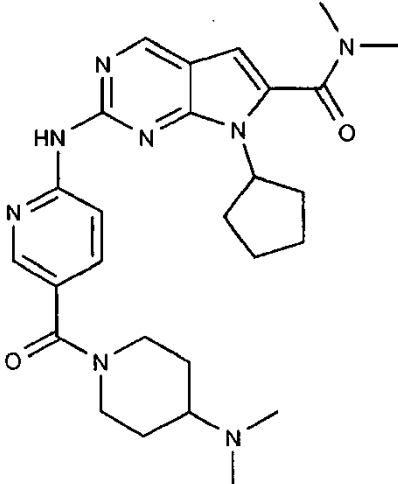
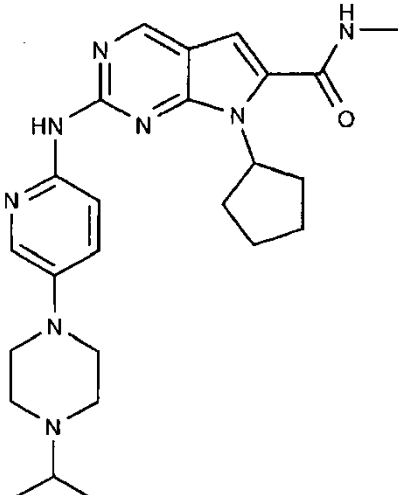
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 36
	Referanseeksempel 37

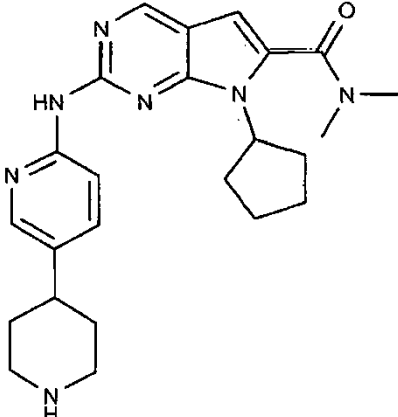
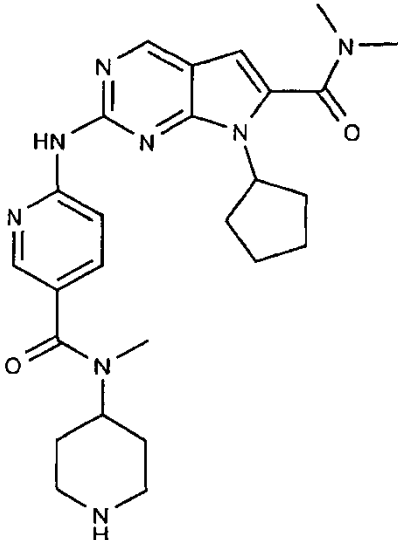
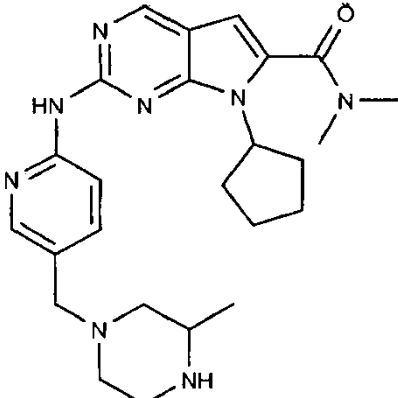
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 38
	Referanseeksempel 39
	Referanseeksempel 40

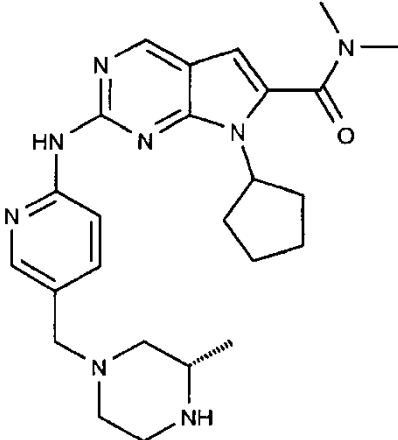
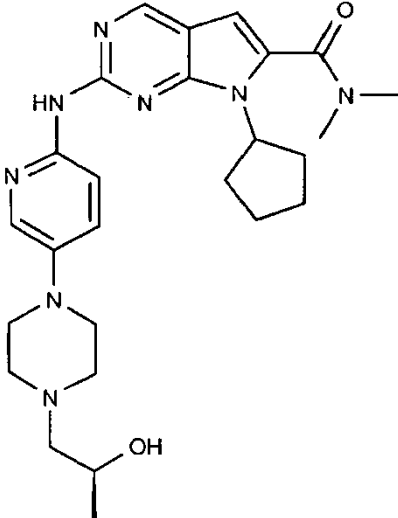
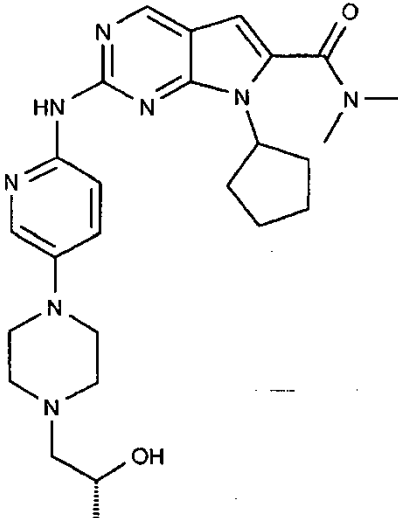
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 41
	Referanseeksempel 42
	Referanseeksempel 43

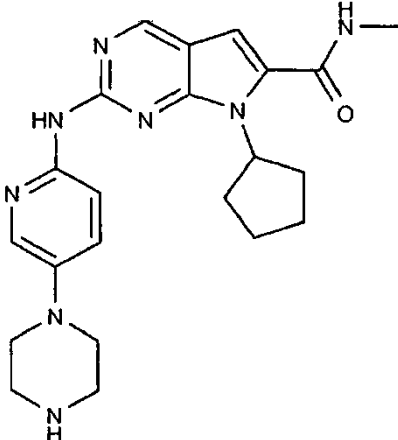
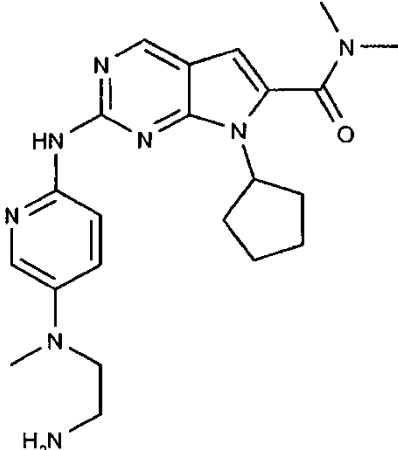
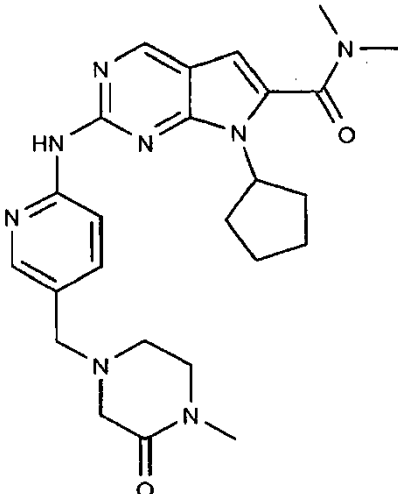
Forbindelse	Eksempelnummer
 <chem>CN1C(=O)c2cc3nc(Nc4ccc(N5CCN(CC5CCO)CCO)cc4)nc3c21</chem>	Referanseeksempel 44
 <chem>CC(=O)OCCN1CCN(CC1Cc2ccc(Nc3cc4nc5c(c3)nc(C)nc5C6CCCC6)cn4)cc2</chem>	Referanseeksempel 45

