



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2452940 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.17
(86)	Europeisk søknadsnr	10796921.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.16
(30)	Prioritet	2009.07.10, JP, 2009164196
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP-Japan
(72)	Oppfinner	KITADE, Makoto, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan OHKUBO, Shuichi, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan YOSHIMURA, Chihoko, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan YAMASHITA, Satoshi, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan OSHIUMI, Hiromi, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan UNO, Takao, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan KAWAI, Yuichi, c/o Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-8527, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Azabisykloforbindelse og salt derav**

(56) **Anførte publikasjoner**
WO-A1-2008/025947
WO-A1-2008/115719
WO-A1-2010/106290
WO-A2-2008/118391
JP-T- 2007 505 933
JP-T- 2008 519 790
JP-T- 2009 504 669

AZABISYKLOFORBINDELSE OG SALT DERAV**Oppfinnelsens område**

5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en azabisyklosammensetning eller et salt derav og en farmasøytisk sammensetning inneholdende den samme, et forebyggende og/eller terapeutisk middel most kreft osv. basert på HSP90-inhiberende aktivitet.

10 **Oppfinnelsens bakgrunn**

15 **[0002]** En gruppe proteiner kalt molekylledsagere er et multifunksjonelt protein som fremmer dannelsen av de funksjonelle strukturene hos andre proteiner eller vedlikeholder disse strukturene, fremmer riktig tilknytning, inhiberer unødvendig
aggregering, beskytter andre proteiner fra degradering og fremmer sekresjon
(ikke-patentdokument 1). HSP90 er en molekylledsager som utgjør så mye som omtrent 1 til 2 % av alle intracellulært oppløselige proteiner og imidlertid er unødvendig for biosyntesen av de fleste polypeptider, i motsetning til andre
ledsagerproteiner (ikke-patentdokument 1). Signalrelaterte faktorer (f.eks.
20 ERBB1/EGFR, ERBB2/HER2, MET, IGF1R, KDR/VEGFR, FLT3, ZAP70, KIT, CHUK/IKK, BRAF, RAF1, SRC og AKT), cellesyklusregulatorer (f.eks. CDK4, CDK6, Cyclin D, PLK1 and BIRCS) og transkripsjonsregulatorer (f.eks. HIF-1 α , p53, androgen-reseptor, østrogen-reseptor og progesteron-reseptor) er kjent som hovedklientproteiner hvis strukturelle dannelse eller stabilitet reguleres av HSP90
25 gjennom interaksjonen derimellom (ikke-patentdokument 2 og 3). HSP90 er dypt involvert i celleproliferasjon eller -overlevelse ved opprettholding av normale funksjoner i disse proteinene. HSP90 er videre nødvendig for de normale funksjonene av muterte eller kimære faktorer (f.eks. BCR-ABL og NPM-ALK) som forårsaker karsinogenese eller forverring av kreft. Dette indikerer betydningen av
30 HSP90 særlig for prosesser slik som karsinogenese, kreftoverlevelse, vekst, forverring og metastase (ikke-patentdokument 2).

35 **[0003]** Inhiberingen av ledsagerfunksjonene av HSP90 ved spesifikke inhibitorer, slik som geldanamysin, forårsaker inaktivering, destabilisering og degradering av klientproteiner, resulterende i induksjon av et opphold i celleproliferasjon eller apoptose (ikke-patentdokument 4). Med hensyn på de fysiologiske funksjonene til HSP90, karakteriseres HSP90-inhibitorer av at de samtidig kan inhibere et

mangfold av signalbaner involvert i kreftoverlevelse/-vekst. HSP90-inhibitorer kan således tjene som legemiddel med bred og effektiv antikreft aktivitet. Fra funnene at kreftcelleavledet HSP90 har høyere aktivitet og høyere affinitet for ATP eller inhibitorer enn de for normal celleavledet HSP90, har det vært forventet at HSP90-inhibitorer vil kunne tjene som legemiddel med høy kreftselektivitet (ikke-patentdokument 5). Den kliniske utviklingen av et mangfold av HSP90-inhibitorer som antikreftmiddel er for tiden pågående. De mest avanserte geldanamysinderivat, 17-allylamino-17-demetoksygeldanamysin (17-AAG), er under utvikling som enkeltmiddel samt under testing for kombinert anvendelse sammen med forskjellige antikreftmiddel (ikke-patentdokument 3 og 4). Problemene med 17-AAG, slik som dårlig løselighet, ustabilitet i løsninger, lav oral absorbering og levertoksisitet, har imidlertid også vært påpekt (ikke-patentdokument 4 og 5). En ny type HSP90-inhibitor er således ønskelig. Det har også blitt rapportert at HSP90-inhibitorer ikke bare har antikreftaktivitet, men også kan tjene som terapeutisk middel for autoimmune sykdommer, inflammatoriske sykdommer, sykdommer i sentralnervesystemet (f.eks. Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og Huntingtons sykdom), virusinfeksjoner, kardiovaskulær sykdom osv. (ikke-patentdokument 2 og 6).

[0004] JP 2007-505933 T og WO 2005/028434 vedrører heterosykliske sammensetninger som varmesjokkprotein 90 (HSP90)-inhibitorer.

Kjent teknikk-dokumenter

Patentdokument

[0005]

Patentdokument 1: Internasjonalt publikasjonsnr. WO2007035620

Patentdokument 2: Internasjonalt publikasjonsnr. WO2008024978 Ikke-patentdokument.

Ikke-patentdokument 1: Nature Reviews Cancer 5, 761-772 (2005)

Ikke-patentdokument 2: TRENDS in Molecular Medicine 6, 283-290 (2004)

Ikke-patentdokument 3: Clin Can Res 15, 9-14 (2009)

Ikke-patentdokument 4: Current Opinion in Pharmacology 8, 370-374 (2008)

Ikke-patentdokument 5: Drug Resistance Updates 12, 17-27 (2009)

Ikke-patentdokument 6: BMC Neuroscience 9 (Suppl 2), 2008

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

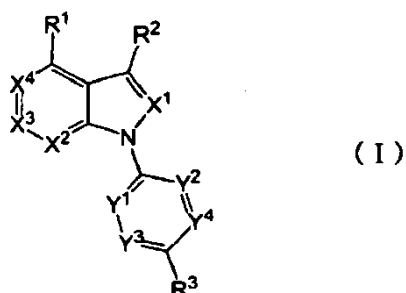
5 Problemer som skal løses med oppfinnelsen

[0006] Et mål med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en nyskapende azabisyklosammensetning som har både HSP90-inhiberende aktivitet og celleproliferasjonsinhiberende virkning. Et annet mål med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et farmasøytisk produkt som er nyttig i forebyggingen og/eller behandlingen av sykdom som involverer HSP90, særlig kreft, basert på den HSP90-inhiberende aktiviteten.

15 Midler for å løse problemene

[0007] De herværende oppfinnerne har intensivt studert forskjellige forbindelser med HSP90-inhiberende virkning og følgelig fullført oppfinnelsen ved å finne at en nyskapende forbindelse representert av den generelle formelen (I) vist nedenfor, som har en umettet heterosyklisk gruppe ved posisjon 4 (R^1 i den generelle formelen (I)) av azabisykloforbindelsen, viser svært utmerket inhiberende aktivitet mot HSP90 og viser videre utmerket celleproliferasjonsinhiberende virkning på kreftcellelinjer.

[0008] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer spesifikt en forbindelse representert av den følgende generelle formelen (I) eller et salt derav:



hvor X^1 representerer CH eller N;
 én av X^2 , X^3 og X^4 representerer N og de andre representerer CH;
 én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 representerer C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N;

R^1 representerer en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O;

R^2 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en eventuelt substituert alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer;

R^3 representerer en cyanogruppe eller $-CO-R^5$;

$R^4(er)$ er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, $-N(R^6) (R^7)$, $-S-R^8$ eller $-CO-R^9$;

R^5 representerer en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe;

R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner eventuelt en mettet heterosyklisk gruppe sammen med nitrogenomet som de er bundet til;

R^8 representerer en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og

R^9 representerer et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe; som definert i krav 1

[0009] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også et farmasøytisk produkt inneholdende forbindelsen representert av den generelle formelen (I), eller saltet derav, som definert i krav 9.

[0010] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning inneholdende forbindelsen representert av den generelle formelen (I) eller saltet derav, og et farmasøytisk bæremiddel, som definert i krav 11.

[0011] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre forbindelsen representert av den generelle formelen (I) eller saltet derav, for anvendelse i terapi som definert i krav 13, særlig i behandlingen av kreft.

5 **[0012]** Videre beskrives en fremgangsmåte for behandling av kreft, inkludert administrering av en effektiv mengde av forbindelsen representert av den generelle formelen (I) eller saltet derav.

Oppfinnelsens virkning

10

[0013] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en nyskapende sammensetning representert av den generelle formelen (I) eller et salt derav, som er nyttig som en HSP90-inhibitor.

15

[0014] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller saltet derav har vært vist å har utmerket HSP90-inhiberende aktivitet og viser proliferasjonsinhiberende virkning på kreftcellelinjer. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller saltet derav, er således nyttig som et forebyggende og/eller terapeutisk middel for sykdommer som involverer HSP90, f.eks. kreft, basert på dets utmerkede HSP90-inhiberende aktivitet.

20

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

25

[0015] En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen representert av den generelle formelen (I) er en azabisykloforbindelse karakterisert ved at den har en umettet heterosyklisk gruppe, slik som azainazik ved posisjon 4 i skjelettet, og er en nyskapende forbindelse som ikke er beskrevet i noen av dokumentene i listen over henvisninger osv.

30

[0016] I den foreliggende spesifikasjonen inkluderer eksempler på «substituenten» et halogenatom, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en sykloalkylgruppe, en sykloalkyl-alkylgruppe, en aralkylgruppe, en hydroksyalkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkenylgruppe, en alkoksygruppe, en halogenoalkoksygruppe, en alkoksy-alkylgruppe, en sykloalkoksygruppe, en sykloalkyl-alkoksygruppe, en aralkyloksygruppe, en aralkyloksy-alkylgruppe, en alkyltiogruppe, en sykloalkyl-alkyltiogruppe, en aminogruppe, en mono- eller dialkylaminogruppe, en

35

sykloalkyl-alkylaminogruppe, en acylgruppe, en acyloksygruppe, en oksogruppe, en karboksylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe, en aralkyloksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe, en mettet eller umettet heterosyklisk gruppe, en aromatisk hydrokarbongruppe og en mettet heterosyklisk oksygruppe. Antallet
5 substituentene, om noen, er vanligvis 1 til 3.

[0017] Eksempler på halogenatomet inkludert i substituentene inkluderer klor-, brom-, fluor-, og jodatomer.

10 **[0018]** Alkyl- eller halogenalkylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, eller en gruppe i hvilken ett eller alle hydrogenatomene i en slik alkylgruppe substitueres av halogenatomet eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav
15 inkluderer: alkylgrupper, slik som metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, tert-butyl-, pentyl- og heksylgrupper; og halogenaoalkylgrupper, slik som en trifluormetylgruppe.

[0019] Cykloalkylgruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer
20 syklopropyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, sykloheksyl- og sykloheptylgrupper.

[0020] Sykloalkylgruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer syklopropylmetyl-, syklopropyletyl-,
25 syklobutylmetyl-, syklopentylmetyl- og sykloheksylmetylgrupper.

[0021] Aralkylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av en aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer. Eksempler derav
30 inkluderer benzyl-, fenyletyl-, fenylpropyl-, naftylmetyl- og naftyletylgrupper.

[0022] Hydroksylakylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til den lineære eller forgrenede alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor som har en hydroksygruppe. Eksempler derav inkluderer
35 hydroksyetyl og hydroksyetylgrupper.

[0023] Alkenylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer som inneholder en karbon-karbon-dobbeltbinding. Eksempler derav inkluderer vinyl-, allyl-, metylvinyl-, propenyl-, butenyl-, pentenyl- og heksenylgrupper.

5

[0024] Alkynylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en alkynylgruppe med 2 til 6 karbonatomer som inneholder en karbon-karbon-trippelbinding. Eksempler derav inkluderer etynyl- og propargylgrupper.

10

[0025] Alkoksy- eller halogenalkoksygruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en lineær eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, eller en gruppe i hvilken en slik alkoksygruppe substitueres av halogenatomet eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer metoksy-, etoksy-, n-propoksy-, isopropoksy-, 1-metylpropoksy-, n-butoksy-, isobutoksy-, tert-butoksy-, 2-metylbutoksy-, neopentyloksy-, pentan-2-yloksy-, fluorometoksy-, difluorometoksy-, trifluorometoksy-, 1,1-difluoroetoksy-, 2,2-difluoroetoksy-, 2,2,2-trifluoroetoksy-, 1,1,2,2-tetrafluoroetoksy-, perfluoroetoksy-, 3-fluoro-2-(fluorometyl)-propoksy-, 1,3-difluoropropan-2-yloksy- og 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propoksygrupper.

15

20

[0026] Sykloalkoksygruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en sykloalkoksygruppe med 3 til 7 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer syklopropoksy-, syklobutoksy-, syklopentyloksy-, sykloheksyloksy- og sykloheptylloksygrupper.

25

[0027] Alkoksy-alkylgruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor som substitueres av den lineære eller forgrenede alkoksygruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer metoksymetyl- og etoksymetylgrupper.

30

[0028] Sykloalkyl-alkoksygruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer syklopropylmetoksy-, syklopropyletoksy-, syklobutylmetoksy-, syklopentylmetoksy- og sykloheksylmetoksygrupper.

35

[0029] Aralakyloksygruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til en oksygruppe som har aralkylgruppen eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav

inkluderer benzyloksy-, fenetyloksy-, fenylpropyloksy-, naftylmetyloksy- og naftyletyloksygrupper.

5 **[0030]** Aralkyloksygruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til den lineære eller forgrenede alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor som har aralkyloksygruppen eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer benzyloksymetyl- og benzyloksyetylgrupper.

10 **[0031]** Alkyltiogruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en (C1-C6)-alkyltiogruppe som viser til en lineær eller forgrenet alkyltiogruppe med 1 til 6 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer metyltio-, etyltio-, n-propyltio-, isopropyltio-, n-butyltio-, isobutyltio-, sek-butyltio-, tert-butyltio-, pentyltio- og heksyltiogrupeer.

15 **[0032]** Sykloalkyl-alkyltioygruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en alkyltiogruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer syklopropylmetyltio-, syklopropyletyltio-, syklobutylmetyltio-, syklopentylmetyltio- og sykloheksylmetyltiogrupeer.

20 **[0033]** Mono- eller dialkylaminogruppen inkludert i substituentene er fortrinnsvis en mono- eller di-(C1-C6-alkyl)-aminogruppe som viser til en aminogruppe som er monosubstituert eller disubstituert av den lineære eller forgrenede alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer metylamino-, dimetylamino-, etylamino-, dietylaminogrupeer og metyletylaminogrupeer.

25 **[0034]** Sykloalkyl-alkylaminogruppen inkludert i substituentene viser til en alkylaminogruppe som er substituert av sykloalkylgruppen eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer syklopropylmetylamino-, syklobutylmetylamino- og syklopentylmetylaminoogrupeer.

30 **[0035]** Eksempler på acylgruppen inkludert i substituentene inkluderer: lineære eller forgrenede acylgrupper med 1 til 6 karbonatomer, slik som formyl-, acetyl-, propionyl-, n-butyryl-, isobutyryl-, valeryl-, isovaleryl- og pivaloylgrupper; og en benzoylgruppe.

35 **[0036]** Eksempler på acyloksygruppen inkludert i substituentene inkluderer: lineære eller forgrenede acyloksygrupper med 1 til 6 karbonatomer, slik som

formyloksy-, acetoksy-, propionyloksy-, n-butyryloksy-, isobutyryloksy-, valeryloksy-, isovaleryloksy- og pivaloyloksygrupper; en benzoyloksygruppe; og aminosyre-avledede acyloksygrupper, slik som glysyloksy-, alanyloksy- og leusyloksygrupper.

5

[0037] Alkoksykarbonylgruppen inkludert i substituentene viser til en karbonylgruppe som er substituert av alkoksygruppen eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, n-propoksykarbonyl-, isopropoksykarbonyl-, 1-metylpropoksykarbonyl-, n-butoksykarbonyl-, isobutoksykarbonyl-, tert-butoksykarbonyl-, 2-metylbutoksykarbonyl-, neopentyloksykarbonyl- og pentan-2-yloksykarbonylgrupper.

10

[0038] Aralkyloksykarbonylgruppen inkludert i substituentene viser til en karbonylgruppe som er substituert av aralkyloksygruppen eksemplifisert ovenfor. Eksempler derav inkluderer benzyloksykarbonyl-, fenetyloksykarbonyl-, fenylpropyloksykarbonyl-, naftylmetyloksykarbonyl- og naftyletyloksykarbonylgrupper.

15

[0039] Eksempler på karbamoylgruppen inkludert i substituentene inkluderer -CONH₂-, (mono- eller dialkyl)karbamoyl-, (mono- eller diaryl)karbamoyl-, (N-alkyl-N-aryl)karbamoyl-, pyrrolidinokarbamoyl-, piperidinokarbamoyl-, piperazinokarbamoyl- og morfolinokarbamoylgrupper.

20

[0040] Den mettede eller umettede heterosykliske gruppen inkludert i substituentene viser til en monosyklisk eller bisyklisk mettet eller 5- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe, fortrinnsvis med 1 til 4 av et hvilket som helst heteroatom av N, S og O. Eksempler derav inkluderer pyrrolidinyll-, piperidinyll-, piperazinyll-, heksametylenimino-, morfolino-, tiomorfolino-, homopiperazinyll-, tetrahydrofuranyll-, tetrahydropyranyll-, imidazolyl-, tienyl-, furyll-, pyrrolyll-, oksazolyl-, isoksazolyl-, tiazolyl-, isotiazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, pyridyl-, pyrazyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, indolyl-, isoindolyl-, indazolyl-, metylendioksyfenyl-, etylenendioksyfenyl-, benzofuranyll-, dihydrobenzofuranyll-, benzoimidazolyl-, benzoksazolyl-, benzotiazolyl-, purinyl-, quinolyl-, isoquinolyl-, quinazolinyl- og quinoksalyllgrupper.

30

35

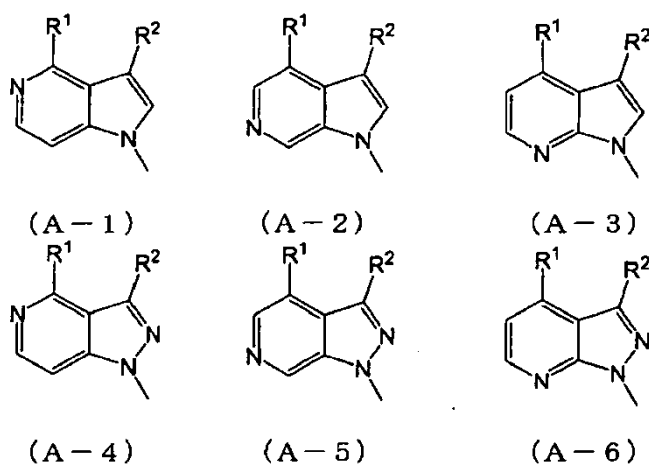
[0041] Den aromatiske hydrokarbongruppen inkludert i substituentene viser fortrinnsvis til aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer fenyl- og naftylgrupper.

5 **[0042]** Den mettede heterosykliske oksygruppen inkludert i substituentene viser til en monosyklisk 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe med ett eller to av et hvilket som helst heteroatom av N, S og O, f.eks. en oksygruppe som har en pyrrolidinyl-, piperidinyl-, piperazinyl-, heksametylenimino-, morfolino-, tiomorfolino-, homopiperazinylgruppe eller lignende. Eksempler

10 derav inkluderer tetrahydrofuranyloksy- og tetrahydropyranyloksygrupper.

[0043] I den generelle formelen (I) representerer X^1 CH eller N. I den generelle formelen (I) representerer en hvilken som helst av X^2 , X^3 og X^4 N, og de andre representerer CH. Basert på disse definisjonene av X^1 til X^4 , inkluderer eksempler

15 på azabisykluskjelettet i den generelle formelen (I) de følgende strukturene:



20 hvori R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

[0044] Av disse skjelettene er (A-3) og (A-6) særlig å foretrekke.

[0045] I den generelle formelen (I) er den «monosykliske eller bisykliske umettede heterosykliske gruppen med 1 til 4 karbonatomer valgt fra N, S og O» i

25 den «eventuelt substituerte monosykliske eller bisykliske umettede heterosykliske gruppen med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O» representert av R^1 en monosyklisk 5- til 6-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 karbonatomer valgt fra N, S og O, eller en bisyklisk 9- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe

30 med 1 til 3 karbonatomer valgt fra N, S og O. Den heterosykliske gruppen er

fortrinnsvis en gruppe med imidazol, pyrazol, tiofen, furan, pyrrole, oksazol, isoksazol, tiazol, isotiazol, triazol, tetrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol, isoindol, pyrrolopyridin, indazol, metylendioksyfenyl, etylenedioksyfenyl, benzofuran, dihydrobenzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, purin, quinolin, tetrahydroquinolin, isoquinolin, quinazolin eller quinoksalin, mer fortrinnsvis en gruppe med imidazol, pyrazol, tiofen, furan, pyridin, indol, pyrrolopyridin, benzofuran, quinolin eller tetrahydroquinolin, særlig fortrinnsvis en gruppe med imidazol, pyridin eller quinolin.

- 10 **[0046]** Spesifikke eksempler derav inkluderer grupper av 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, oksazol-2-yl, oksazol-4-yl, oksazol-5-yl, isoksazol-3-yl, isoksazol-4-yl, isoksazol-5-yl, tiazol-2-yl, tiazol-3-yl, tiazol-4-yl, tiazol-5-yl, isotiazol-2-yl, isotiazol-4-yl, 15 isotiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, pyrazin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, 20 indol-7-yl, isoindol-1-yl, isoindol-2-yl, isoindol-4-yl, isoindol-5-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl, 1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl, 1H-indazol-1-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-7-yl, metylendioksyfenyl, etylenedioksyfenyl, benzofuran-2-yl, 25 benzofuran-3-yl, benzofuran-4-yl, benzofuran-5-yl, benzofuran-6-yl, benzofuran-7-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-2-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-3-yl, benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-4-yl, benzimidazol-5-yl, benzoksazol-2-yl, benzoksazol-4-yl, benzoksazol-5-yl, benzotiazol-2-yl, benzotiazol-4-yl, benzotiazol-5-yl, purin-2-yl, purin-6-yl, purin-7-yl, purin-8-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, 30 quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, quinolin-8-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl, isoquinolin-8-yl, quinazolin-4-yl, quinoksalin-2-yl, quinoksalin-5-yl og quinoksalin-6-yl. Den heterosykliske gruppen er fortrinnsvis en gruppe av 35 1H-imidazol-1-yl, pyrazol-4-yl, tiofen-3-yl, furan-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-5-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, benzofuran-2-yl, quinolin-3-yl eller 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl-gruppe, mer fortrinnsvis en gruppe av 1H-imidazol-

1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-5-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, benzofuran-2-yl, quinolin-3-yl eller en 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl-gruppe, særlig fortrinnsvis en gruppe av 1H-imidazol-1-yl, pyridin-3-yl eller quinolin-3-yl.

5 **[0047]** I den generelle formelen (I) inkluderer eksempler på «substituent(er)» i den umettede heterosykliske gruppen representert av R^1 substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituenten(e) er fortrinnsvis 1 til 3 substituenten valgt fra en alkylgruppe, en alkoksygruppe, en alkoksy-alkylgruppe, en aralkylgruppe, en aralkyloksy-alkylgruppe, et halogenatom, en
10 halogenoalkylgruppe, en acylgruppe, en eventuelt substituert mettet eller umettet heterosyklisk gruppe og en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, mer fortrinnsvis 1 til 3 substituenten valgt fra: en alkylgruppe; en alkoksygruppe; en umettet heterosyklisk gruppe eventuelt med en alkylgruppe, en halogenoalkylgruppe, en aralkylgruppe eller en
15 hydroksyalkylgruppe; og en aromatisk hydrokarbongruppe eventuelt med en alkylgruppe, en alkoksygruppe eller en karbamoylgruppe. I denne sammenhengen inkluderer eksempler på den umettede heterosykliske gruppen som kan substitueres på den umettede heterosykliske ringen representert av R^1 pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, furan og tiofen. Eksempler på den
20 aromatiske hydrokarbongruppen inkluderer videre fenyl og naftyl.

[0048] Spesifikke eksempler på «substituenten(e)» i de umettede heterosykliske gruppen representert av R^1 kan inkludere grupper av metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, metoksy, etoksy, n-propoksy,
25 isopropoksy, 1-metylpropoksy, n-butoksy, isobutoksy, tert-butoksy, 1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(difluorometyl)-1H-pyrazol-4-yl, 1-(hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, tiofen-3-yl, fenyl, 4-metoksyfenyl, 4-karbamoylfenyl, 4-
30 isopropylkarbamoylfenyl og 4-dimetylkarbamoylfenyl.

[0049] Spesifikke eksempler på foretrukne R^1 inkluderer grupper av 1H-imidazol-1-yl, 4-fenyl-1H-imidazol-1-yl, 4-(4-karbamoylfenyl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(tiofen-3-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(pyridin-3-yl)-
35 1H-imidazol-1-yl, 4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 5-metyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(pyrimidin-5-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(furan-2-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(furan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-metyl-

1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-hydroksymetyl)-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-(difluorometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-(hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-(benzyloksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 1'H-1,4'-biimidazol-1'-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 5-metoksypyridin-3-yl, 6-metoksypyridin-3-yl, 1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl, quinolin-3-yl, tiofen-3-yl, furan-2-yl og benzofuran-2-yl. R¹ er mer fortrinnsvis en gruppe av 1H-imidazol-1-yl, 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, quinolin-3-yl eller en gruppe av 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, særlig fortrinnsvis en gruppe av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl, 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl eller quinolin-3-yl.

[0050] I den generelle formelen (I), viser «alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» i den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R² til en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, f.eks. en gruppe av metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl eller heksyl, og er fortrinnsvis en gruppe av metyl, etyl, n-propyl eller isopropyl.

[0051] Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R² inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Av disse er substituenten(e) fortrinnsvis et halogenatom.

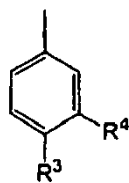
[0052] Den halogenatomsstituerte alkylgruppen er fortrinnsvis en halogenalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, mer fortrinnsvis en trifluormetylgruppe.

[0053] «Alkenylgruppen med 2 til 6 karbonatomer» representert av R² viser til alkenylgruppen med 2 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er

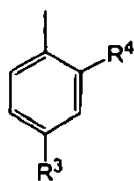
fortrinnsvis en vinylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i alkenylgruppen inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor.

[0054] R^2 er mer fortrinnsvis en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, eller en eventuelt substituert alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, enda mer fortrinnsvis en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, særlig fortrinnsvis en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom.

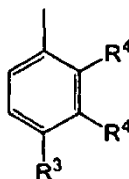
[0055] Én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 representerer $C-R^4$, og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N. Av disse er fortrinnsvis én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 $C-R^4$, og de andre er CH. Mer fortrinnsvis er Y^1 og Y^3 CH, én eller to av Y^2 og Y^4 er $C-R^4$, og den andre er CH. Disse foretrukne aspektene representeres av de følgende strukturelle formlene:



(b 1)



(b 2)



(b 3)

hvor R^3 og R^4 er som definert ovenfor.

[0056] Av disse er (b1) og (b2) særlig å foretrekke.

[0057] I den generelle formelen (I) representerer R^3 en cyanogruppe eller $-CO-R^5$. Av disse er $-CO-R^5$ særlig å foretrekke.

[0058] I den generelle formelen (I) er R^4 (er) den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, $-N(R^6)$ (R^7), $-SR^8$ eller $-CO-R^9$. Av disse er R^4 fortrinnsvis et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe eller en monosyklisk 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe med ett eller to av et

hvilket som helst heteroatom av N, S og O, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, $-N(R^6)(R^7)$, $-SR^8$ eller $-CO-R^9$, mer fortrinnsvis et halogenatom. en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller $-N(R^6)(R^7)$,

5 **[0059]** I den generelle formelen (I) viser «halogenatomene» representert av R^4 til halogenatomet eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis et kloratom.

10 **[0060]** I den generelle formelen (I), viser «alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» i den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^4 til alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en gruppe av metyl, etyl, n-propyl eller isopropyl. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^4 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. «Substituenten(e)» er fortrinnsvis mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogrupper (f.eks. etylamino- og dimetylaminogrupper) eller monosykliske 5- til 7-leddete mettede heterosykliske grupper med ett eller to av et hvilket som helst heteroatom av N, S og O (f.eks. pyrrolidyl- og morfolinogrupper).

20 **[0061]** I den generelle formelen (I) viser «sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» representert av R^4 til sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en syklopropylgruppe.

25 **[0062]** I den generelle formelen (I) viser «alkenylgruppen med 2 til 6 karbonatomer» representert av R^4 til alkenylgruppen med 2 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en vinyl- eller prop-1-en-2-yl-gruppe.

30 **[0063]** I den generelle formelen (I) viser «alkoksygruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^4 til alkoksygruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en metoksygruppe.

35 **[0064]** I den generelle formelen (I) viser «mono- eller di-alkylaminogruppen» i den «eventuelt substituerte mono- eller di-alkylaminogruppen» representert av R^5 til mono- eller dialkylaminogruppen eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte mono- eller di-alkylaminogruppen» representert av R^5 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor.

[0065] R^5 er mer fortrinnsvis en gruppe av amino, hydroksylamino, eller mono- eller di-(C1-C6 alkyl)amino, særlig fortrinnsvis en aminogruppe.

5 **[0066]** I den generelle formelen (I) viser «alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» i den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^6 eller R^7 til alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en gruppe av etyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl eller pentyl. Eksempler på «substituent(er)» i
10 den «eventuelt substituerte alkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. «Substituent(e)» er fortrinnsvis en hydroksylgruppe, sykloalkylgrupper med 3 til 7 karbonatomer (f.eks. en sykloheksylgruppe), mettede heterosykliske grupper (f.eks. pyrrolidyl- og morfolinogru-
15 mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogru- og dimetylaminogru-), (C1-C6 alkyl)tiogru- eller alkoksylgrupper med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har en hydroksylgruppe.

20 **[0067]** I den generelle formelen (I) viser «halogenalkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer» representert av R^6 R^7 til halogenalkylgruppen med 1 til 6 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en 2,2-difluoretyl- eller 2,2,2-trifluoretylgruppe.

25 **[0068]** I den generelle formelen (I) inkluderer eksempler på «sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» i den «eventuelt substituerte sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» representert av R^6 eller R^7 grupper av syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl. Sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer er fortrinnsvis en gruppe av syklopropyl, syklopentyl eller sykloheksyl. Eksempler på «substituent(er)» i
30 den «eventuelt substituerte sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituent(e) er fortrinnsvis avledet fra grupper av hydroksyl, amino, aminosyreavledet acyloksy eller alkylsulfonylamino eller lignende.

35 **[0069]** I den generelle formelen (I) viser «aralkylgruppen» i den «eventuelt substituerte aralkylgruppen» representert av R^6 eller R^7 til aralkylgruppen eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en aralkylgruppe med 7 til 12

karbonatomer, spesifikt en benzylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte aralkylgruppen» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Spesifikke eksempler på substituenten(e) inkluderer mettede heterosykliske grupper, slik som en pyrrolidinygruppe.

5

[0070] I den generelle formelen (I) viser den «aromatiske hydrokarbongruppen» i den «eventuelt substituerte aromatiske hydrokarbongruppen» representert av R^6 eller R^7 til den aromatiske hydrokarbongruppen med 6 til 14 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en fenylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte aromatiske hydrokarbongruppen» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituenten(e) er fortrinnsvis halogenatomer, alkyltiogrupper (f.eks. en metyltiogruppe), mettede heterosykliske grupper (f.eks. en morfolinogruppe) eller substituerte karbamoylgrupper (f.eks. en pyrrolidin-karbonylgruppe).

10

15

[0071] I den generelle formelen (I) viser den «mettede heterosykliske gruppen» i den «eventuelt substituerte mettede heterosykliske gruppen» representert av R^6 eller R^7 til den mettede heterosykliske gruppen eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en piperidiny- eller tetrahydropyranylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte mettede heterosykliske gruppen» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituenten(e) er fortrinnsvis alkylgrupper med 1 til 6 karbonatomer (f.eks. en metylgruppe), acylgrupper (f.eks. en acetylgruppe), karbonylgrupper med en mettet heterosyklisk gruppe (f.eks. en 2,6-dihydroksypyrimidiny-4-karbonylgruppe) eller aminoalkylkarbonylgrupper (f.eks. en 2-aminoacetylgruppe).

20

25

[0072] I den generelle formelen (I) viser den «umettede heterosykliske gruppen» i den «eventuelt substituerte umettede heterosykliske gruppen» representert av R^6 eller R^7 til den umettede heterosykliske gruppen eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en pyridyl- eller oksazolylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte umettede heterosykliske gruppen» representert av R^6 eller R^7 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor.