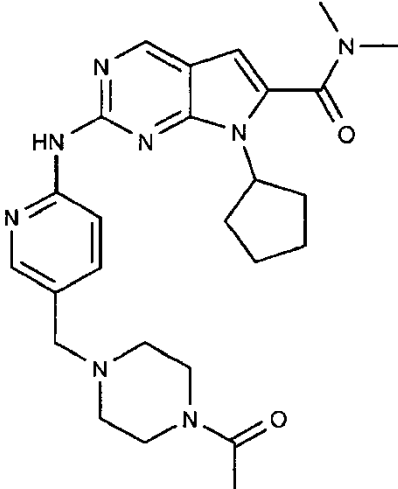
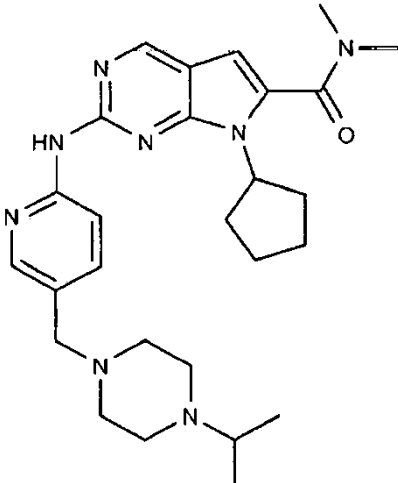
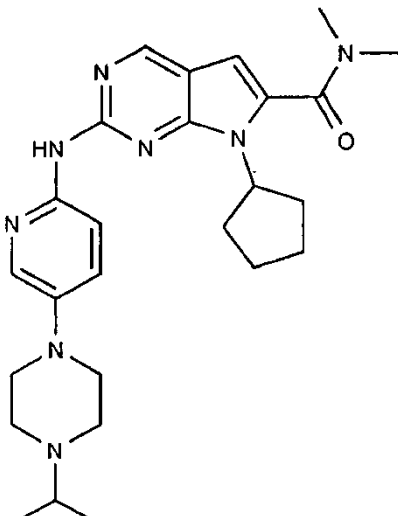
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 46
	Referanseeksempel 47
	Referanseeksempel 48

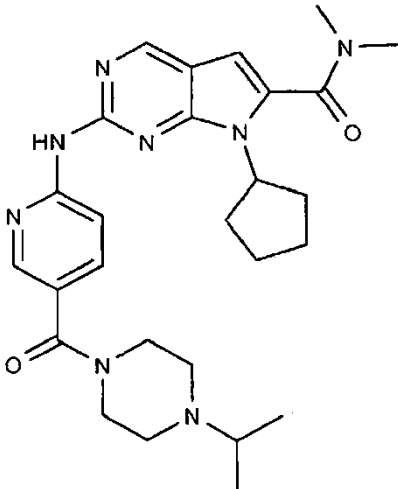
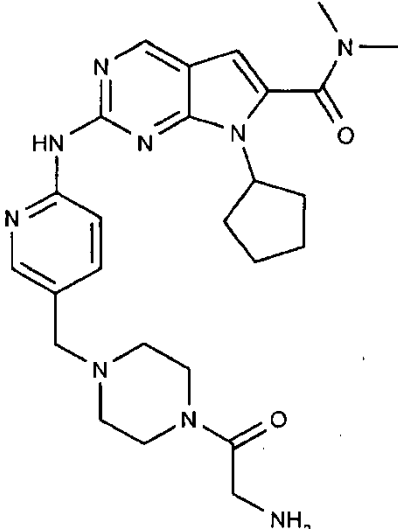
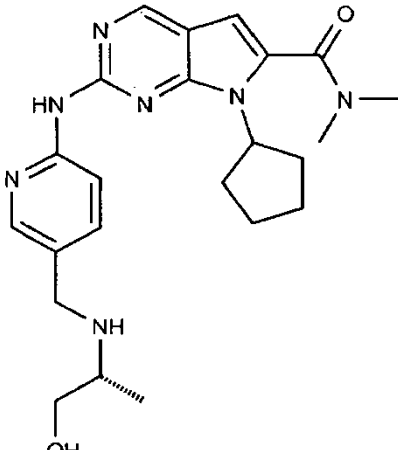
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 49
	Referanseeksempel 50
	Referanseeksempel 51

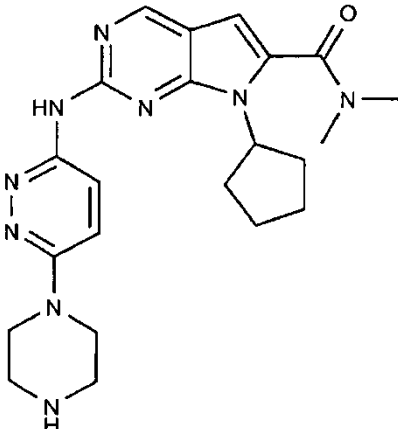
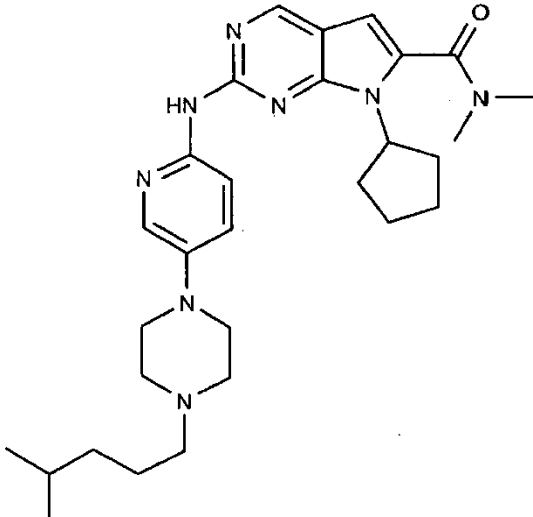
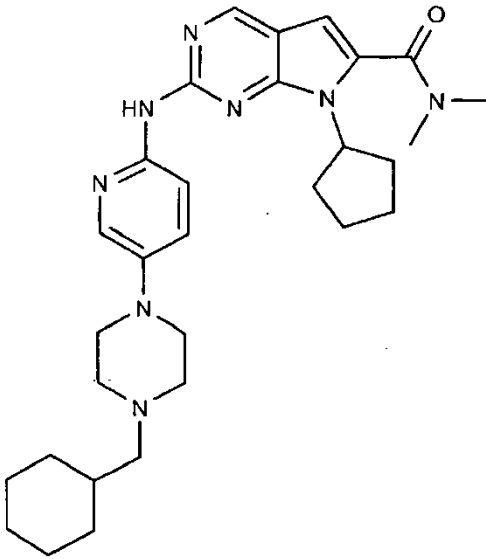
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 52
	Referanseeksempel 53
	Referanseeksempel 54