30

35

[0073] I den generelle formelen (I) viser den «mettede heterosykliske gruppen» som eventuelt dannes av R^6 og R^7 sammen med nitrogenatomet som de er bundet

til, til en monosyklisk eller bisyklisk mettet heterosyklisk gruppe, fortrinnsvis med 1 til 4 av et hvilket som helt atom fra oksygen-, nitrogen- and svovelatomer, f.eks. en gruppe av pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, heksametylenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinyll, tetrahydrofuranyll eller tetrahydropyranyll.

5

[0074] I den generelle formelen (I) foretrekkes det at for kombinasjonen av R^6 og R^7 er R^6 et hydrogenatom eller en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, og at R^7 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe med 7 til 12 karbonatomer, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer, en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk mettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 karbonatomer valgt fra N, S og O, eller R^6 og R^7 danner eventuelt en 5-til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe sammen med nitrogenatomet som de er bundet til. Mer fortrinnsvis er R^6 et hydrogenatom og R^7 er et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer eller en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk mettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O. Særlig fortrinnsvis er R^6 et hydrogenatom og R^7 er en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer.

10

15

20

25

[0075] I den generelle formelen (I) viser «sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» i den «eventuelt substituerte sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» representert av R^8 til sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en sykloheksylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte sykloalkylgruppen med 3 til 7 karbonatomer» representert av R^8 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituenten(e) er fortrinnsvis en hydroksylgruppe.

30

[0076] I den generelle formelen (I) viser den «aromatiske hydrokarbongruppen» i den «eventuelt substituerte aromatiske hydrokarbongruppen» representert av R^8 til den aromatiske hydrokarbongruppen med 6 til 14 karbonatomer eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en fenylgruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte aromatiske hydrokarbongruppen» representert av R^8

35

inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor. Substituenten(e) er fortrinnsvis en hydroksylgruppe.

5 **[0077]** R^8 er fortrinnsvis en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer.

10 **[0078]** I den generelle formelen (I) viser «mono- eller di-alkylaminogruppen» i den «eventuelt substituerte mono- eller di-alkylaminogruppen» representert av R^9 til mono- eller dialkylaminogruppen eksemplifisert ovenfor og er fortrinnsvis en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe. Eksempler på «substituent(er)» i den «eventuelt substituerte mono- eller di-alkylaminogruppen» representert av R^9 inkluderer substituentene eksemplifisert ovenfor.

15

[0079] R^9 er fortrinnsvis et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminosyregruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe, særlig fortrinnsvis et hydrogenatom.

20

[0080] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fortrinnsvis en forbindelse representert av den generelle formelen (I) eller et salt derav, hvori X^1 er CH eller N; én av X^2 , X^3 og X^4 er N, og de andre er CH; én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N; R^1 er en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O; R^2 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer; R^3 er -CO- R^5 ; R^4 (er) er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogeatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, -N(R^6) (R^7), -S- R^8 eller -CO- R^9 ; R^5 er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe; R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenoalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en valgfrit substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet

25

30

35

heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner en mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogentatomet som de er bundet til; R^8 er en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe.

[0081] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fortrinnsvis en forbindelse representert av den generelle formelen (I) eller et salt derav hvori X^1 er CH eller N; én av X^2 , X^3 og X^4 er N, og de andre er CH; én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N; R^1 er en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk 5- til 6-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O; eller en eventuelt substituert bisyklisk 9- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O; R^2 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer; R^3 er $-\text{CO}-R^5$; $R^4(\text{er})$ er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogeatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, $-\text{N}(\text{R}^6)$ (R^7), $-\text{S}-\text{R}^8$ eller $-\text{CO}-\text{R}^9$; R^5 er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe; R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenoalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en valgfritt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner en mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogentatomet som de er bundet til; R^8 er en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe.

[0082] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enda mer fortrinnsvis en forbindelse representert av den generelle formelen (I) eller et

salt derav, hvori X^1 er CH eller N; én av X^2 , X^3 og X^4 er CH; én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N; R^1 er en eventuelt substituert monosyklisk eller bisyklisk 5- til 6-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O; eller en eventuelt substituert bisyklisk 9- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O; R^2 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer; R^3 er -CO- R^5 ; R^4 (er) er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogeatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkosygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, -N(R^6) (R^7), -S- R^8 eller -CO- R^9 ; R^5 er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe; R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenoalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner en mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogentomet som de er bundet til; R^8 er en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe.

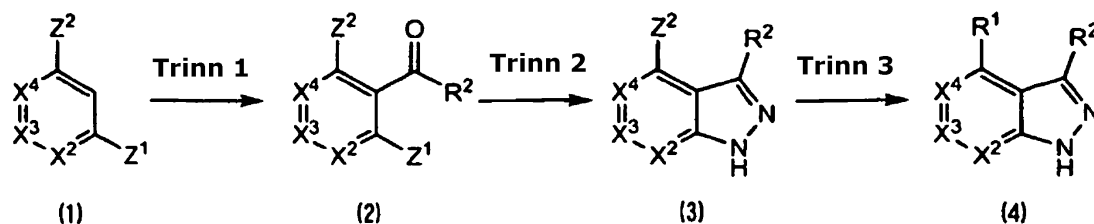
[0083] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enda videre fortrinnsvis en forbindelse representert av den generelle formelen (I) eller et salt derav hvori X^1 er CH eller N; én av X^2 er N, og X^3 og X^4 er CH; én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N; R^1 er én av eventuelt substituert 1H-imidazol-1-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyrazol-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert tiofen-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert furan-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert indol-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert benzofuran-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert quinolin-3-yl-gruppe og en eventuelt substituert 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl-gruppe; R^2 er en

- alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer; R^3 er $-\text{CO}-R^5$; R^4 (er) er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogeatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en
- 5 alkenylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, $-\text{N}(R^6)$ (R^7), $-\text{S}-R^8$ eller $-\text{CO}-R^9$; R^5 er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe; R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenoalkylgruppe med 1 til 6
- 10 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en valgfritt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner en mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogentomet som de er bundet til; R^8 er en
- 15 eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe.
- 20 **[0084]** Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er videre fortrinnsvis en forbindelse representert av den generelle formelen (I) eller et salt derav hvori X^1 er CH eller N; én av X^2 er N, og X^3 og X^4 er CH; Y^1 og Y^3 er CH, én eller to av Y^2 og Y^4 er $\text{C}-R^4$, og de andre er CH; R^1 er én av eventuelt substituert 1H-imidazol-1-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyrazol-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert
- 25 tiofen-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert furan-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert indol-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert benzofuran-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert quinolin-3-yl-gruppe og en eventuelt substituert 5,6,7,8-
- 30 tetrahydroquinolin-3-yl-gruppe; R^2 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer; R^3 er $-\text{CO}-R^5$; R^4 er et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)amino-gruppe eller en monosyklisk 5-til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe med ett eller to av et hvilket som helst
- 35 heteroatom av N, S og O, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, $-\text{N}(R^6)$ (R^7), $-\text{SR}^8$ eller $-\text{CO}-R^9$; R^5 er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)aminogruppe; R^6 er et hydrogenatome eller en eventuelt substituert

alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, og R^7 er et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe med 7 til 12 karbonatomer, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer, en monosyklisk eller bisyklisk eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller R^6 og R^7 danner en 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogentomet som de er bundet til; R^8 er en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eller en mono- eller di(C1-C6 alkyl)aminogruppe.

[0085] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan f.eks. fremstilles i henhold til den følgende reaksjonsplanen:

Reaksjonsplan 1



[0086] I reaksjonsplan 1 representerer Z^1 et halogenatom; Z^2 representerer et hydrogenatom eller et halogenatom; og X^2 , X^3 , X^4 , R^1 og R^2 er som definert ovenfor.

<Trinn 1>

[0087] Trinn 1 er trinnet med reagering av en lett oppnåelig forbindelse representert av den generelle formelen (1) med en metallreagens, slik som en litiumreagens, og introduksjon deretter til en karbonylgruppe tilsvarende R^2 .

[0088] Eksempler på anvendte metallreagenser inkluderer litiumdiisopropylamid, litium bis(trimetylsilyl)amid, natrium-bis(trimetylsilyl)amid og kalium-bis(trimetylsilyl)amid. Metallreagensen er fortrinnsvis litiumdiisopropylamid og anvendes fortrinnsvis ved 1 til 2 ekvivalenter med hensyn til startforbindelsen (heretter betyr «ekvivalent» heri ekvivalent med hensyn på startforbindelsen). Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis -78 til 0 °C og reaksjonstiden er

fortrinnsvis 10 minutter til 2 timer. Et eterløsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran (THF) og dietyleter) eller et ikke-polart løsemiddel (f.eks. benzen og toluen) kan anvendes som reaksjonsløsemiddel.

- 5 **[0089]** Deretter kan en karbonylgruppe tilsvarende R^2 introduseres dertil gjennom reaksjon med en ester, Weinreb-amid- eller aldehydform av R^2 . Når aldehydformen av R^2 anvendes, kan den oppnådde hydroksylformen underkastes en vanlig fremgangsmåte kjent i faget, f.eks. oksideringsreaksjon med aktivt mangesdioksid eller lignende for å produsere en
- 10 karbonylforbindelse representert av den generelle formelen (2).

[0090].

<Trinn 2>

15

[0091] Trinn 2 er trinnet med reagering av forbindelsen representert av den generelle formelen (2) med et hydrazin for å produsere en azaindazolforbindelse representert av den generelle formelen (3).

20

[0092] Hydrazinet kan være et hvilket som helst hydrazin, hydrazinhydrat og hydrazinhydroklorid og kan anvendes ved 1 til 30 ekvivalenter. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis 0 °C til kokepunktet for et løsemiddel, og reaksjonstiden er fortrinnsvis 30 minutter til 50 timer. Et alkoholisk løsemiddel (f.eks. metanol, etanol og isopropanol), et eterløsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran og diisopropyleter), et aprotisk høypolart løsemiddel (f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid og dimetylsulfoksid) eller et løsemiddel blandet derav kan anvendes som reaksjonsløsemiddel.

25

<Trinn 3>

30

[0093] Trinn 3 er trinnet med introduksjon av R^1 til azaindazolforbindelsen representert av den generelle formelen (3) for å produsere en azaindazolforbindelse representert av den generelle formelen (4).

35

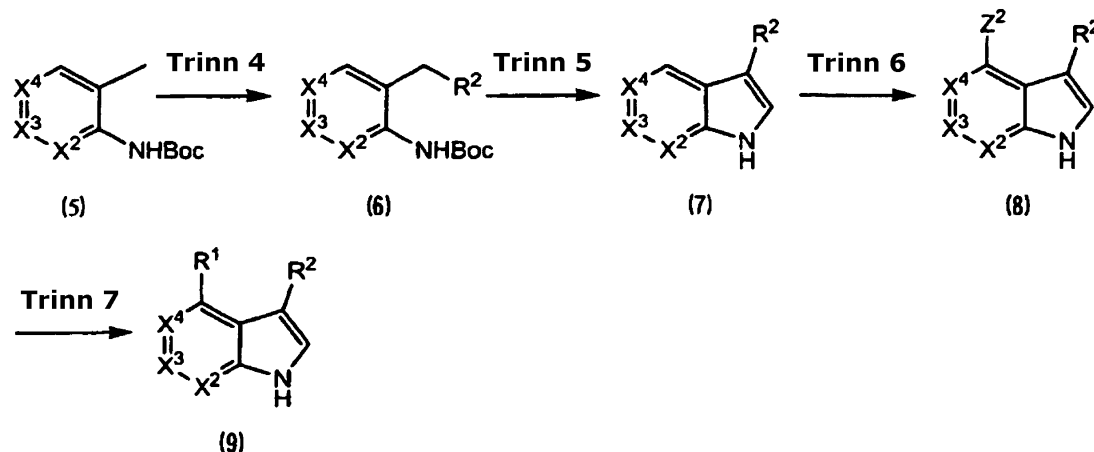
[0094] Når Z^2 i den generelle formelen (3) er et hydrogenatom og X^2 er et nitrogenatom, konverteres nitrogenatomet representert av X^2 til en N-oksidadform og Z^2 kan deretter halogeneres.

- 5 **[0095]** Konverteringen av nitrogenatomet representert av X^2 til en N-oksidadform kan gjennomføres ved produksjon av N-oksidadformen gjennom reaksjon med et oksideringsmiddel, f.eks. hydrogenperoksid eller m-kloroperbenzoinsyre ved 1 til 5
- 10 ekvivalenter i et halogent løsemiddel (f.eks. kloroform, diklorometan og dikloroetan), et hydrokarbonløsemiddel (f.eks. heksan, heptan og toluen), et eterløsemiddel (f.eks. etylenglykoldimetyleter og tetrahydrofuran) eller et løsemiddel blandet derav. Deretter kan Z^2 halogeneres gjennom reaksjon med fosforoksyklorid, oksalyklorid, fosforoksybromid, tionylklorid,
- 15 tetrabutylammoniumbromid eller lignende ved 1 til 5 ekvivalenter i et halogent løsemiddel (f.eks. kloroform, diklorometan og dikloroetan), et hydrokarbonløsemiddel (f.eks. heksan, heptan og toluen), et eterløsemiddel (f.eks. etylenglykoldimetyleter og tetrahydrofuran) eller et løsemiddel blandet derav.
- 20 **[0096]** For en forbindelse representert av den generelle formelen (3) hvor halogenatomet representert av Z^2 , kan en Suzuki-koblingsmetode eller aromatisk amin anvendes for å produsere en azaindazolforbindelse representert av den generelle formelen (4).
- 25 **[0097]** Suzuki-koblingsmetoden kan gjennomføres ifølge en fremgangsmåte beskrevet i Chemical Review, 1995, 95, 2457-2483. Borsyre eller borsyreester tilsvarende R^1 kan syntetiseres ved en vanlig fremgangsmåte kjent i faget. Når en halogenforbindelse tilsvarende R^1 lett kan anskaffes, konverteres forbindelsen representert av den generelle formelen (3) til borsyre eller borsyreester, som
- 30 deretter kan underkastes Suzuki-koblingsmetoden på samme måte som ovenfor for å produsere en azaindazolforbindelse representert av den generelle formelen (4).
- 35 **[0098]** Reaksjonen med aromatisk amin kan videre gjennomføres ved reagering av aromatisk amin, slik som imidazol eller triazol med halogen-substituert azaindazol representert av den generelle formelen (3) gjennom nukleofiltilsetting for syntese. Denne reaksjonen kan vanligvis gjennomføres ved en reaksjonstemperatur fra romtemperatur til kokepunktet for et løsemiddel for en reaksjonstid på 30 minutter til 50 timer ved bruk av en nukleofil reagens ved 1 til 10 ekvivalenter i nærvær av en base. Reaksjonen kan videre også gjennomføres ved tilsettingen av et metall, slik som palladium eller kopper.

[0099] Det anvendte løsemiddel er ikke bestemt begrenset så lenge som det er inert i reaksjonen. Et eterløsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan og dioksan), et aprotisk høypolart løsemiddel (f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid og dimetylsulfoksid) eller et løsemiddel blandet derav kan f.eks. anvendes.

5

Reaksjonsplan 2



[0100] I reaksjonsplan 2 representerer Z² et halogenatom; Boc representerer en tert-butoksykarbonylgruppe; og X², X³, X⁴, R¹ og R² er som definert ovenfor.

10

<Trinn 4>

[0101] Trinn 4 er trinnet for dannelsen av et anion av metylgruppen av en lett oppnåelig forbindelse representert av den generelle formelen (5) ved bruk av en base og reagering deretter av denne med en haloalkylforbindelse eller lignende for å introdusere R². Denne reaksjonen kan f.eks. gjennomføres ifølge en fremgangsmåte beskrevet i Synthesis 1996, 877-882.

15

<Trinn 5>

[0102] Trinn 5 er trinnet for dannelsen av et anion av en forbindelse representert ved den generelle formelen (6), deretter introduksjon dertil av en karbonylgruppe, og gjennomføring av syklisering under sure betingelser samtidig med avbeskyttelsesreaksjon for å oppnå en azaindolforbindelse representert av den generelle formelen (7).

20

25

[0103] Anionet av forbindelsen representert av den generelle formelen (6) kan formes på samme måte som i <trinn 4> og deretter reageres med N,N-

dimetylformamid, etylformat eller lignende, fortrinnsvis N,N-dimetylformamid, for introduksjon dertil av en karbonylgruppe. Hydroklorsyre, svovelsyre, trifluoreddiksyre, eddiksyre eller lignende kan anvendes som den sure betingelsen for gjennomføring av syklisering samtidig med avbeskyttelsesreaksjonen. Hydroklorsyre er å foretrekke. Reaksjonstemperaturen er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 til 60 °C. Reaksjonstiden varierer avhengig av reaksjonstemperaturen, startforbindelsen, reagensene og løsemidlene som anvendes, og er vanligvis 15 minutter til 5 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 2 timer.

<Trinn 6>

[0104] Trinn 6 er trinnet med fremskaffelse av en N-oksidform av forbindelsen representert av den generelle formelen (7) ved bruk av et oksideringsmiddel og halogenering deretter av N-oksidformen for å oppnå en forbindelse representert av den generelle formelen (8).

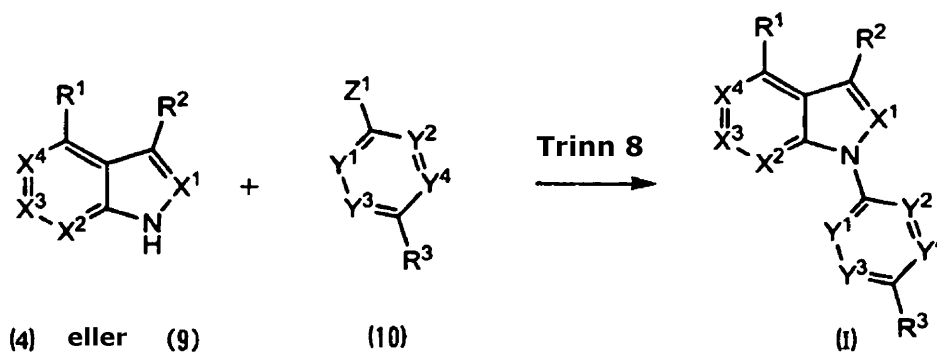
[0105] Dette trinnet kan gjennomføres på samme måte som <trinn 3>.

<Trinn 7>

[0106] Trinn 7 er trinnet med introduksjon av R¹ til forbindelsen representert av den generelle formelen (8).

[0107] Dette trinnet kan gjennomføres på samme måte som <trinn 3> for å oppnå en azaindolforbindelse representert av den generelle formelen (9).

Reaksjonsplan 3



[0108] I reaksjonsplan 3 representerer Z^1 en eliminerbar funksjonell gruppe, slik som et halogenatom; og X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er som definert ovenfor.

5 <Trinn 8>

[0109] Trinn 8 er trinnet med reagering av nitrogenatomet ved posisjon 1 av azaindazolforbindelsen representert av den generelle formelen (4) eller azaindolforbindelsen representert av den generelle formelen (9) med halo-substituert fenyl, halo-substituert pyridin, halo-substituert pyrimidin eller lignende representert av den generelle formelen (10) for å oppnå forbindelsen representert av den generelle formelen (I).

[0110] I dette trinnet kan Z^1 i forbindelsen representert av den generelle formelen (10) være enhver eliminerbar funksjonell gruppe. Eksempler derav inkluderer et klorinatom, et bromatom og en trifluorometylsulfonylgruppe. R^3 er videre fortrinnsvis en elektron-tilbaketrekkende gruppe. Eksempler derav inkluderer nitril-, ester- og nitrogrupper. Forbindelsen representert av den generelle formelen (10) er lett oppnåelig eller kan f.eks. syntetiseres ifølge en fremgangsmåte beskrevet i Synthesis 1975, 502 eller J. Med. Chem. 1985, 1387-93.

[0111] 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 0,8 til 2 mol av forbindelsen representert av den generelle formelen (10) kan anvendes med hensyn til 1 mol av forbindelsen representert av den generelle formelen (4) eller (9) i reaksjonen ved 0 til 180 °C, fortrinnsvis 20 til 150 °C i et egnet løsemiddel i nærvær av 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 0,8 til 2 mol av en base for å oppnå forbindelsen representert av den generelle formelen (I).

[0112] Løsemidlet er ikke spesifikt begrenset så lenge det ikke påvirker reaksjonen. Eksempler derav inkluderer acetonitril, tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, diisopropyleter, benzen, toluen, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon og dimetylsulfoksid. Disse løsemidlene kan anvendes alene eller som en blanding. En uorganisk base (f.eks. litiumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid, bariumhydroksid, litiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrid og cesiumkarbonat) eller en organisk base (f.eks. pyridin, lutidin, kollidin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin, 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-

5-en og 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-ene) kan anvendes som basen. Reaksjonen kan videre også gjennomføres ved tilsetningen av koppper (I) og 1,2-diamin.

5 **[0113]** Når Y^2 og Y^4 i den generelle formelen (I) er et karbonatom med et halogenatom, kan halogenatomet konverteres til amin, tioeter eller lignende gjennom reaksjon med amin, tiol eller lignende, eller alkylkjeden kan forlenges ved en Suzuki-koblingsmetode eller lignende. Når Y^2 og Y^4 er et karbonatom med en nitrogruppe, reduseres videre nitrogruppen ved en vanlig fremgangsmåte kjent i faget til en aminogruppe, som deretter kan forlenges med en substituent, slik
10 som en alkylkjede. Når Y^2 og Y^4 er et karbonatom med en formyl- eller ketongruppe, konverteres videre formyl- eller ketongruppen ved reduktiv aminering ved bruk av et reduksjonsmiddel, slik som et 2-pikolin-borankompleks, til amin, som deretter kan forlenges med en substituent slik som en alkylkjede.

15 **[0114]** For substituenten slik som en nitrilgruppe, en estergruppe eller en nitrogruppe representert av R^3 eller for R^4 i enhver av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 , kan den ønskede forbindelsen produseres ved en vanlig fremgangsmåte kjent i faget.

20 **[0115]** Når R^3 f.eks. er en nitrilgruppe, kan en karboksamidforbindelse f.eks. produseres ved en vanlig hydrolysemetode kjent i faget. Når R^3 er en estergruppe, kan videre en karboksylsyregruppe produseres ved hydrolyse og kan videre reageres med amin for å produsere den ønskede amidforbindelsen. Når R^3 er en nitrogruppe, kan en aminforbindelse produseres ved katalytisk reduksjon eller
25 lignende og kan videre reageres med karboksylsyre, isocyanat eller lignende for å oppnå den ønskede amidforbindelsen, ureaforbindelsen eller lignende.

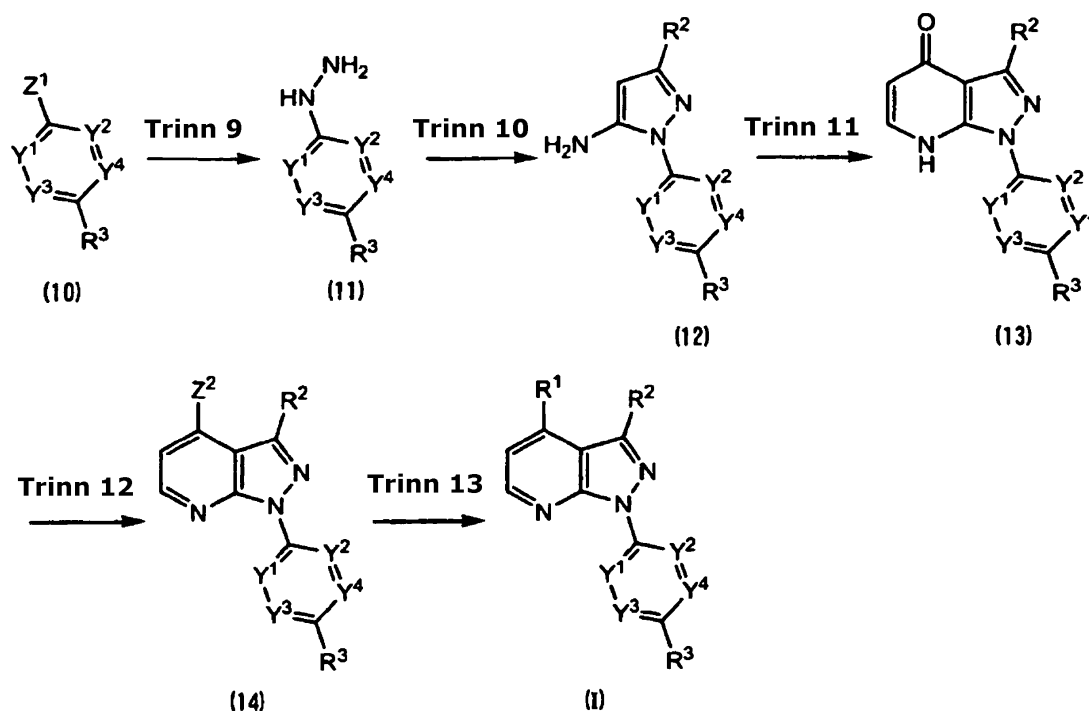
[0116] Når f.eks. R^4 er et halogenatom, kan videre den ønskede aminforbindelsen eller tioeterforbindelsen produseres.

30 **[0117]** Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen representert av den generelle formelen (I) kan også oppnås ved reagering av forbindelsen representert av den generelle formelen (3) eller (8) med forbindelsen representert av den generelle formelen (10) ifølge fremgangsmåten i

35 **<Trinn 8> og konvertering av halogenatomet representert av Z^2 til aromatisk amin ifølge fremgangsmåten i <trinn 7>.**

[0118]

Reaksjonsplan 4



- 5 **[0119]** I reaksjonsplan 4 representerer Z¹ og Z² en eliminerbar funksjonell gruppe, slik som et halogenatom; og R¹, R², R³, Y¹, Y², Y³ og Y⁴ er som definert ovenfor.

<Trinn 9>

- 10 **[0120]** Trinn 9 er trinnet med reagering av forbindelsen representert av den generelle formelen (10) med et hydrazin for å produsere en hydrazylforbindelse representert av den generelle formelen (11).

- 15 **[0121]** Hydrazinet kan være et hvilket som helst hydrazin, hydrazinhydrat og hydrazinhydroklorid og kan anvendes ved 1 til 30 ekvivalenter. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis 60 til 100 °C, og reaksjonstiden er fortrinnsvis 1 minutt til 10 timer. Et alkoholisk løsemiddel (f.eks. metanol, etanol og isopropanol), et eterløsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran og diisopropyleter) eller et aprotisk høypolart løsemiddel (f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid og dimetylsulfoksid) kan anvendes som reaksjonsløsemiddel. Reaksjonen kan
20 alternativt også gjennomføres under løsemiddelfrie betingelser.

<Trinn 10>

5 **[0122]** Trinn 10 er trinnet med reagering av forbindelsen representert av den generelle formelen (11) med acetonitril i R^2 for fremstilling av en 5-aminopyrazolforbindelse.

10 **[0123]** Det anvendte acetonitrilet er lett oppnåelig acetoacetonitril, propionylacetonitril, isopropionylacetonitril, trifluoroacetoacetonitril eller lignende, som kan anvendes for introduksjon dertil av tilsvarende R^2 . Et blandet løsemiddel av et alkoholisk løsemiddel (f.eks. metanol, etanol og isopropanol) og en syre (f.eks. konsentrert hydroklorisyre, svovelsyre, mesylsyre og tosylsyre) kan anvendes som løsemiddel. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis romtemperatur til kokepunktet for et løsemiddel, og reaksjonstiden er fortrinnsvis 2 til 24 timer.

15 **<Trinn 11>**

[0124] Trinn 11 er trinnet med reagering av forbindelsen representert av den generelle formelen (12) med 5-metoksymetylen Meldrum-syre for fremstilling av en forbindelse representert av den generelle formelen (13).

20 **[0125]** 5-metoksymetylen-Meldrum-syren anvendes ved 1 til 3 ekvivalenter. Et løsemiddel med høyt kokepunkt (f.eks. difenyleter, bifenol og Dowtherm) anvendes som et reaksjonsløsemiddel. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis 150 til 220 °C, og reaksjonstiden er fortrinnsvis 1 til 5 timer.

25

<Trinn 12>

[0126] Trinn 12 er trinnet med halogenering av forbindelsen representert av den generelle formelen (13).

30

[0127] Reaksjonen kan utføres ved bruk av fosforoksyklorid, fosforoksybromid, tionylklorid eller lignende ved 1 til 5 ekvivalenter i et halogenløsemiddel (f.eks. kloroform og dikloreten) eller et aprotisk høypolart løsemiddel (f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid og dimetylsulfoksid) for syntetisering av en forbindelse representert av den generelle formelen (14).

35

<Trinn 14>

[0128] Trinn 14 er trinnet med introduksjon av R1 til forbindelsen representert av den generelle formelen (13).

5 **[0129]** Dette trinnet kan gjennomføres på samme måte som <trinn 3> for å oppnå forbindelsen representert av den generelle formelen (I).

10 **[0130]** Når en substituent introduseres eller det utføres konvertering av en funksjonell gruppe i <trinn 1> til <trinn 14> beskrevet ovenfor, hvis det forekommer en reaktiv substituent som forårsaker annet enn intenderte reaksjoner, kan en beskyttelsegruppe introduseres til den reaktive substituenten på forhånd, som egnet, ved fremgangsmåter kjent i faget som sådanne, og beskyttelsegruppen kan fjernes ved midler kjent i faget etter intendert reaksjon, for å produsere den angjeldende forbindelsen. Etter fullføring av reaksjonen

15 samles forbindelsen av interesse i hvert av disse trinnene inn fra reaksjonsblandingen i henhold til en rutinemessig fremgangsmåte. Reaksjonsblandingen nøytraliseres f.eks. på en egnet måte, eller uoppløselige forbindelser, om noen, fjernes ved filtrering. Reaksjonsløsningen gjennomgår deretter ekstraksjon med et organisk løsemiddel som ikke er blandbart med

20 vann, slik som toluen, etylacetat eller kloroform, og ekstraktene vaskes med vann eller lignende. Det organiske sjiktet inneholdende forbindelsen av interesse konsentreres deretter under redusert trykk, og løsemidlet avdestilleres for å oppnå forbindelsen av interesse. Den oppnådde forbindelsen av interesse kan separeres og renses, om nødvendig, ved en rutinemessig fremgangsmåte, f.eks.

25 rekrystallisering, represipitering eller en fremgangsmåte som vanligvis anvendes i den vanlige separeringen eller rensingen av organiske forbindelser (f.eks. adsorberingskolonnekromatografi ved bruk av et bæremiddel slik som silikagel, alumin- eller magnesiumsilikagel Florisil, partisjonskolonnekromatografi ved bruk av et bæremiddel slik som Sephadex LH-20 (produsert av Pharmacia), Amberlite

30 XAD-11 (produsert av Rohm og Haas Company) eller Diaion HP-20 (produsert av Mitsubishi Chemical Corp.), ioneutvekslingskromatografi eller normal- eller reversfasekolonnekromatografi ved bruk av silikagel eller alkylert silikagel, fortrinnsvis silikagelkolonnekromatografi). Når forbindelsen (I) oppnås i fri form, kan denne frie formen konverteres til sitt farmasøytisk akseptable salt ved en

35 fremgangsmåte kjent som sådan i faget eller en fremgangsmåte ekvivalent dertil. Når forbindelsen (I) oppnås i saltform, kan dette saltet på omvendt vis

konverteres til en fri form eller andre salter av interesse, ved en fremgangsmåte kjent som sådan i faget eller en fremgangsmåte ekvivalent dertil.

5 **[0131]** Når forbindelsen (I) har isomerer, slik som optiske isomerer, stereoisomerer, posisjonsisomerer eller rotasjonsisomerer, er enten isomerer eller en blanding derav begge innbefattet av forbindelsen (I). Når forbindelsen (I) har optiske isomerer, er optiske isomerer gjenvunnet fra racemeblandinger også innbefattet av forbindelsen (I). Hver av disse isomerene kan oppnås som et enkelt produkt ved fremgangsmåter med syntese og separasjon
10 (konsentrasjon, løsemiddelekstraksjon, kolonnekromatografi, rekrystallisering osv.) kjent som sådanne i faget.

15 **[0132]** Forbindelsen (I) kan være krystallisk. En enkel krystallform og en polymorf blanding er begge innbefattet av forbindelsen (I). Disse krystallene kan produseres ved krystallisering av forbindelsen (I) ved bruk av en krystalliseringsmetode kjent som sådan i faget. Forbindelsen (I) kan være et løsemiddel (f.eks. et hydrat) eller et ikke-løsemiddel. Begge innbefattes av forbindelsen (I).

20 **[0133]** En forbindelse merket med en isotop (f.eks. ^3H , ^{14}C , ^{35}S og ^{125}I) eller lignende, innbefattes også av forbindelsen (I).