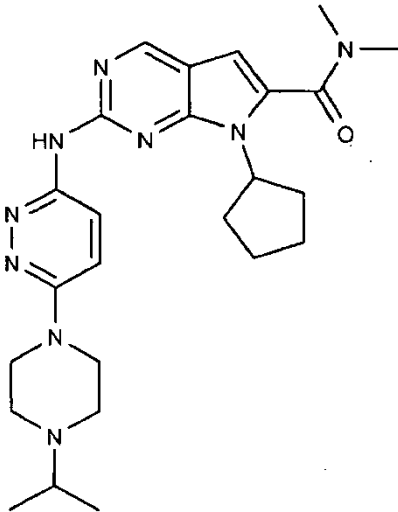
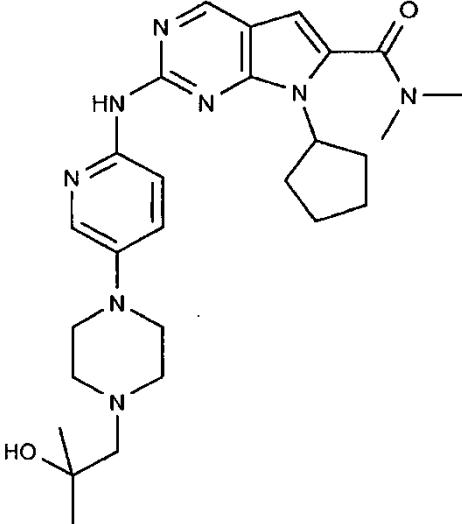
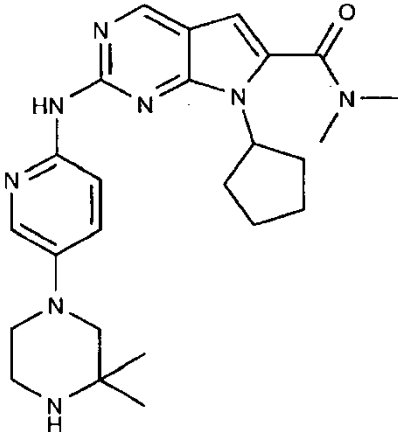
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 55
	Referanseeksempel 56
	Referanseeksempel 57

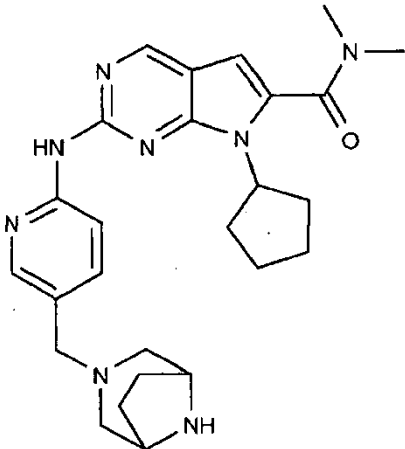
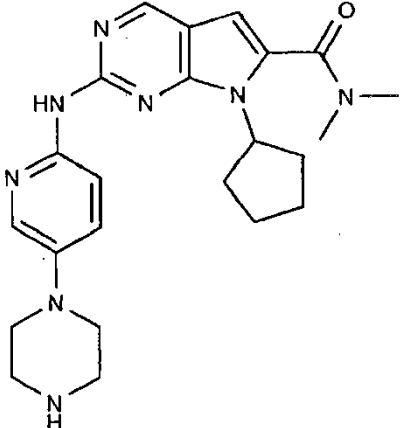
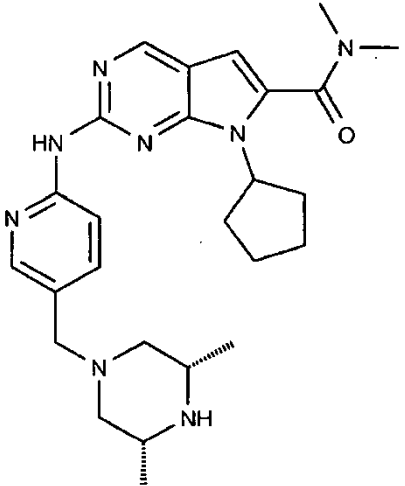
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 58
	Referanseeksempel 59
	Referanseeksempel 60

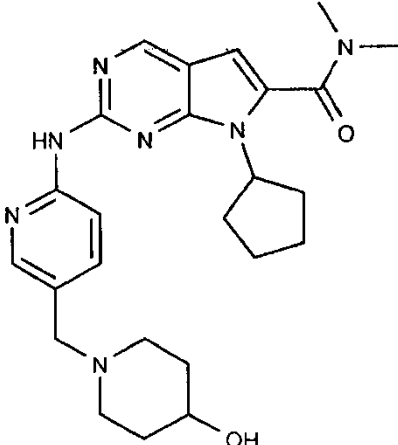
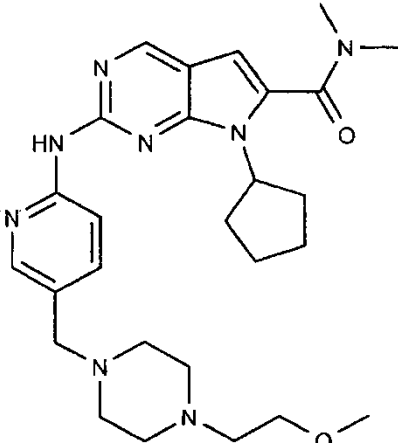
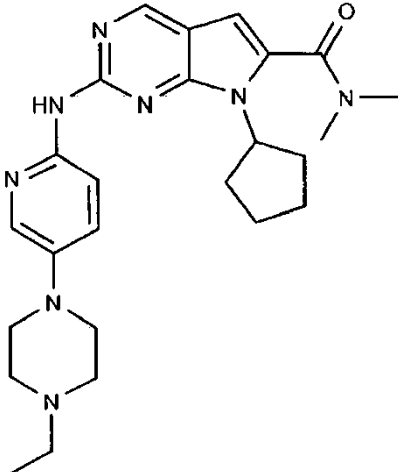
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 61
	Referanseeksempel 62
	Referanseeksempel 63

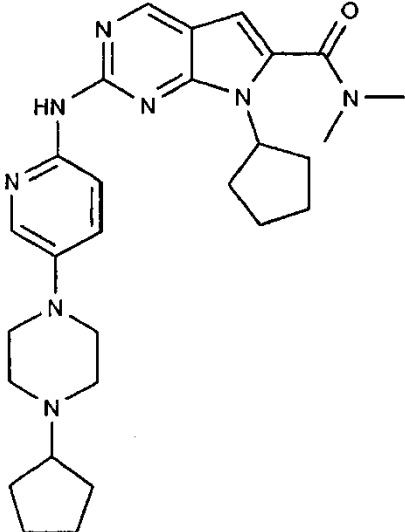
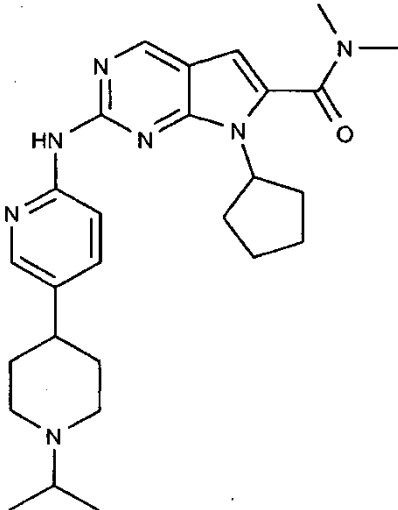
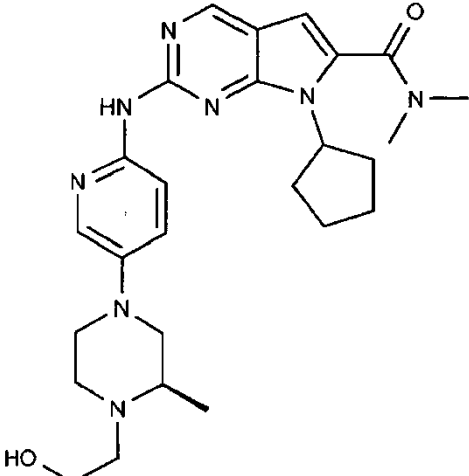
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 64
	Referanseeksempel 65
	Referanseeksempel 66

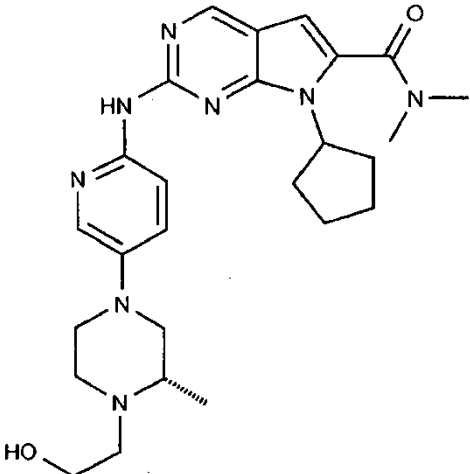
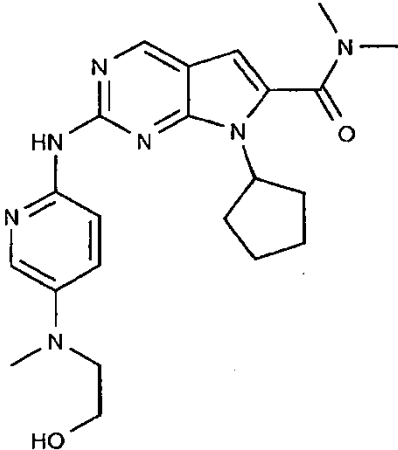
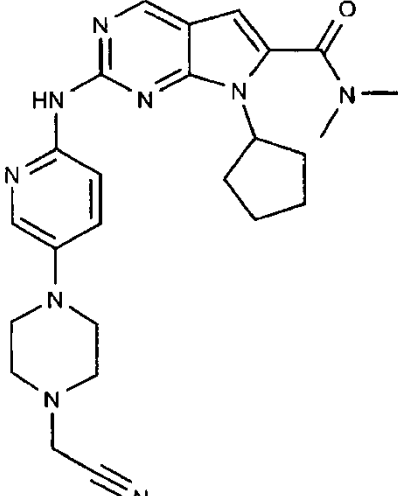
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 67
	Referanseeksempel 68
	Referanseeksempel 69

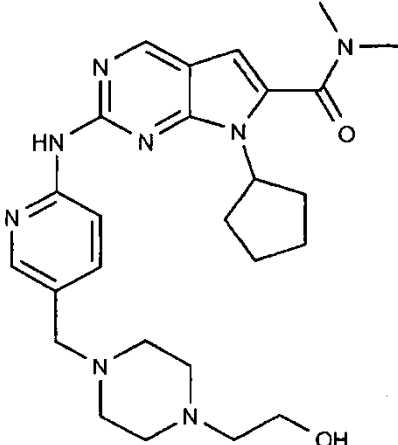
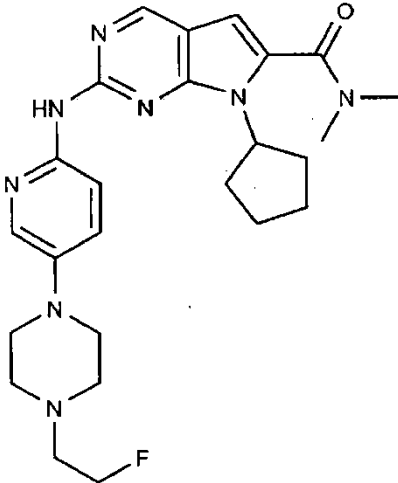
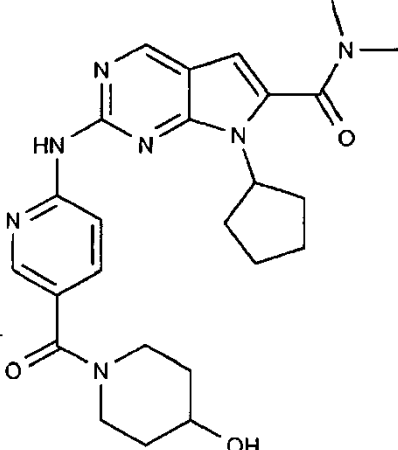
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 70
	Referanseeksempel 71
	Referanseeksempel 72

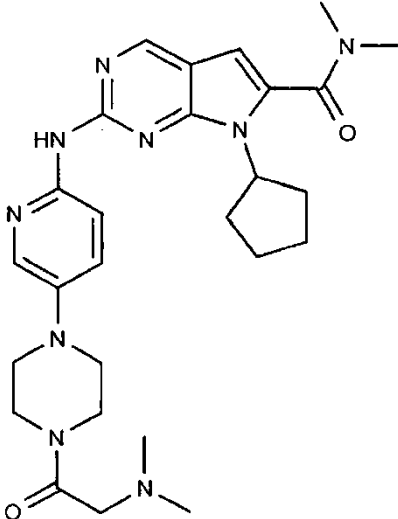
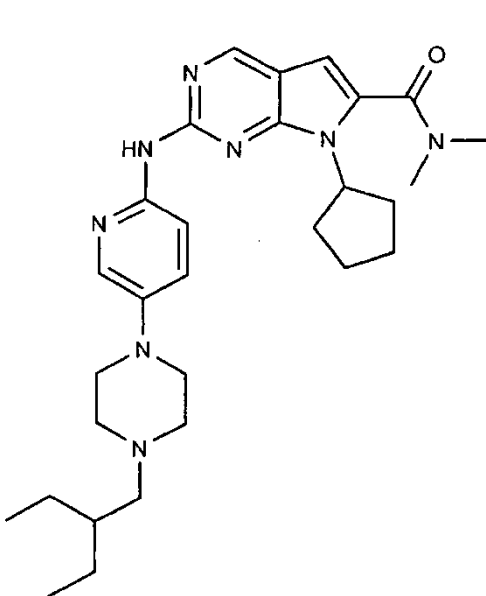
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 73
	Referanse 74
	Referanseeksempel 75