25 **[0134]** Et prolegemiddel ifølge forbindelsen (I) eller saltet derav (heretter forkortet heri til forbindelsen (I) viser til en forbindelse konvertert til forbindelsen (I) gjennom reaksjon forårsaket av et enzym, magesyre eller lignende under fysiologiske betingelser in vivo, dvs. en forbindelse konvertert til forbindelsen (I) ved enzymatisk oksidering, reduksjon, hydrolyse eller lignende eller en forbindelse konvertert til forbindelsen (I) ved hydrolyse eller lignende forårsaket av magesyre eller lignende. Prolegemiddel av forbindelsen (I) kan videre være enhver av de konvertert til forbindelsen (I) under fysiologiske betingelser som
30 beskrevet i «pharmaceutical Research and Development» Vol. 7, Molecular Design, publisert i 1990 av Hirokawa Publishing Company, s. 163-198.

35 **[0135]** Forbindelsen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen viser utmerket HSP90-inhiberende aktivitet og har utmerket aktivitet for inhibering av kreftcelleproliferasjon. Forbindelsen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen er således nyttig som et farmasøytisk produkt, slik som et antikreftmiddel. Forbindelsen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen er videre svært oppløselig i

vann og kan administreres oralt. Forbindelsen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen er således nyttig som et oralt administrerbart farmasøytisk produkt, slik som et antikreftmiddel. Eksempler på ondartede tumorer inkluderer kreft i hode og hals, øsofagkreft, magekreft, tarmkreft, kreft i rektum, leverkreft, kreft i galleblæren, kolangiocarcinom, galleveikreft, kreft i pankreas, lungekreft, brystkreft, kreft i eggstokkene, kreft i livmorhalsen, endometrikreft, nyrekreft, blærekreft, prostatakreft, kreft i testiklene, osteosarkom, bløtvevssarkom, leukemi, ondartet lymfom, multipel myelom, hudkreft, kreft i hjernen og mesoteliom.

[0136] For anvendelse av forbindelsen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen som et farmasøytisk produkt, kan forskjellige doseformer anvendes i henhold til det forebyggende eller behandlende formålet, ved blanding, som relevant, av forbindelsen (I) med et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel. Formene kan være en hvilken som helst av f.eks. orale formuleringer, injeksjoner, stikkpiller, kremer og patcher. Fortrinnsvis anvendes orale formuleringer. Hver av disse doseformene kan fremstilles ved en vanlig fremstillingsmetode kjent for fagfolk.

[0137] Forskjellige organiske eller uorganiske bæremidler vanligvis anvendt som farmasøytiske materialer anvendes som slikt farmasøytisk bæremiddel. Faststoffpreparater formuleres ved bruk av en eksipient, et bindemiddel, et oppløsningsfremmende middel, et smøremiddel og et fargestoff, og væskepreparater formuleres ved bruk av et løsemiddel, et alkaliseringsmiddel, et suspensjonsmiddel, et toningsmiddel, en buffer, et lindringsmiddel og lignende. Farmasøytiske tilsetningsstoff slik som antiseptiske stoffer, antioksidanter, fargestoffer, søtningsstoffer og stabilisatorer kan om nødvendig også anvendes.

[0138] Når orale faststoffpreparater tilberedes, tilsettes en eksipient og en eksipient, et bindemiddel, et løsningsmiddel, et smøremiddel, et fargestoff, et korreksjonsmiddel eller lignende, som relevant til forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og deretter kan tabletter, drasjerte tabletter, granulat, pulver, kapsler eller lignende fremstilles ved en rutinemessig fremgangsmåte.

[0139] Når injeksjonsmiddel tilberedes, tilsettes et pH-justeringsmiddel, en buffer, en stabilisator, et toningsmiddel, et lokalbedøvingsmiddel og lignende til forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og hypoderme, intramuskulære eller intravenøse injeksjoner kan fremstilles ved en rutinemessig fremgangsmåte.

[0140] Mengden av faststoffet ifølge den foreliggende oppfinnelsen som skal inneholdes i hver av disse doseringsenhetsformene, varierer avhengig av tilstanden til pasienten som denne formuleringen skal anvendes hos, eller avhengig av doseringsform og lignende. Mengden er generelt fortrinnsvis omtrent 0,05 til 1000 mg for oral formulering, omtrent 0,01 til 500 mg for injeksjonsmiddel og omtrent 1 til 1000 mg for stikkpille, pr. enhet doseform.

[0141] Den daglige dosen av legemiddel med doseformen varierer avhengig av tilstandene, kroppsvekt, alder, kjønn eller lignende hos pasienten; og kan ikke generaliseres. Den daglige dosen for voksen (kroppsvekt: 50 kg) kan vanligvis være omtrent 0,05 til 5000 mg, fortrinnsvis 0,1 til 1000 mg, som fortrinnsvis administreres i én porsjon eller i omtrent to eller tre oppdelte porsjoner pr. døgn.

[Eksempler]

[0142] Den foreliggende oppfinnelsen beskrives spesifikt med henvisning til eksemplene og testeksemplene nedenfor, men disse eksemplene beskrives kun for eksemplifiseringsformål og begrenser ikke omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

[0143] ^1H -NMR-spektra ble målt ved bruk av tetrametylsilan (TMS) som den interne standarden, og kjemiske skift vises i δ -verdier (ppm). Hvert av de kjemiske skiftene vises i parenteser etter antall protoner, absorberingsmønster og koplingskonstant (J-verdi).

[0144] I absorberingsmønstrene anvendes de følgende symbolene: s = singlett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, dd = dobbel dublett, ddd = dobbel dobbel dublett, dt = dobbel triplett, m = multiplett, br = bred og br s = bred singlett.

[0145] I noen strukturelle formuleringer av forbindelser kan følgende symboler anvendes: Me = metyl, Et = etyl, tBu = tert-butyl, Ph = fenyl, Ac = acetyl, Boc = tert-butoksykarbonyl, TFA = trifluoroeddiksyre og MsOH = metansulfonsyre.

Eksempel 1

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (1)

[0146]

Eksempel 1(1)

5

3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (1a)

[0147] Normal-butyllitium (en 2,6 M løsning i heksan, 87,2 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (25,0 g) i tetrahydrofuran (heretter henvist til heri som THF, 300 ml) under en nitrogenatmosfære ved -5 til 0 °C, og en løsning av 2-fluoropyridin (25 g) i THF (50 ml) ble dråpevis tilsatt dertil ved -78 °C etterfulgt av omrøring i 1 t. Deretter ble en løsning av etyltrifluoroacetat (47,6 g) i THF (50 ml) dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring ved den samme temperaturen i 1 t. Hydrazinmonohydrat (41,3 g) ble tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 6 t. Vann (500 ml) ble tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 100 °C i 30 min. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå en forbindelse (1a) (32,8 g, 85 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 14,64 (1H, brs), 8,73 (1H, d, J=4,3 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,1, 4,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 188 [M+H]⁺.

Eksempel 1(2)**3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 7-oksid (1b)**

25

[0148] Forbindelse (1a) ble løst opp i etylenglykoldimetyleter (100 ml) og heptan (200 ml) og m-kloroperoksybenzoinsyre (33,9 g) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering for å oppnå forbindelse (1b) (33,3 g, 96 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,53 (1H, d, J=6,1 Hz), 8,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,3, 6,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 204 [M+H]⁺.

Eksempel 1(3)

35

4-kloro-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (1c)

[0149] Fosforoksyklorid (76,4 g) ble gradvis tilsatt forbindelsen (1b) (33,2 g), etterfulgt av omrøring ved 100 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble helt over på isvann, og natriumhydroksid ble tilsatt dertil for å justere pH-en til 10. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering for å oppnå forbindelse (1c) (9,76 g, 27 %) som et lett rosa faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 14,98 (1H, brs), 8,66 (1H, brd, J=4,9 Hz), 7,61 (1H, brd, J=4,9 Hz); LRMS (ESI) m/z 222 [M+H]⁺.

Eksempel 1(4)

3-{3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl}quinolin (1d)

[0150] Et [1,1-bis-(difenylfosfino)-ferrosen]dikloropalladium(II) diklormetankompleks (0,74 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (1c) (2,0 g), quinolin-3-boronsyre (2,5 g) og en vandig natriumkarbonatløsning (1 M, 18 ml) i 1,4-dioksan (45 ml) under en nitrogenatmosfære etterfulgt av omrøring ved 100 °C i 3 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (1d) (0,94 g, 33 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 14,89 (1H, brs), 9,00 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,81 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,08 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,88 (1H, td, J=6,9, 1,5 Hz), 7,72 (1H, brt, J=6,9 Hz), 7,51 (1H, d, J=4,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 315 [M+H]⁺.

Eksempel 1(5)

2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (1e)

[0151] Natriumhydrid (0,183 g, en 55 % dispergering i flytende parafin) ble tilsatt en løsning av forbindelse (1d) (0,940 g) i N,N-dimetylformamid (heretter henvist til heri som DMF, 6 ml) ved romtemperatur, etterfulgt av omrøring i 30 min. Deretter ble 2-bromo-4-fluorbenzonitril (0,838 g) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 1 t. Etter avkjøling ble vann tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske

sjiktet ble vasket med vann og mettet saltløsning i denne rekkefølgen og ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (1e) (0,56 g, 38 %) som et hvitt faststoff.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,03-9,01 (2H, m), 8,89 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,58-8,54 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,91 (1H, brt, $J=7,0$ Hz), 7,76-7,71 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 494, 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 1(6)

10

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (1f)

15

[0152] En løsning av en blanding av forbindelse (1e) (0,560 g), trans-4-hydroksysykloheksylamin (0,522 g), natrium-tert-butoksid (0,218 g), palladiumacetat (0,025 g) og 1,1-bis-(difenylfosfino)-ferrosen (0,126 g) i 1,4-dioksan (12 ml) ble omrørt under en nitrogenatmosfære ved 140 °C i 2 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (1f) (0,450 g, 75 %) som et hvitt faststoff.

20

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,03 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,95. (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,58 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,90 (1H, td, $J=6,9, 1,5$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,77-7,68 (3H, m), 7,53 (1H, dd, $J=8,6, 2,0$ Hz), 4,59 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 3,45 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 3,47-3,43 (1H, m), 3,30 (1H, brs), 2,03-1,98 (2H, m), 1,91-1,86 (2H, m), 1,48-1,14 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Eksempel 1(7)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (1)

35

[0153] Forbindelse (1f) (0,450 g) ble løst opp i dimetylsulfoksid (heretter henvist til heri som DMSO, 2 ml) og etanol (4 ml). En vandig natriumhydroksidløsning (4 M, 0,851 ml) og en 30 % hydrogenperoksidløsning (0,193 ml) ble tilsatt den

resulterende løsning i denne rekkefølgen ved romtemperatur, etterfulgt av omrøring i 30 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen, reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (1f) (0,300 g, 65 %) som et hvitt faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,04 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,94 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 8,59 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,46 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,93-7,84 (3H, m), 7,77-7,65 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=8,6, 2,0$ Hz), 7,27 (1H, brs), 4,58 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 3,52 (1H, m), 3,33 (1H, brs), 2,13-2,09 (2H, m), 1,90-1,85 (2H, m), 1,37-1,25 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 2

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (2)

[0154]

Eksempel 2(1)

3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (2a)

[0155] Normal-butyllitium (en 2,6 M løsning i heksan 87,0 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (11,2 ml) i THF (100 ml) ved -78°C under en nitrogenatmosfære, etterfulgt av økning av temperaturen til 0°C . Løsningen ble deretter nedkjølt til -78°C , og en løsning av 2-fluoropyridin (6,2 g) i THF (100 ml) ble dråpevis tilsatt dertil ved -78°C etterfulgt av omrøring i 1 t. En løsning av N-metoksy-N-metylacetamid (8,46 ml) i THF (50 ml) ble deretter dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved -78°C , og deretter ble hydrazinmonohydrat (31,9 ml) tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 60°C i 1 t. Etter destillering av løsemidlet ble resten tilsatt vann etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Etter vasking ble det organiske sjiktet tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk for å oppnå forbindelse (2a) (5,90 g, 69 %) som et hvitt faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,08 (1H, dd, $J=4,27, 1,71$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J=7,81, 1,71$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J=7,81, 4,27$ Hz), 2,44 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 134 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Eksempel 2(2)

3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 7-oksid (2b)

10 **[0156]** Ifølge eksempel 1(2) ble forbindelse (2b) (99 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (2a) i stedet for forbindelse (1a). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,31 (1H, d, $J=6,16$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J=8,00$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J=8,00, 6,16$ Hz), 2,49 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Eksempel 2(3)

4-kloro-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (2c)

20 **[0157]** Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (2c) (25 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (2b) i stedet for forbindelse (1b). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,41 (1H, d, $J=5,00$ Hz), 7,25 (1H, d, $J=5,00$ Hz), 2,64 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 2(4)

25 **2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (2d)**

30 **[0158]** Ifølge eksempel 1(4) ble 3-{3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl}quinolin (17 %) fremstilt som en hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (2c) i stedet for forbindelse (1c). Ifølge eksempel 1(5) ble 2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av 3-{3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl}quinolin i stedet for forbindelse (1d); og ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (2d) (avkastning for det andre stadiet: 29 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1e).
35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,15 (1H, d, $J=2,08$ Hz), 8,96 (1H, d, $J=1,71$ Hz), 8,85 (1H, d, $J=4,88$ Hz), 8,71 (1H, d, $J=2,08$ Hz), 8,65 (1H, dd, $J=8,78, 1,71$ Hz),

8,17-8,12 (3H, m), 7,90 (1H, t, J=7,62 Hz), 7,75 (1H, t, J=7,62 Hz), 7,58 (1H, d, J=4,88 Hz), 2,29 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 440 [M+H]⁺.

Eksempel 2(5)

5

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (2)

10 **[0159]** Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (2) (92 %) fremstilt som en hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (2d) i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, s), 8,76 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,71 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,16 (2H, d, J=8,29 Hz), 7,90 (1H, t, J=7,56 Hz) 7,87 (1H, brs), 7,85 (1H, s), 7,80-7,73 (2H, m), 7,56-7,46 (3H, m), 7,14 (1H, brs), 4,59 (1H, d, J=4,39 Hz), 3,52 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,12 (2H, 2, J=10,2 Hz), 1,89 (2H, 2, J=10,2 Hz), 1,43-1,22 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

15

Eksempel 3

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (3)

20

[0160]

Eksempel 3(1)

25

3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (3a)

30 **[0161]** Normal-butyllitium (en 2,6 M løsning i heksan 87,0 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (23,0 ml) i THF (200 ml) ved -50 °C under en nitrogenatmosfære, etterfulgt av omrøring i 10 min. Deretter ble en løsning av 2-fluoropyridin (20 g) i THF (100 ml) dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved 78 °C etterfulgt av omrøring i 1 t. Deretter ble en løsning av propionaldehyd (15,6 g) i THF (100 ml) dråpevis tilsatt reaksjonsblandingen ved -78 °C. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur og ble helt over i vann (100 ml), etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå

35

en fargeløs oljeaktig substans (32,0 g). Uten å utføre rensing ble det tilsatt celitt (28,5 g) og pyridiniumklorokromat (53,0 g) til en løsning av den fargeløse oljeaktige substansen i diklormetan (200 ml) etterfulgt av omrøring ved 40 °C i 2 t. Pyridiniumklorokromat (13,0 g) ble videre tilsatt reaksjonsløsningen etterfulgt av omrøring ved 40 °C i 2 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert ved bruk av celitt, og silikagel (300 g) ble tilsatt filtratet, etterfulgt av omrøring i 5 min, filtrering og eluering med 200 ml kloroform tre ganger og 200 ml etylacetat to ganger. Løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå en brun oljeaktig substans (31,0 g). Uten å gjennomføre rensing ble hydrazin-monohydrat (25,0 ml) tilsatt en løsning av den brune oljeaktige substansen (31,0 g) i THF (52 ml), etterfulgt av omrøring ved 90 °C i 30 min. Etter avkjøling ble reaksjonsløsningen distribuert mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert vekk for å oppnå forbindelse (3a) (26,0 g, avkastning, tredje stadium: 86 %) som en gul oljeaktig substans. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,45 (1H, brs), 8,57 (1H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 8,09 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,0, 4,6 Hz), 3,03 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 148 [M+H]⁺.

Eksempel 3(2)

3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 7-oksid (3b)

[0162] Ifølge eksempel 1(2), ble forbindelse (3b) (69 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (3a) i stedet for forbindelse (1a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 14,02 (1H, brs), 8,32 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,1, 6,1 Hz), 2,91 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,6 Hz): LRMS (ESI) m/z 164 (M+H)⁺.