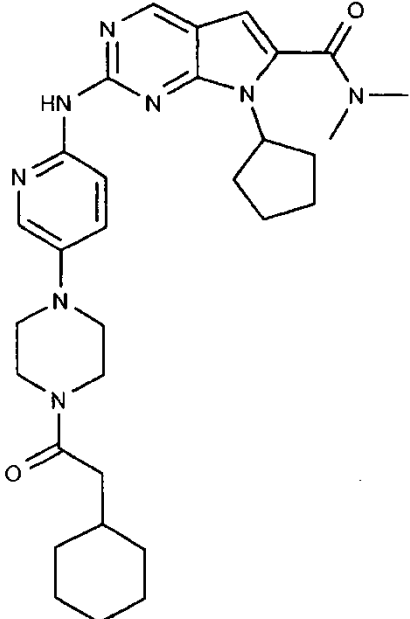
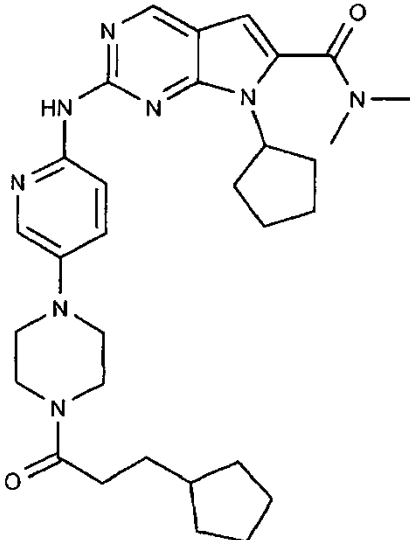
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 76
	Referanseeksempel 77
	Referanseeksempel 78

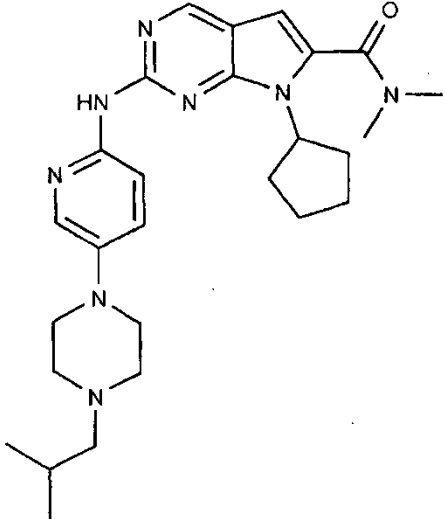
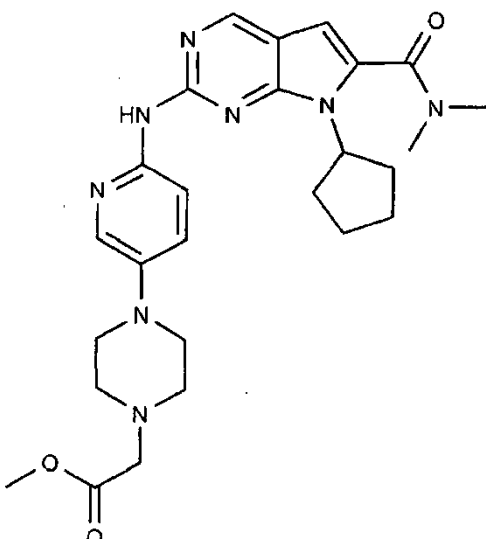
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 79
	Referanseeksempel 80
	Referanseeksempel 81

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 82
	Referanseeksempel 83
	Referanseeksempel 84

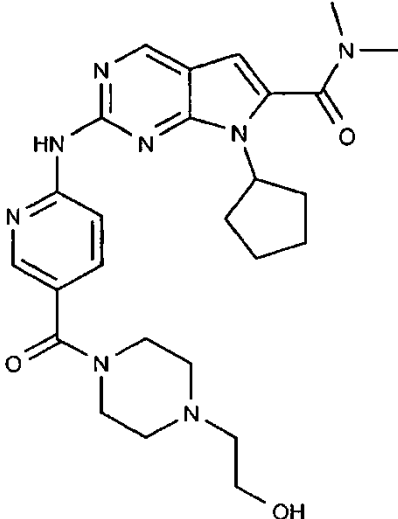
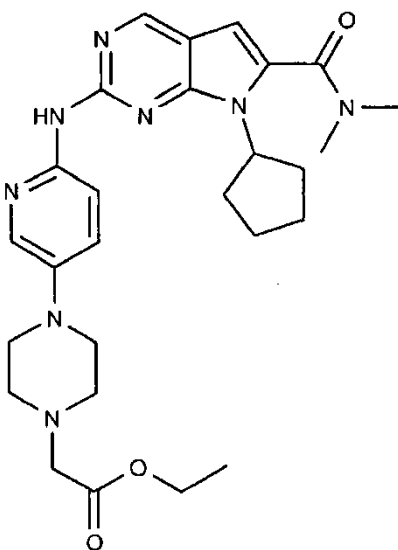
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 85
	Referanseeksempel 86
	Referanseeksempel 87

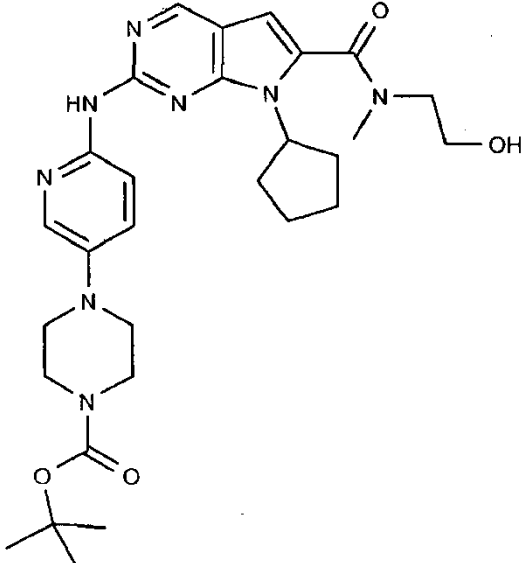
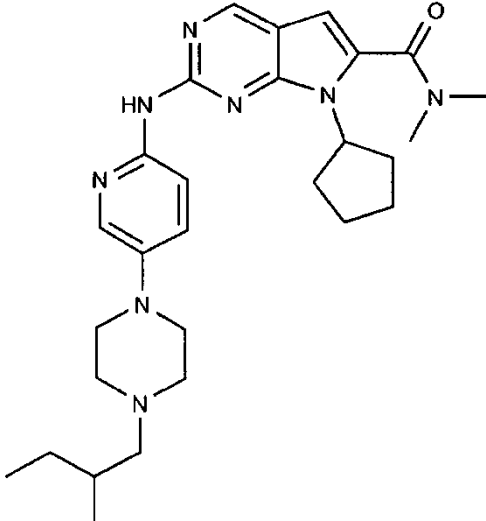
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 88
	Referanseeksempel 89

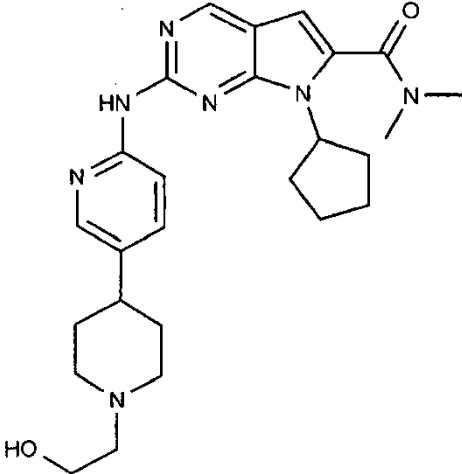
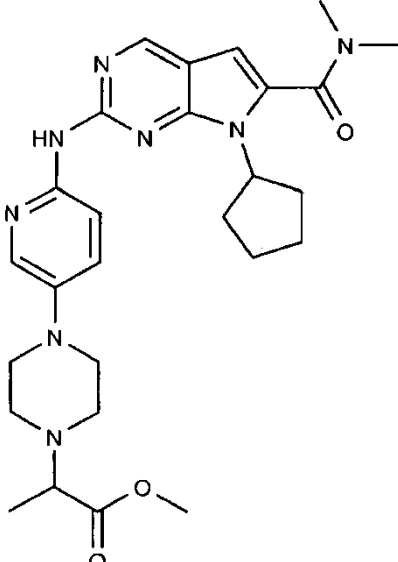
Forbindelse	Eksempelnummer
 Chemical structure of compound 90: A complex molecule featuring a fused indole-like system with a methyl-substituted nitrogen and a carbonyl group. This system is connected via an amine bridge to a pyridine ring, which is further linked to a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a carbonyl group, which is in turn linked to a cyclohexylmethyl group.	Referanseeksempel 90
 Chemical structure of compound 91: A complex molecule featuring a fused indole-like system with a methyl-substituted nitrogen and a carbonyl group. This system is connected via an amine bridge to a pyridine ring, which is further linked to a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a carbonyl group, which is in turn linked to a cyclopentylpropyl group.	Referanseeksempel 91

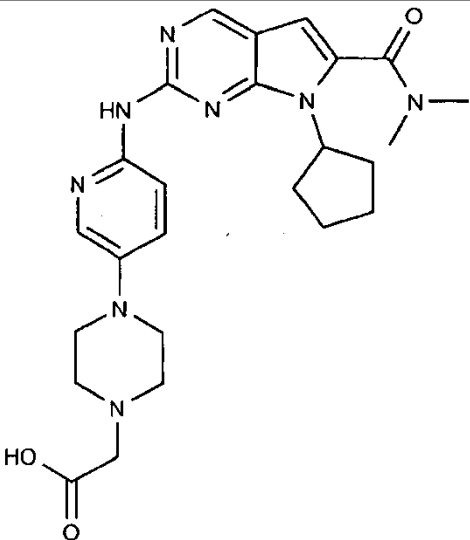
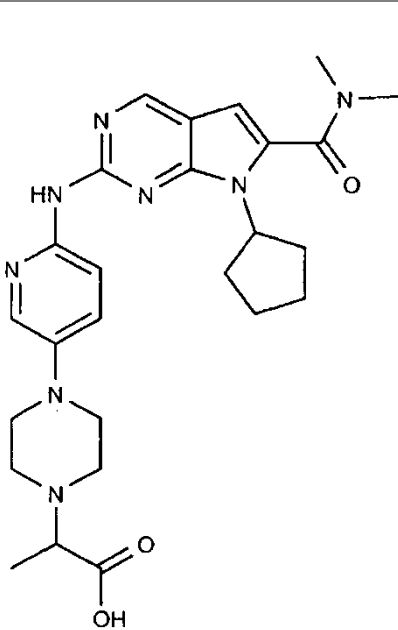
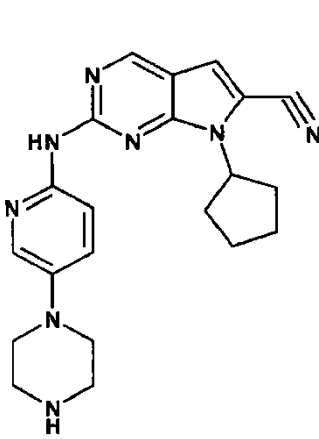
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 92
	Referanseeksempel 93

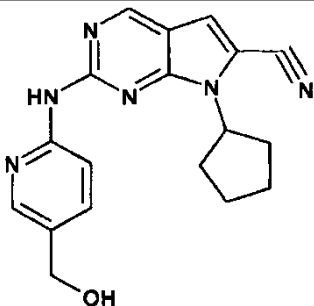
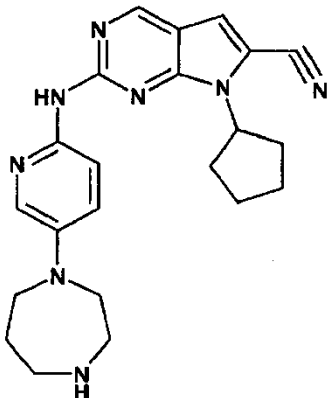
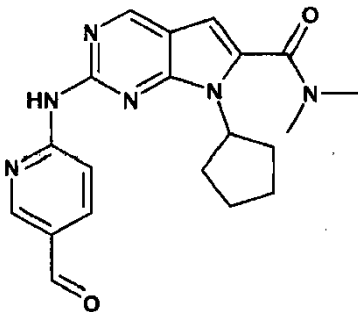
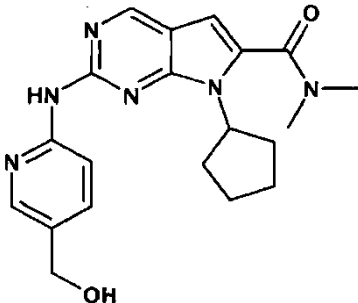
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 94
	Referanseeksempel 95

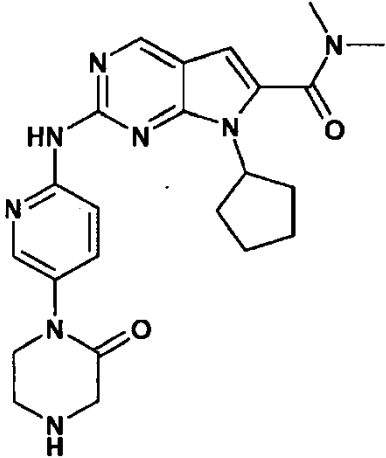
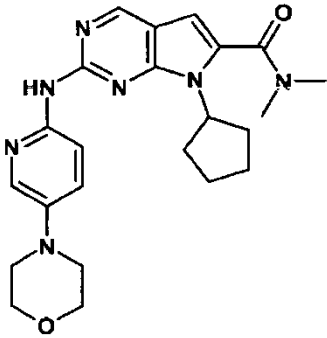
Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 96
	Referanseeksempel 97

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 98
	Referanseeksempel 99

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 100
	Referanseeksempel 101

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 102
	Referanseeksempel 103
	Referanseeksempel 104