Eksempel 3(3)

4-kloro-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (3c)

[0163] Fosforoksyklorid (11,1 ml) ble tilsatt en suspensjonsløsning av forbindelse (3b) (19,5 g) i diklormetan (240 ml) ved romtemperatur, etterfulgt av omrøring i 30 min. Løsemiddel for reaksjonsløsningen ble destillert vekk og deretter ble acetonitril (40 ml), metanol (40 ml) og vann (80 ml) tilsatt resten. Etter justering

av pH til 9 med en vandig natriumhydroksidløsning, ble vann (400 ml) tilsatt dertil. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket ved i rekkefølge å sprinkle metanol (40 ml), vann (300 ml), eter (60 ml) og heksan (30 ml), og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (3c) (10,2 g, 47 %) som et hvitt faststoff.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 3,19 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 1,43 (3H, t, $J=7,6$ Hz); LRMS (ESI) m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 3(4)

10 4-kloro-1-(1-etoksyetyl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (3d)

[0164] Etylvinyleter (3,7 ml) og (+)-10-kamfersulfonsyre (0,162 g) ble i rekkefølge tilsatt en løsning av forbindelsen (3c) (2,36 g) i THF (13,0 ml), etterfulgt av omrøring ved 50 °C i 30 min. Etter avkjøling ble reaksjonsløsningen
15 fordelt mellom etylacetat og en mettet løsning vandig natriumbikarbonat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (3d) (3,01 g, 91 %) som en oljeaktig
20 substans. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,34 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,09 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 6,22 (1H, q, $J=6,1$ Hz), 3,43-3,53 (1H, m), 3,11-3,26 (3H, m), 1,84 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,40 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,12 (3H, t, $J=6,8$ Hz); LRMS (ESI) m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 3(5)

25

3-(3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)quinolin (3e)

[0165] Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,69 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (3d) (3,01 g), quinolin-3-boronsyre (2,67 g) og en vandig løsning
30 natriumbikarbonat (2 M, 23 ml) i etylenglykoldimetyleter (30 ml) under en nitrogenatmosfære etterfulgt av omrøring ved 85 °C i 25 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble 1,4-dioksan (23 ml) og 6 N-hydroklorosyre (23 ml) tilsatt resten, og
35 den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. pH-en ble justert til 7 med en vandig natriumhydroksidløsning etterfulgt av reaksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det

organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (3e) (0,942 g, avkastning, andre stadium: 29 %) som et hvitt faststoff.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11,64 (1H, brs), 9,09 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,67 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 8,31 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,85 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 7,68 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 2,69 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 1,06 (3H, t, $J=7,6$ Hz); LRMS (ESI) m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Eksempel 3(6)

2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (3f)

15 **[0166]** Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (3f) (84 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (3e) i stedet for forbindelse (1d).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,14 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,99 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,86 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,10-8,22 (3H, m), 7,91 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 7,75 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 2,67 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 0,98 (3H, t, $J=7,6$ Hz); LRMS (ESI) m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Eksempel 3(7)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (3)

25 **[0167]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2- (trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (3f) i stedet for forbindelse (1e) og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (3) (avkastning andre stadium: 49 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,14 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,76 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,69 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 8,12-8,20 (2H, m), 7,41-7,94 (5H, m), 7,49 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 7,14 (1H, brs), 4,58 (1H, d, $J=4,4$ Hz),

3,30-3,60 (2H, m), 2,66 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,21-1,50 (4H, m), 0,96 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Eksempel 4

5

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl}benzamid (4)

[0168]

10

Eksempel 4(1)

4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (4a)

15

[0169] Normal-butyllitium (en 1,6 M løsning i heksan 8,13 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (1,99 ml) i THF (30 ml) ved -78 °C under en nitrogenatmosfære, etterfulgt av økning av temperaturen til 0 °C. Løsningen ble deretter nedkjølt til -78 °C, og en løsning av 2,4-dikloropyridin (1,0 g) i THF (3 ml) ble dråpevis tilsatt dertil ved -78 °C etterfulgt av omrøring i 1,5 t. En løsning av isobutylaldehyd (1,85 ml) i THF (3 ml) ble deretter dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring ved den samme temperaturen i 30 min. Deretter ble reaksjonsløsningen helt over isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med organisk saltløsning, og etter vasking ble det organiske sjiktet tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert vekk, og resten ble rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå 1-(2,4-dikloropyridin-3-yl)-2-metylpropan-1-ol (1,48 g, 99 %) som en fargeløs oljeaktig substans. En løsning av DMSO (0,9 ml) i diklorometan (5 ml) og en løsning av 1-(2,4-dikloropyridin-3-yl)-2-metylpropan-1-ol (1,39 g) i diklorometan (5 ml) ble i rekkefølge tilsatt en løsning av oksalyklorid (0,8 ml) i diklorometan (30 ml) ved -78 °C, etterfulgt av omrøring i 30 min. Deretter ble trietylamin (3,52 ml) tilsatt reaksjonsløsningen ved 0 °C etterfulgt av omrøring i 1 t. Reaksjonsløsningen ble helt over på isvann og ekstrahert med kloroform. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå 1-(2,4-

25

30

35

dikloropyridin-3-yl)-2-metylpropan-1-on (1,18 g, 86 %) som en fargeløs oljeaktig substans. Hydrazinmonohydrat (1,3 ml) ble tilsatt en løsning av 1-(2,4-dikloropyridin-3-yl)-2-metylpropan-1-on (0,93 g) i THF (13 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 12 t og deretter ved 50 °C i 25 t. Reaksjonsløsningen ble destillert vekk under redusert trykk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (4a) (0,55 g, 66 %) som en fargeløs oljeaktig substans. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,06 (1H, d, J=5,73 Hz), 7,48 (1H, d, J=5,73 Hz), 3,69 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,35 (1H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 196 [M+H]⁺.

Eksempel 4(2)

3-{3-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl}quinolin (4b)

[0170] Dihydropyran (10,0 ml) og (+)-10-kamfersulfonsyre (0,062 g) ble deretter tilsatt forbindelse (4a) (0,55 g), etterfulgt av omrøring ved 80 °C i 30 min. Etter avkjøling ble reaksjonsløsningen fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumbikarbonatløsning, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå 4-kloro-3-isopropyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (0,727 g, 93 %) som en fargeløs oljeaktig substans. Deretter ble (trifenylfosfin)palladium(0) (0,149 g) tilsatt en løsning av den fargeløse oljeaktige substansen (0,727 g), quinolin-3-boronsyre (0,539 g) og en vandig løsning natriumbikarbonat (1 M, 13 ml) i etylenglykoldimetyleter (26 ml) under en nitrogenatmosfære etterfulgt av omrøring ved 85 °C i 25 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble THF (5,2 ml) og konsentrert hydroklorosyre (2,6 ml) tilsatt resten, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 1 t. pH-en ble justert til 7 med vandig natriumbikarbonatløsning, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (4b) (0,395 g, avkastning, tredje stadium: 52 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,3 (1H, s), 9,14 (1H, d, J=2,10 Hz), 8,63 (1H, d, J=2,10 Hz), 8,43 (1H, d, J=5,85 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,05 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,85 (1H, td, J=8,05, 1,22 Hz), 7,69 (1H, td, J=8,05, 1,22 Hz), 7,55 (1H, d, J=5,85 Hz), 3,00 (1H, d, J=6,83 Hz), 1,01 (1H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 289 [M+H]⁺.

Eksempel 4(3)

2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl}benzonitril (4c)

[0171] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (4c) (44 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (4b) i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,18 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,70 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,68 (1H, d, J=5,98 Hz), 8,31 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,15-8,12 (4H, m), 8,06 (1H, d, J=5,98 Hz), 7,88 (1H, t, J=7,31 Hz), 7,72 (1H, t, J=7,31 Hz), 3,05 (1H, q, J=6,71 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,71 Hz); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

Eksempel 4(4)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl}benzamid (4)

[0172] Ifølge eksempel 1(6) ble 2- (trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (4c) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (4) (avkastning andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,19 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,70 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,60 (1H, d, J=5,85 Hz), 8,48 (1H, d, J=7,56 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,92 (1H, brs), 7,87-7,84 (3H, m), 7,72 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,23 (1H, brs), 7,02 (1H, d, J=1,95 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 4,56 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,49 (1H, brs), 3,05 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,03 (1H, d, J=10,9 Hz), 1,84 (1H, d, J=10,9 Hz), 1,37-1,20 (4H, m), 1,07 (1H, q, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Eksempel 5

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl}benzamid (5)

[0173]

Eksempel 5(1)

2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl}benzonitril (5a)

[0174] Ifølge eksempel 4(1) ble 4-bromo-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin (avkastning, tredje stadium: 45 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3,5-dibromo-pyridin i stedet for 2,4-dikloropyridin. Ifølge eksempel 4(2) ble 3-{3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl}quinolin (avkastning, tredje stadium: 66 %) fremstilt ved bruk av 4-bromo-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin i stedet for forbindelse (4a). Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (5a) (73 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-{3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl}quinolin i stedet for forbindelse (1d). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,53 (1H, s), 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,65 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,46 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,17-8,14 (4H, m), 7,88 (1H, t, J=7,50 Hz), 7,73 (1H, t, J=7,50 Hz), 2,94 (1H, q, J=6,95 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,95 Hz); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

Eksempel 5(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl}benzamid (5)

[0175] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (5a) i stedet for forbindelse (1e); og ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (5) (avkastning, andre stadium: 41 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,36 (1H, s), 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,64 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,49 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,37 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=8,29 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,94-7,83 (3H, m), 7,72 (1H, t, J=7,56 Hz), 7,23 (1H, brs), 7,09 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 4,56 (1H, d, J=4,59 Hz), 3,52-3,38 (2H, m), 2,95 (1H, q, J=7,07 Hz), 2,04 (2H, d, J=10,7 Hz), 1,84 (2H, d, J=10,7 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,06 (6H, d, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Eksempel 6

2-(trans-4-hydrokysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (6)

[0176]

Eksempel 6(1)

3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 7-oksidi (6a)

[0177] Ifølge eksempel 3(1) ble 3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (avkastning, tredje stadium: 62 %) fremstilt som en gul oljeaktig substans ved bruk av isobutylaldehyd i stedet for propionaldehyd; og ifølge eksempel 1(2) ble forbindelse (6a) (81 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1a).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,37 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 3,39 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,45 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 178 [M+H]⁺.

Eksempel 6(2)

4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (6b)

[0178] Ifølge eksempel 1(3), ble forbindelse (6b) (58 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (6a) i stedet for forbindelse (1b). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,41 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,27 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,64 (1H, q, J=6,95 Hz), 1,37 (1H, d, J=6,95 Hz); LRMS (ESI) m/z 196 [M+H]⁺.

Eksempel 6(3)

3-{3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl}quinolin (6c)

[0179] Ifølge eksempel 1(4) ble forbindelse (6c) (65 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,5 (1H, s), 9,08 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,62 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,59 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,15 (1H, d, J=9,39 Hz), 8,12 (1H, d, J=9,39 Hz), 7,88 (1H, td, J=7,60, 1,46 Hz), 7,73 (1H, t, J=7,60 Hz), 7,21 (1H, d, J=4,63 Hz), 2,90 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,00 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 289 [M+H]⁺.

Eksempel 6(4)**2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzoriitril (6d)**

[0180] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (6d) (59 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (6c) i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,13 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,99 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,85 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,69 (1H, s), 8,65 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 8,18-8,12 (3H, m), 7,90 (1H, t, J=7,25 Hz), 7,74 (1H, t, J=7,25 Hz), 7,53 (1H, d, J=4,88 Hz), 2,97 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,05 (1H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

Eksempel 6(5)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (6)**

[0181] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e); og ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (6) (avkastning, andre stadium: 62 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,63 (1H, s), 8,36 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,11 (1H, d, J=9,64 Hz), 8,07 (1H, d, J=9,64 Hz), 7,86-7,66 (5H, m), 7,42 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 7,36 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,07 (1H, brs), 4,53 (1H, s); 3,46 (1H, brs),

2,90 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,06 (2H, d, J=11,4 Hz), 1,83 (2H, d, J=11,4 Hz), 1,34-1,17 (4H, m), 0,99 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Eksempel 7

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (7)

Eksempel 7(1)

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (7a)

[0182] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av pyridin-3-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (7a) (avkastning, andre stadium: 60 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,96 (1H, d, J=2,14 Hz), 8,82-8,77 (3H, m), 8,63 (1H, dd, J=8,60, 2,14 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,60 Hz), 8,09 (1H, dt, J=7,85, 1,95 Hz), 7,63 (1H, dd, J=7,85, 4,76 Hz), 7,41 (1H, d, J=4,76 Hz), 2,95 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,08 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺.

Eksempel 7(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (7)

[0183] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (7a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (7) (avkastning, andre stadium: 79 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-

hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, s), 8,76 (1H, d, J=4,39 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,40 (1H, d, J=6,83 Hz), 8,06 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, brs), 7,77 (1H, d, J=8,23 Hz), 7,65-7,45 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=4,39 Hz), 7,12 (1H, brs), 4,59 (1H, d, J=3,90 Hz), 3,51 (1H, m), 2,93 (1H, q, J=6,65 Hz), 2,10 (2H, d, J=10,5 Hz), 1,87 (2H, d, J=10,5 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,06 (6H, d, J=6,65 Hz); LRMS (ESI) m/z 471 [M+H]⁺.

Eksempel 8

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (8)

Eksempel 8(1)

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (8a)

[0184] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av pyridin-3-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (8a) (avkastning, andre stadium: 62 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,82 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,79 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,63 (1H, dd, J=8,54, 1,22 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,66 (2H, d, J=5,12 Hz), 7,38 (1H, d, J=4,63 Hz), 2,99 (1H, q, J=6,58 Hz), 1,09 (6H, d, J=6,58 Hz); LRMS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺.

Eksempel 8(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (8)

[0185] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (8a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (8) (avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,77 (2H, d, J=5,85 Hz), 8,70 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,83 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,77 (1H, brs), 7,63 (2H, d, J=5,85 Hz), 7,44 (1H, dd, J=8,78, 1,71 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,12 (1H, brs), 4,58 (1H, d, J=1,22 Hz), 3,50 (1H, brs), 2,96 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,10 (2H, d, J=10,6 Hz), 1,87 (2H, d, J=10,6 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,07 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 471 [M+H]⁺.

Eksempel 9

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (9)

Eksempel 9(1)

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (9a)

[0186] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av benzofuran-2-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (9a) (avkastning, andre stadium: 25 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,96 (1H, d, J=2,00 Hz), 8,81 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,62 (1H, dd, J=8,72, 2,00 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,71 Hz), 7,83 (1H, d, J=7,56 Hz), 7,80-7,73 (3H, m), 7,48 (1H, t, J=7,31 Hz), 3,83 (1H, q, J=6,59 Hz), 1,29 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 457 [M+H]⁺.

Eksempel 9(2)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (9)**

5

[0187] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykoheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (9a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (9) (avkastning, andre stadium: 46 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(benzofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

10

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,43 (1H, d, J=7,07 Hz), 7,86-7,76 (5H, m), 7,69 (2H, s), 7,48-7,46 (2H, m), 7,39 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,15 (1H, brs), 4,60 (1H, s), 3,80 (1H, q, J=6,83 Hz), 3,52 (1H, brs), 2,13 (2H, d, J=10,0 Hz), 1,90 (2H, d, J=10,0 Hz), 1,41-1,24 (10H, m); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

Eksempel 10

20

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (10)

[0188]

25

Eksempel 10(1)**2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (10a)**

30

[0189] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av benzofuran-2-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (10a) (avkastning, andre stadium: 40 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

35

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (1H, d, J=2,08 Hz), 8,71 (1H, d, J=5,00 Hz), 8,60 (1H, dd, J=8,78, 2,08 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,78 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,60 (1H, d, J=5,00 Hz), 7,31 (1H, d, J=3,42 Hz), 6,82 (1H, dd, J=3,42, 1,71 Hz), 3,80 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,26 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

5

Eksempel 10(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (10)

10

[0190] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (10a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (10) (avkastning, andre stadium: 59 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,62 (1H, d, J=4,75 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,07 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,83 (1H, brs), 7,75 (1H, d, J=8,53 Hz), 7,49 (1H, d, J=4,75 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,53 Hz), 7,24 (1H, d, J=2,93 Hz), 7,12 (1H, brs), 6,79 (1H, d, J=2,93 Hz), 4,59 (1H, d, J=3,66 Hz), 3,76 (1H, q, J=6,59 Hz), 3,50 (1H, brs), 2,10 (2H, d, J=10,5 Hz), 1,87 (2H, d, J=10,5 Hz), 1,32-1,30 (10H, m); LRMS (ESI) m/z 460 [M+H]⁺.