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 105
	Referanseeksempel 106
	Referanseeksempel 107
	Referanseeksempel 108

Forbindelse	Eksempelnummer
	Referanseeksempel 109
	Referanseeksempel 110

Biologisk aktivitet

CDK4/syklin D1 Enzymatic Aktivitet Assay

5

En 384-brønners mikrotiter Lance TR-FRET (tidsløst - fluorescensenergioverføring) endepunktassay ble anvendt for CDK4/syklin D1 kinaseaktivitetmålinger. Det samme assayet ble anvendt for IC₅₀.bestemmelse av små molekylinhibitorer. Generelt ble kinasereaksjonene utført i 30 µl-volumer i reaksjonsløsningen inneholdende det følgende: 2 µl forbindelse (i 20 % DMSO), 18 uµl CDK4/syklin D1 i assaybuffer (50 mM HEPES, pH 7,5, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0,05 % BSA, 0,02 % Tween-20), 10 uL av blandingen av pRb152 og ATP. Den endelige reaksjonsblanding inneholder forbindelse (inhibitor) med konsentrasjonen varierende fra 0,005 - 10 µM, 2 % DMSO, 0,3 nM CDK4/syklin D1, 175 nM pRb152, og 3 µM ATP (Amersham Pharmacia, kat. nr. 27-2056-01). Alle reaksjoner ble kjørt ved romtemperatur i 384-brønners

10

15

hvite flatbunnede OptiPlates (Perkin Elmer, kat. nr. 6007290) i 60 min, og ble deretter stanset ved tilsetningen av 10 µl 120 mM EDTA. Signalene ble fanget ved tilsetningen av 40 µl av detekteringsløsningen inneholdende det følgende: Detekteringsbuffer (50 mM HEPES, pH 7,5, 30 mM EDTA, 0,1 % Triton x-100, 0,05 % BSA), 70 ng/ ml anti-fosfo-pRb(S780) (Cell Signaling Technology, kat. nr. 9307S), 1 nM Lance Eu-W1024-kanin anti-IgG (Perkin Elmer, kat. nr. AD0082), og 20 nM SureLight™ allofykocyanin-streptavidin (Perkin Elmer, kat. nr. CR130-100). De resulterende løsningene ble inkubert ved romtemperatur i 2 timer før avlesning på Evision fleretikettleser (Perkin Elmer, Envision 2102-0010). Merk: $IC_{50} < 0,005$ nM eller $IC_{50} > 10$ µM indikerer at virkelig IC_{50} er utenfor påvisningsområdet.

CDK4/syklin D1 rekombinant protein anvendt i det enzymatiske aktivitetsassayet ble fremstilt ved samtidig uttrykk for pDEST10-CDK4 (N-terminal His₆) og pFastBacDual-GST-hSyklinD1-virus i Sf21-celler. Det overuttrykte proteinet ble rensset ved Ni-NTA affinitetsreduksjon til >80 % renhet ved Sizing HPLC.

CDK1/syklin B enzymatisk aktivitetsassay

En 384-brønners mikrotiter IMAP-FP™ (Molecular Devices Trade Mark Technology) endepunktassay ble anvendt for CDK1/syklin B-kinaseaktivitetsmålinger. Det samme assayet ble anvendt for IC_{50} -bestemmelse av små molekylinhibitorer. Generelt ble kinasereaksjonene utført i 20 µl volumer i reaksjonsløsningen, som er sammensatt av 2 µl forbindelse (i 20 % DMSO), 8 µl CDK1/syklin B i the 1x reaksjonsbuffer (Molecular Devices, kat. nr. R8139), 10 µl substratblanding av Tamra Histone-H1-peptid (Molecular Devices, kat. nr. R7384) og ATP (Amersham Pharmacia, kat. nr. 27-2056-01) i the 1x reaksjonsbuffer med 1 mM DTT nylig tilsatt. Den endelige reaksjonsblandingen inneholder forbindelse (inhibitor) med konsentrasjonen varierende fra 0,005 - 10 µM, 2 % DMSO, 0,25 nM CDK1/syklin B, 100 nM Tamra Histone-H1-peptid, og 20 µM ATP.

Alle reaksjoner ble kjørt ved romtemperatur i svarte 384-brønners flatbunnede Costar-plater (Corning, kat. nr. 3710) i 120 min og deretter stanset ved tilsetningen av 60 µl 400-gangers fortynnet 1x progressiv bindingsbuffer A (Molecular Devices, kat. nr. R8139). De fluorescerende polariseringssignalene ble avlest på Evision fleretikettleser (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) etter 2

timers inkubering ved romtemperatur. Merk: $IC_{50} < 0,005 \text{ nM}$ eller $IC_{50} > 10 \text{ }\mu\text{M}$ indikerer at den virkelige IC_{50} er utenfor påvisningsområdet.

CDK2/syklin A enzymatisk aktivitetsassay

- 5 Assayet ble kjørt under betingelser som er identiske med betingelsene for CDK1/syklin B bortsett fra 0,25nM CDK1/syklin B ble erstattet med 0,3 nM CDK2/syklin A. Resultatene av assayene er vist i sammendrag i tabell 2.

TABELL 2

Eksempel nr.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Referanseeksempel 1	*	>15	>15	351.1
74	***	>15	>15	435.3
Referanseeksempel 78	***	>15	>15	463.3
Referanseeksempel 86	**	>15	>15	481.3
Referanseeksempel 26	**	>15	>15	479.3
Referanseeksempel 14	**	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 95	**	>15	>15	521.3
Referanseeksempel 33	**	>15	>15	523.4
Referanseeksempel 57	**	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 56	**	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 71	**	>15	>15	507.3
Referanseeksempel 21	***	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 44	**	>15	>15	509.3
Referanseeksempel 46	**	>15	>15	509.3
Referanseeksempel 29	**	15	>15	509.3
Referanseeksempel 79	**	>15	>15	503.3
Referanseeksempel 63	***	>15	>15	477.3
Referanseeksempel 36	**	>15	>15	493.4
Referanseeksempel 101	*	>15	>15	521.4
Referanseeksempel 103	**	>15	>15	507.3

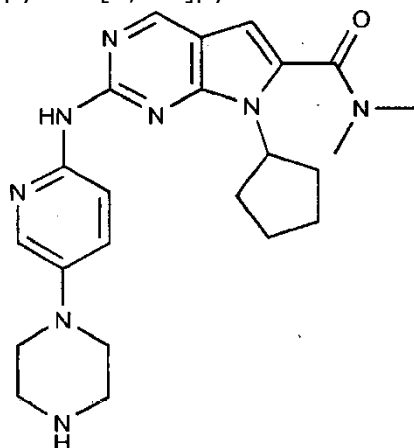
Eksempel nr.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Referanseeksempel 69	**	>15	>15	531.4
Referanseeksempel 92	***	>15	>15	491.3
Referanseeksempel 99	**	>15	>15	505.3
Referanseeksempel 90	**	>15	>15	519.4
Referanseeksempel 68	***	>15	>15	519.4
Referanseeksempel 25	**	>15	>15	517.3
Referanseeksempel 10	**	>15	>15	492.4
Referanseeksempel 84	**	>15	>15	474.3
Referanseeksempel 9	**	>15	>15	488.3
Referanseeksempel 7	**	>15	>15	477.3
Referanseeksempel 27	**	>15	>15	503.3
Referanseeksempel 23	**	>15	>15	545.3
Referanseeksempel 90	**	>15	>15	559.4
Referanseeksempel 91	**	>15	>15	559.4
Referanseeksempel 12	**	>15	>15	492.3
Referanseeksempel 88	***	>15	>15	520.5
Referanseeksempel 22	**	>15	>15	532.3
Referanseeksempel 94	**	>15	>15	546.3
Referanseeksempel 38	**	>15	>15	548.3
Referanseeksempel 30	*	>15	>15	549.3
Referanseeksempel 31	*	>15	>15	549.3
Referanseeksempel 19	***	>15	>15	448.3
Referanseeksempel 16	***	>15	>15	449.3
Referanseeksempel 81	**	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 17	**	>15	>15	449.3
Referanseeksempel 82	**	>15	>15	493.3
Referanseeksempel 72	**	>15	>15	463.3