20

25

Eksempel 11

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (11)

30

[0191]

Eksempel 11(1)

35

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (11a)

[0192] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 5-metoksyoksyppyridin-3-boronsyrepinakolester, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (11a) (avkastning, andre stadium: 45 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J=1,77 Hz), 8,80 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,63 (1H, dd, J=8,72, 1,77 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,68 Hz), 8,39 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,72 Hz), 7,70 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=4,63 Hz), 3,91 (3H, s), 2,99 (1H, q, J=6,96 Hz), 1,12 (1H, d, J=6,96 Hz); LRMS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

Eksempel 11(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (11)

[0193] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (11a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (11) (avkastning, andre stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,80 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,89 Hz), 7,85 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,83 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,60 Hz), 7,69 (1H, dd, J=2,80, 1,95 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,60, 1,89 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,14 (1H, brs), 4,59 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,91 (3H, s), 3,52 (1H, brs), 2,98 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,12 (2H, d, J=10,9 Hz), 1,89 (2H, d, J=10,9 Hz), 1,41-1,22 (4H, m), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 501 [M+H]⁺.

Eksempel 12

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (12)

[0194]

Eksempel 12(1)

5

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (12a)

[0195] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 1-metylindole-5-boronsyrepinakolester i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (12a) (avkastning, andre stadium: 90 %) ble fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,64 (1H, dd, J=8,66, 1,95 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,66 Hz), 7,74 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,45 (1H, d, J=3,05 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,88 Hz), 6,54 (1H, d, J=3,05 Hz), 3,87 (3H, s), 3,12 (1H, t, J=6,83 Hz), 1,03 (1H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

Eksempel 12(2)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (12)**

[0196] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (12a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (12) (avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,62 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,91 (1H, d, J=1,77 Hz), 7,80 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,72 Hz), 7,75 (1H, d, J=1,40 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,48 Hz), 7,49 (1H, dd, J=8,72, 1,77 Hz), 7,4 5 (1H, d,

J=2,93 Hz), 7,35 (1H, dd, J=8,48, 1,40 Hz), 7,22 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,12 (1H, brs), 6,55 (1H, d, J=2,93 Hz), 4,58 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,88 (3H, s), 3,52 (1H, brs), 3,12 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,13 (2H, d, J=11,5 Hz), 1,89 (2H, d, J=11,5 Hz), 1,41-1,22 (4H, m), 1,04 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 523 [M+H]⁺.

5

Eksempel 13

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (13)

10

[0197]

Eksempel 13(1)

15

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (13a)

20

[0198] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 1-(2-trimetylsilyletoksmetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 5-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (13a) (avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,09 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,88 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,76 (1H, dd, J=8,72, 1,95 Hz), 8,59 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,37 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,72 Hz), 7,90 (1H, d, J=3,54 Hz), 7,51 (1H, d, J=4,88 Hz), 6,79 (1H, d, J=3,54 Hz), 5,82 (2H, s), 3,67 (2H, t, J=7,99 Hz), 3,13 (1H, d, J=6,83 Hz), 1,15 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,95 (2H, d, J=7,99 Hz), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 587 [M+H]⁺.

30

Eksempel 13(2)

35

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (13b)

5 **[0199]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (13a) i stedet for forbindelse (1e), og ble
10 anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble en forbindelse (13b) (avkastning, andre stadium: 55 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-{1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).
15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,78 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,59 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,52 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,36 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,98 (1H, s), 7,93 (1H, brs), 7,85-7,76 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 7,39 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,22 (1H, brs), 6,78 (1H, d, J=3,66 Hz), 5,82 (2H, s), 4,68 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,67 (2H, d, J=8,05 Hz), 3,61 (1H, brs), 3,11 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,22 (2H, d, J=10,49 Hz), 1,99 (2H, d, J=10,49 Hz), 1,51-1,33 (4H, m), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,95 (2H, d, J=8,05 Hz), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 640 [M+H]⁺.
20

Eksempel 13(3)

25 **2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (13)**

[0200] Hydroklorsyre (en 6,0 M løsning i vann, 0,78 ml) ble tilsatt en løsning av forbindelse (13b) (0,100 g) i THF (0,78 ml), etterfulgt av omrøring ved 50 °C i 12 t. pH-en ble justert til 10 med en vandig natriumhydroksydløsning,
30 etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Kloroform og eter ble tilsatt resten, og utfellingen ble samlet opp ved filtrering for å oppnå forbindelse (13) (0,057 g, 71 %) som et hvitt faststoff.
35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,44-8,41 (2H, m), 8,20 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,90 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,84 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,62 (1H, d, J=3,18 Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,54, 2,20 Hz),

7,29 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,14 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, J=3,18, 1,95 Hz), 4,59 (1H, d, J=4,39 Hz), 3,53 (1H, brs), 3,03 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,12 (2H, d, J=10,9 Hz), 1,89 (2H, d, J=10,9 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,06 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

5

Eksempel 14

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (14)

10

[0201]

Eksempel 14(1)

15

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (14a)

20

[0202] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-boronsyre i stedet for guinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (14a) (avkastning, andre stadium: 34 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,66 (1H, dd, J=8,72, 1,40 Hz), 8,47 (1H, d, J=1,40 Hz), 8,24 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,72 Hz), 7,68 (1H, d, J=3,30 Hz), 7,40 (1H, d, J=4,88 Hz), 6,61 (1H, d, J=3,30 Hz), 3,92 (3H, s), 3,04 (1H, q, J=6,58 Hz), 1,06 (1H, d, J=6,58 Hz); LRMS (ESI) m/z 471 [M+H]⁺.

30

Eksempel 14(2)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (14)

35

[0203] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-

pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (14a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (14) (avkastning, andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-

hydroksysykloheksylamino)-4-(1-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,66, (1H, d, J=4,63 Hz), 8,45 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,87 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,82 (1H, brs), 7,77 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,65 (1H, d, J=3,42 Hz), 7,47 (1H, dd, J=8,78, 1,71 Hz), 7,27 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,11 (1H, brs), 6,59 (1H, d, J=3,42 Hz), 4,59 (1H, d, J=3,90 Hz), 3,91 (3H, s), 3,50 (1H, brs), 3,01 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,11 (2H, d, J=10,7 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,7 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,04 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

Eksempel 15

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (15)

[0204]

Eksempel 15(1)

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (15a)

[0205] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (15a) (avkastning, andre stadium: 40 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, d, J=2,07 Hz), 8,78 (1H, d, J=4,82 Hz), 8,66 (1H, d, J=8,78 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,07 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,07 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,82 (1H, d, J=3,60 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,82 Hz), 6,70

(1H, d, J=3,60 Hz), 5,69 (2H, s), 3,27 (3H, s). 3,03 (1H, q, J=6,83 Hz), 1,05 (1H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 501 [M+H]⁺.

Eksempel 15(2)

5

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (15)

10 **[0206]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (15a) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse
15 (15) (avkastning, andre stadium: 45 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(1-metoksymetyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

1H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,67 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,48 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,41 (1H, d, J=6,83 Hz), 8,26 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,87 (1H, s), 7,84-7,78 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J=8,78, 1,22 Hz), 7,30 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,12 (1H, brs), 6,68 (1H, d, J=3,66 Hz), 5,68 (2H, s), 4,59 (1H, d, J=2,93 Hz), 3,50 (1H, brs), 3,26 (3H, s), 3,00 (1H, q, J=6,83 Hz), 2,11 (2H, d, J=11,7 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,9 Hz), 1,42-1,22 (4H, m), 1,03 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 554 [M+H]⁺.

25

Eksempel 16

4-{4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (16)

30

[0207]

Eksempel 16(1)

35

4-{4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-bromo-benzonitril (16a)

[0208] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl-boronsyrepinakolester i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (16a) (avkastning, andre stadium: 52 %) fremstilt ved bruk av 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,94-8,98 (1H, m), 8,67 (1H, dd, J=4,9, 1,0 Hz), 8,58-8,65 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J=8,6, 1,2 Hz), 7,89 (1H, s), 7,28-7,44 (6H, m), 5,47 (2H, s), 3,35 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 497 [M+H]⁺.

Eksempel 16(2)

4-{4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzonitril (16b)

[0209] Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (16b) (71 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (16a) i stedet for forbindelse (1e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,35 (1H, s), 8,03 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,88 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J=8,6, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,83 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,47 (2H, s), 4,60 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,30-3,52 (3H, m), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,50 (4H, m), 1,12 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 532 [M+H]⁺.

Eksempel 16(3)

4-{4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (16)

[0210] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (16) (82 %) fremstilt som en hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (16b) i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,57 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,34 (1H, s), 7,85-7,90 (2H, m), 7,80 (1H, brs), 7,76 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 7,28-7,43 (5H, m), 7,21 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,12 (1H, brs), 5,47 (2H, s), 4,58 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,30-3,60 (3H, m), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,45 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 550 [M+H]⁺.

Eksempel 17**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (17)****[0211]****Eksempel 17(1)****2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (17a)**

[0212] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av tiofen-3-yl-boronsyre i stedet for guinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (17a) (avkastning, andre stadium: 52 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, s), 8,60-8,75. (2H, m), 7,78-8,17 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,35 (1H, d, J=4,9 Hz), 3,24 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 423 [M+H]⁺.

Eksempel 17(2)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (17b)**

[0213] Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (17b) (61 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (17a) i stedet for forbindelse (1e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,64 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,02 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J=3,0, 1,4 Hz), 7,80 (1H, dd, J=4,9, 3,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J=4,9, 1,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=4,6 Hz), 5,84 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,61 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,30-3,52 (2H, m), 3,22 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,50 (4H, m), 1,11 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 458 [M+H]⁺.

Eksempel 17(3)**2-(trans-4-hidroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (17)**

[0214] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (17) (89 %) fremstilt som en hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (17b) i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,63 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,90 (1H, dd, J=3,0, 1,2 Hz), 7,86 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 7,46 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J=4,9, 1,2 Hz), 7,24 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,12 (1H, brs), 4,58 (1H, d, J=4,2 Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 3,22 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,45 (4H, m), 1,12 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺.

Eksempel 18**2-(trans-4-hidroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(6-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (18)**

[0215]

Eksempel 18(1)**2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(6-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (18a)**

[0216] Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(6-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 6-metoksypyridin-3-yl-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (18a) (avkastning, andre stadium: 60 %) fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(tiofen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,63 (1H, dd, J=8,8, 1,7 Hz), 8,42 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,00 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,06 (1H, q, J=6,6 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

Eksempel 18(2)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(6-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (18b)**

[0217] Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (18b) (77 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (18a) i stedet for forbindelse (1e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,68 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,95-8,05 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=8,7, 1,7 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,28 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,5 Hz), 5,86 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,61 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,30-3,52 (2H, m), 3,03 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,50 (4H, m), 1,11 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 483 [M+H]⁺.

Eksempel 18(3)**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(6-metoksypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (18)**

[0218] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (18) (63 %) fremstilt som en hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (18b) i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,67 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,37-8,45 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,82 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,6, 1,7 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,13 (1H, brs), 7,03 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,59 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,30-3,60 (2H, m), 3,03 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,45 (4H, m), 1,12 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 501 [M+H]⁺.

Eksempel 19**2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (19)**

[0219] Ifølge eksempel 1(4) ble fremstilt et råvareprodukt av 3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1c) og ved bruk av 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl-boronsyre i stedet for quinolin-3-boronsyre, og ble

anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble et råvareprodukt av 2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av 3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (1d) og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av 2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (19) (avkastning, fjerde stadium: 2 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,67 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,50 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,84 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J=8,8, 1,9 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,14 (1H, brs), 4,60 (1H, d, J=4,2 Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 3,01 (1H, q, J=6,8 Hz), 2,82-2,95 (4H, m), 1,80-2,20 (8H, m), 1,20-1,45 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 525 [M+H]⁺.

Eksempel 20

2-(benzylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (20)

[0220] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(benzylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av benzylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (20) (avkastning, andre stadium: 22 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(benzylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,91 (1H, t, J=5,8 Hz), 8,68 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,61 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,09 (2H, t, J=9,2 Hz), 7,87-7,66 (4H, m), 7,57 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 7,42-7,26 (5H, m), 7,18 (1H, t, J=7,2 Hz),

4,44 (1H, d, J=5,7 Hz), 2,95-2,82 (1H, m), 0,97 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 513 [M+H]⁺.

Eksempel 21

5

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(pyridin-2-ylamino)benzamid (21)

10 **[0221]** Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(pyridin-2-ylamino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 2-aminopyridin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (21) (avkastning, andre stadium: 14 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved

15 bruk av 4-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-2-(pyridin-2-ylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,68 (1H, s), 9,16 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,79 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,71 (1H, s), 8,26-8,24 (2H, m), 8,16 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, s), 7,94-7,97 (1H, m), 7,77-7,67 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=4,6 Hz), 6,92-6,88 (1H, m), 2,99 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺.

20

Eksempel 22

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyrrolidin-1-yl)etyl amino}benzamid (22)

25

[0222] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyrrolidin-1-yl)etyl amino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av N-(2-aminoetyl)pyrrolidin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (22) (avkastning, andre stadium: 61 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-2-{2-(pyrrolidin-1-yl)etyl amino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,14 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,69 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,52 (1H, t, J=5,1 Hz), 8,15 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,93-7,87 (1H, m), 7,81-7,72 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J=1,9, 6,5 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,6 Hz),

35

2,96 (1H, g, J=6,8 Hz), 2,80-2,70 (2H, m), 2,55-2,49 (6H, m), 1,74-1,68 (4H, m), 1,06 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 520 [M+H]⁺.

Eksempel 23

5

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{3-(metyltio)propylamino}benzamid (23)

10 **[0223]** Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{3-(metyltio)propylamino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-metyltiopropylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (23) (avkastning, andre stadium: 67 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved

15 bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{3-(metyltio)propylamino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,61 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,48 (1H, t, J=5,4 Hz), 8,09 (2H, t, J=9,2 Hz), 7,86-7,76 (3H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J=1,9, 7,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=4,6 Hz),

20 2,95-2,85 (1H, m), 2,58-2,45 (4H, m), 2,02 (3H, s), 1,93-1,83 (2H, m), 1,00 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

Eksempel 24

25

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzamid (24)

30 **[0224]** Ifølge eksempel 1(6) ble 1(6),4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-amino-1-metylpiperidin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (24)

35 **[0225]** (avkastning, andre stadium: 40 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,73 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,51 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,13 (2H, t, J=8,9 Hz), 7,91-7,70 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 7,40 (1H, d, J=4,6 Hz), 2,94 (1H, g, J=6,8 Hz), 2,71-2,67 (2H, m), 2,18-2,02 (8H, m), 1,54-1,47 (2H, m), 1,03 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 520 [M+H]⁺.

Eksempel 25

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(neopentylamino)benzamid (25)

[0226] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(neopentylamino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av neopentylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (25) (avkastning, andre stadium: 60 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(neopentylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,13 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,91-7,70 (4H, m), 7,49 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 7,40 (1H, d, J=4,9 Hz), 3,01-2,89 (3H, m), 1,06-1,01 (15H, m); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

Eksempel 26

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{3-(metyltio)fenylamino}benzamid (26)

[0227] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{3-(metyltio)fenylamino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-(metyltio)anilin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (26) (avkastning, andre stadium: 61 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(neopentylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,11 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,60 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,91-7,70 (4H, m), 7,49 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 8,13 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,94-7,85 (2H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,42 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,3 Hz), 2,93 (1H, g, J=6,8 Hz), 1,02 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 545 [M+H]⁺.

Eksempel 27

2-{2-(dimetylamino)etylamin}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (27)

[0228] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-{2-(dimetylamino)etylamin}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av N,N-dimetyletylenediamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (27) (avkastning, andre stadium: 57 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-{2-(dimetylamino)etylamin}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,14 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,69 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,46 (1H, t, J=5,1 Hz), 8,15 (1H, t, J=8,3 Hz), 7,93-7,87 (1H, m), 7,83-7,71 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,9 Hz), 2,96 (1H, g, J=6,8 Hz), 2,58-2,49 (4H, m), 2,24 (6H, s), 1,06 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 494 [M+H]⁺.

Eksempel 28

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyridin-2-yl)etylamin}benzamid (28)

[0229] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyridin-2-yl)etylamin}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-(2-aminoetyl)pyridin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (28) (avkastning, andre stadium: 67 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved

bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyridin-2-yl)etyl amino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,15 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,78 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,69-8,61 (3H, m), 8,45 (1H, dd, J=1,6, 3,2 Hz), 8,16 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,95-7,72 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,38-7,34 (1H, m), 3,55-3,47 (2H, m), 3,03-2,92 (3H, m), 1,07 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 528 [M+H]⁺.