Eksempel nr.	CDK4 (µM)	CDK1 (µM)	CDK2 (µM)	MS (MH+)
Referanseeksempel 24	**	>15	>15	463.3
Referanseeksempel 4	**	>15	>15	449.2
Referanseeksempel 8	**	14	8	449.3
Referanseeksempel 13	**	>15	>15	435.3
Referanseeksempel 39	**	>15	>15	436.3
Referanseeksempel 32	**	>15	>15	422.5
Referanseeksempel 59	**	>15	>15	423.4
Referanseeksempel 83	*	>15	>15	424.2
Referanseeksempel 10A	**	12	14	436.3
Referanseeksempel 34	*	>15	>15	527.4
Referanseeksempel 42	**	>15	>15	449.3
Referanseeksempel 43	**	>15	>15	463.6
Referanseeksempel 54	**	>15	>15	463.3
Referanseeksempel 55	**	>15	>15	463.4
Referanseeksempel 60	*	>15	>15	477.4
Referanseeksempel 61	*	>15	>15	491.5
Referanseeksempel 62	**	>15	>15	491.4
Referanseeksempel 65	**	>15	>15	506.4
Referanseeksempel 73	**	>15	>15	475.6
Referanseeksempel 75	**	>15	>15	477.2
Referanseeksempel 76	**	>15	>15	464.4
Referanseeksempel 77	**	>15	>15	507.5
Referanseeksempel 85	**	>15	>15	493.4
Referanseeksempel 66	**	>15	>15	438.3
Referanseeksempel 3	**	>15	>15	477.3
Referanseeksempel 53	**	>15	>15	491.3
Referanseeksempel 49	**	>15	>15	463.3

Eksempel nr.	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
Referanseeksempel 96	**	>15	>15	507.3
Referanseeksempel 50	**	>15	>15	505.5
Referanseeksempel 87	**	13	>15	478.3
Referanseeksempel 41	***	14.8	4.7	451.3
Referanseeksempel 6	***	>15	>15	477.3
Referanseeksempel 20	**	>15	>15	450.3
Referanseeksempel 35	**	4.7	2.9	478.3
Referanseeksempel 52	**	>15	>15	434.3
Referanseeksempel 80	**	>15	>15	476.3
Referanseeksempel 100	**	>15	>15	478.3
Referanseeksempel 45	*	>15	20	536.3
Referanseeksempel 67	**	>15	>15	436.3
Referanseeksempel 70	**	>15	>15	478.3
Referanseeksempel 37	**	>15	>15	480.3
Referanseeksempel 48	*	>15	>15	436.3
Referanseeksempel 15	*	>15	>15	480.6
Referanseeksempel 40	*	>15	>15	395.3
Referanseeksempel 47	***	2.6	8.3	431.3
Referanseeksempel 58	**	>15	>15	421.2
Referanseeksempel 51	**	>15	>15	463.4
Referanseeksempel 11	***	1.3	3.5	431.2
Referanseeksempel 18	***	1.1	2.8	445.2
Referanseeksempel 109	*	>15	>15	448.5
Referanseeksempel 110	*	>15	>15	436.1
Forklaring Større enn 0,1, og mindre enn eller lik 1,0 = * Større enn 0,01, og mindre enn eller lik 0,1 = ** Større enn 0,001, og mindre enn eller lik 0,01 = ***				

Patentkrav

1. Forbindelsen som er 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som har følgende formel

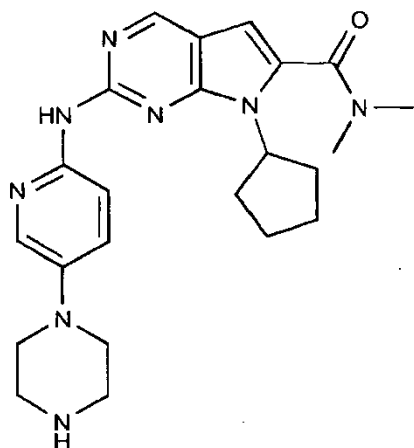


5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 7-syklopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyredimetylamid som har følgende formel

10



3. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 for anvendelse som et legemiddel.

15

4. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5. Kombinasjon omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 sammen med et annet middel.

5 **6.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av cancer.

10 **7.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 6 hvori canceren er valgt fra gruppen bestående av: brystcancer, bukspyttkjertelcancer, kolorektal cancer, lungecancer og melanom.

8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6, hvori canceren er sarkom, leukemi, gliom, familiært melanom eller melanom.

15 **9.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6, hvori canceren er et karsinom i blære, bryst, tykktarm, nyre, epidermis, lever, lunge, spiserør, galleblære, eggstokk, bukspyttkjertel, mage, livmorhals, skjoldbruskkjertel, nese, hode og hals, prostata eller hud; en hematopoietisk tumor med lymfoid cellelinje; en hematopoietisk tumor med myeloid cellelinje; follikulær skjoldbruskkjertelcancer; en tumor av mesenkymal opprinnelse; en tumor i det
20 sentrale eller perifere nervesystemet; melanom; seminom; teratokarsinom; osteosarkom; xeroderma pigmentosum; keratoktantom; follikulær skjoldbruskkjertelcancer; eller Kaposi sarkom.

25 **10.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori den hematopoietiske tumoren med lymfoid cellelinje er leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, B-cellelymfom, T-cellelymfom, multippelt myelom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, hårcellelymfom eller Burketts lymfom.

30 **11.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6, hvori canceren er brystcancer, eggstokkcancer, tykktarmcancer, prostatacancer, spiserørscancer, plateepitelcancer og ikke-småcellede lungekarsinomer.

35 **12.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori tumoren i det sentrale eller perifere nervesystemet er astrocytom, nevroblastom, gliom eller schwannom.

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6, hvori canceren er småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, bukspyttkjertelcancer, brystcancer, glioblastoma multiforme, T-celle ALL og kappecellelymfom.

5 **14.** Forbindelse ifølge krav 2 for anvendelse som medikament.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 **16.** Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge krav 2 sammen med et annet middel.

17. Forbindelse ifølge krav 2 for anvendelse i behandlingen av cancer.