Eksempel 29

2-{3-(dimetyl amino)propyl amino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (29)

[0230] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-{3-(dimetyl amino)propyl amino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av N,N-dimetyl-1,3-propandiamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (29) (avkastning, andre stadium: 14 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-{3-(dimetyl amino)propyl amino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,50-8,46 (1H, m), 8,14 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,91-7,70 (4H, m), 7,52 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 2,94 (1H, q, J=6,8 Hz), 2,80-2,66 (1H, m), 2,50-2,44 (8H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,04 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 508 [M+H]⁺.

Eksempel 30

2-(sykloheksylmetyl amino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (30)

[0231] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(sykloheksylmetyl amino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av aminometyl sykloheksan i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (30) (avkastning, andre stadium: 56 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk

av 2-(sykloheksylmetyl amino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,67 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,86-7,82 (2H, m), 7,71-7,60 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=4,9 Hz), 3,16 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,97 (1H, q, J=7,0 Hz), 1,95-1,90 (2H, m), 1,79-1,71 (5H, m), 1,32-1,01 (11H, m); LRMS (ESI) m/z 519 [M+H]⁺.

Eksempel 31

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetyl amino)benzamid (31)

[0232] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetyl amino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 2-morfolinoetylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (31) (avkastning, andre stadium: 43 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetyl amino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,06 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,30 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,96-7,91 (2H, m), 7,89-7,83 (2H, m), 7,72-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,18 (1H, d, J=1,9 Hz), 3,43-3,40 (2H, m), 2,96 (1H, q, J=6,8 Hz), 2,76 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,57-2,54 (4H, m), 1,14 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

Eksempel 32

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isoksazol-3-yl amino)benzamid (32)

[0233] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isoksazol-3-yl amino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-aminoisoksazol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (32) (avkastning, andre stadium: 40 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved

bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isoksazol-3-ylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,14-9,13 (2H, m), 8,77 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,73-8,69 (2H, m), 8,14 (2H, t, J=8,6 Hz), 8,02 (2H, s), 7,92-7,85 (1H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=4,9 Hz), 6,57 (1H, s), 2,97 (1H, q, J=6,5 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 490 [M+H]⁺.

Eksempel 33

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-morfolinofenylamino)benzamid (33)

[0234] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-morfolinofenylamino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-morfolinoanilin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (33) (avkastning, andre stadium: 11 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-morfolinofenylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,10 (1H, s), 8,72 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,13 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,88 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,72 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J=2,2, 6,5 Hz), 7,40-7,39 (2H, m), 7,22 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,01-6,98 (2H, m), 3,75-3,72 (4H, m), 3,09-3,05 (4H, m), 2,98-2,87 (1H, m), 1,00 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 584 [M+H]⁺.

Eksempel 34

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenylamino}benzamid (34)

[0235] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenylamino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av (4-aminofenyl)(pyrrolidin-1-yl)metanon i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (34) (avkastning, andre stadium: 59 %) fremstilt som et hvitt faststoff

ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenylamino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,64 (2H, dd, J=1,9, 11,9 Hz), 8,13 (2H, t, J=4,6 Hz), 7,96-7,69 (4H, m), 7,55 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,6 Hz), 2,99-2,89 (1H, m), 2,52-2,48 (4H, m), 1,92-1,72 (4H, m), 1,01 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 596 [M+H]⁺.

Eksempel 35

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenylamino}benzamid (35)

[0236] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenylamino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)anilin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (35) (avkastning, andre stadium: 53 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)fenylamino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,63 (1H, d, J=10,8 Hz), 8,47-8,39 (1H, m), 8,12-8,01 (2H, m), 7,92-7,64 (3H, m), 7,55-7,45 (2H, m), 7,26-7,12 (5H, m), 3,62 (2H, s), 2,78-2,68 (1H, m), 2,40-2,23 (4H, m), 1,72-1,50 (4H, m), 0,92 (6H, d, J=6,5 Hz); LRMS (ESI) m/z 582 [M+H]⁺.

Eksempel 36

4-{4-(1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (36)

[0237]

Eksempel 36(1)

2-bromo-4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (36a)

[0238] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (36a) (93 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (6b) i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,87 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,67 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,55 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J=5,1 Hz), 3,73 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,45 (6H, d, J=6. 8 Hz); LRMS (ESI) m/z 375 [M+H]⁺.

Eksempel 36(2)

4-{4-(1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-bromo-benzonitril (36b)

[0239] En løsning av forbindelse (36a) (0,196 g), kaliumkarbonat (0,145 g), kopper(II)-oksid (nanopulver) (0,021 g) og imidazol (0,042 g) i DMF (2,0 ml) ble omrørt ved 120 °C i 20 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med kloroform, og uoppløselige stoffer ble filtrert gjennom celitt. Løsemidlet ble destillert vekk og etylacetat og eter ble tilsatt resten. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering for å oppnå forbindelse (36b) (0,173 g, 81 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-(d₆) δ 8,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,87 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,60 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 8,22 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,26 (1H, s), 3,12 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

Eksempel 36(3)

4-{4-(1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (36)

[0240] Ifølge eksempel 1(6) og 1(7) ble forbindelse (36) (avkastning, andre stadium: 27 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (36b) i stedet for forbindelse (1e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,76 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,85 (1H, brs), 7,75-7,82 (3H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, brs), 4,60 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 3,10 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,20-1,45 (4H, m), 1,10 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 460 [M+H]⁺.

Eksempel 37

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (37)

[0241]

5

Eksempel 37(1)

2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (37a)

10

[0242] Ifølge eksempel 36(2) ble forbindelse (37a) (72 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-fenyl-1H-imidazol i stedet for imidazol. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,96 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,91 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,63 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 8,31 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,90 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,63 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,43 (2H, t, J=7,3 Hz), 7,29 (1H, t, J=7,3 Hz), 3,24 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,16 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 483 [M+H]⁺.

15

Eksempel 37(2)

20

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (37)

[0243] Ifølge eksempel 1(6) og 1(7) ble forbindelse (37) (avkastning, andre stadium: 49 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (37a) i stedet for forbindelse (1e).

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,43 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,29 (2H, s), 7,90 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,88 (1H, brs), 7,75-7,83 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,38-7,47 (3H, m), 7,29 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,17 (1H, brs), 4,59 (1H, d, J=4,1 Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 3,22 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 1,25-1,85 (4H, m), 1,15 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

30

Eksempel 38

3-kloro-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (38)

35

[0244]

Eksempel 38(1)**3-kloro-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (38a)**

[0245] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (38a) (79 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-kloro-4-fluorobenzonitril i stedet for 2-bromo-4-fluorobenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,41 (1H, s), 8,13-8,22 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,89-8,00 (2H, m), 7,75 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,02 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,04 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 424 [M+H]⁺.

Eksempel 38(2)**3-kloro-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (38)**

[0246] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (38) (33 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (38a) i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,17 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,73 (1H, s), 8,65 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,10-8,30 (4H, m), 8,05 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,90 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,65-7,80 (3H, m), 7,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 3,02 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,04 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 39**6-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}nikotinamid (39)**

[0247] Ifølge eksempel 1(5) ble et råvareprodukt av 6-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}nikotinonitril fremstilt ved bruk av 6-kloronikotinonitril i stedet for 2-bromo-4-fluorobenzonitril, og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (39) (avkastning, andre stadium: 51 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av

6-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}niktinonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,15 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,08 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,79 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,71 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 8,42 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,24 (1H, brs), 8,15-8,20 (2H, m), 7,91 (1H, td, J=8,1, 1,7 Hz), 7,75 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, brs), 7,48 (1H, d, J=4,6 Hz), 2,98 (1H, q, J=6,8 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 409 [M+H]⁺.

Eksempel 40

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (40)

[0248]

Eksempel 40(1)

Tert-butyl 3-etylpyridin-2-ylkarbamat (40a)

[0249] Normal-butyllitium (2,69 M, 157,1 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av tert-butyl 3-metylpyridin-2-ylkarbamat (40,0 g) i THF (550 ml) ved en indre temperatur på -40 til -20 °C, etterfulgt av omrøring ved 0 °C i 1 t. En løsning av metyljod (28,6 g) i THF (50 ml) ble deretter dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved en indre temperatur på -70 til -60 °C, etterfulgt av omrøring ved -78 °C i 30 min. Reaksjonsløsningen ble helt over isvann, etterfulgt av ekstraksjon to ganger med etylacetat. De organiske sjiktene ble kombinert, vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk. Heksan (300 ml) ble tilsatt den resulterende resten og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (40a) (32,4 g, 76 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,28 (1H, dd, J=4,8 Hz, 1,6 Hz), 7,56-7,54 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J=7,7, 4,8 Hz), 6,72 (1H, brs), 2,65 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,51 (9H, s), 1,24 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 223 [M+H]⁺.

Eksempel 40(2)

3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (40b)

[0250] Normal-butyllitium (2,69 M, 118,7 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av forbindelse (40a) (32,4 g) i THF (500 ml) ved en indre temperatur på -30 til -10 °C, etterfulgt av omrøring ved 0 °C i 30 min. Deretter ble en løsning av DMF (11,18 g) i THF (50 ml) tilsatt reaksjonsløsningen ved en indre temperatur på -40 °C, etterfulgt av økning av temperaturen til romtemperatur. Deretter ble 6 N-hydroklorosyre (200 ml) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 2 t. Etter avkjøling ble reaksjonsløsningen tilsatt etylacetat (200 ml) og vann (100 ml) for fordeling. Det vandige sjiktet ble tilsatt natriumhydroksid (4 M, 300 ml), og pH ble justert til 12 etterfulgt av omrøring i 1 t. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med sprinklende vann og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (40b) (16,52 g, 86 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,56 (1H, brs), 8,30 (1H, dd, J=4,6, 1,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Hz), 7,09-7,06 (2H, m), 2,33 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 133 [M+H]⁺.

Eksempel 40(3)

3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksid m-klorobenzoinesyresalt (40c)

[0251] Ifølge eksempel 1(2) ble forbindelse (40c) (77 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40b) i stedet for forbindelse (1a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,07 (1H, brs), 8,09 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,89-7,87 (2H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,55-7,51 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J=7,8, 6,1 Hz), 2,24 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 305 [M+H]⁺.

Eksempel 40(4)

4-kloro-3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (40d)

[0252] Ifølge eksempel 1(3), ble forbindelse (40d) (39 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40c) i stedet for forbindelse (1b). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,63 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=5,1 Hz), 2,42 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 167 [M+H]⁺.

Eksempel 40(5)

3-{3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin (40e)

[0253] Ifølge eksempel 1(4) ble forbindelse (40e) (82 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40d) i stedet for forbindelse (1c).

¹H-NM (CDCl₃) δ 9,53 (1H, brs), 9,08 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,38 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,82-7,78 (1H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,08 (1H, d, J=4,9 Hz), 1,98 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 260 [M+H]⁺.

Eksempel 40(6)

2-bromo-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (40f)

[0254] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (40f) (96 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40e) i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,39 (1H, dd, J=8,7, 1,8 Hz), 8,13-8,11 (4H, m), 7,88-7,84 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,36 (1H, d, J=4,9 Hz), 1,90 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 440 [M+H]⁺.

Eksempel 40(7)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (40h)

[0255] Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (40) (76 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,84-7,80 (1H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 4,54 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,79-3,72 (1H, m), 3,52-3,43 (1H, m), 2,28-2,25 (2H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,54-1,34 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 474 [M+H]⁺.

Eksempel 40(8)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (40)

[0256] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (40) (83 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40h) i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,41-8,39 (2H, m), 8,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,12 (1H, brs), 7,04 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 4,56 (1H, d, J=4,2 Hz), 3,54-3,36 (2H, m), 2,10-2,07 (2H, m), 1,91 (3H, s), 1,87-1,84 (2H, m), 1,39-1,20 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 492 [M+H]⁺.

Eksempel 41

4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (41)

[0257]

Eksempel 41(1)

Tert-butyl 3-propylpyridin-2-ylkarbamat (41a)

[0258] Ifølge eksempel 40(1) ble forbindelse (41a) (77 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av etylenjod i stedet for metyljod. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,29 (1H, dd, J=4,6, 1,7 Hz), 7,52 (1H, dd, J=7,6, 1,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J=7,6, 4,6 Hz), 6,73 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J=7,6 Hz), 1,60-1,70 (2H, m), 1,52 (9H, s), 0,97 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 237 [M+H]⁺.

Eksempel 41(2)

3-etyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (41b)

[0259] Ifølge eksempel 40(2) ble forbindelse (41b) (99 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (41a) i stedet for forbindelse (40a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11,05 (1H, brs), 8,31 (1H, d, $J=4,9$ Hz) 7,92 (1H, dd, $J=7,8$, 1,0 Hz), 7,13 (1H, s), 7,05 (1H, dd, $J=7,8$, 4,9 Hz), 2,77 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 1,33 (3H, t, $J=7,6$); LRMS (ESI) m/z 147 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Eksempel 41(3)

4-kloro-3-etyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (41c)

[0260] Ifølge eksempel 1(2) ble et råvareprodukt av 3-etyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidierte m-klorobenzoinesyresalt fremstilt ved bruk av forbindelse (41b) i stedet for forbindelse (1a), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (41c) (avkastning, andre stadium: 33 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-etyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidierte m-klorobenzoinesyresalt i stedet for forbindelse (1b).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,49 (1H, brs), 8,14 (1H, d, $J=5,1$ Hz) 7,14 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 2,99 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 1,33 (3H, t, $J=7,6$); LRMS (ESI) m/z 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 41(4)

4-kloro-3-etyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (41d)

[0261] Natriumhydrid (0,877 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt en løsning av forbindelse (41c) (3,3 g) i DMF (61 ml) ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 10 min. Deretter ble [2-(klorometoksy)etyl]trimetylsilan (3,53 ml) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Etter avkjøling ble vann tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann og mettet saltløsning i denne rekkefølgen og ble deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (41d) (4,30 g, 76 %) som en fargeløs oljeaktig substans.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 5,68 (2H, s), 3,58 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,04 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 1,39 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,97 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 41(5)**3-{3-etyl-1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin}quinolin (41e)**

5

[0262] En løsning av forbindelse (41d) (4,30 g), quinolin-3-boronsyre (3,59 g), trikaliumfosfat (5,87 g), palladiumacetat (0,062 g) og 2-disykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksybifenyl (Sphos, 0,227 g) i en blanding av n-butanol (69 ml) og vann (28 ml) ble omrørt under en nitrogenatmosfære ved 100 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (41e) (4,3 g, 77 %) som et hvitt faststoff.

10

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,08 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,42 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,24 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,93-7,95 (1H, m), 7,85-7,81 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,08 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,75 (2H, s), 3,61-3,66 (2H, m), 2,34-2,39 (2H, m), 0,95-1,01 (5H, m), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 404 [M+H]⁺.

20

Eksempel 41(6)**3-{3-etyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin (41f)**

25

[0263] Tetrabutylammoniumfluorid (en 1,0 M løsning i THF, 32,0 ml) ble tilsatt en løsning av forbindelse (41e) (4,30 g) i THF (35,5 ml), etterfulgt av omrøring under reflux i 23 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og en mettet vandig løsning natriumbikarbonatløsning, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (41f) (1,65 g, 57 %) som et hvitt faststoff.

30

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,73 (1H, brs), 9,08 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,39 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,82-7,78 (1H, m), 7,64 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J=4,9, 1,0 Hz), 2,36 (2H, q, J=7,6 Hz), 0,94 (3H, dd, J=7,6, 7,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 274 [M+H]⁺.

Eksempel 41(7)**2-bromo-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (41h)**

5

[0264] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (41h) (98 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (41f) i stedet for forbindelse (1d).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,04 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,10 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 7,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,78-7,85 (2H, m), 7,67 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,39 (1H, s), 7,17 (1H, d, J=4,9 Hz), 2,35 (2H, q, J=7,3 Hz), 0,99 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

10

Eksempel 41(8)

15

4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (41)

[0265] Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzonitril fremstilt som et råvareprodukt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (41) (avkastning, andre stadium: 51 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

20

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, brs), 8,56 (1H, brs), 8,41-8,44 (2H, m), 8,12-8,16 (2H, m), 7,85-7,87 (3H, m), 7,77 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,46 (1H, brs), 7,25 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,14 (1H, brs), 7,04 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,57 (1H, d, J=3,2 Hz), 3,51 (1H, brs), 3,40 (1H, brs), 2,33 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,10-2,13 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,25-1,40 (4H, m), 0,83 (3H, t, J=7,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

30

Eksempel 42

35

Trans-4-{2-karbamoyl-5-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}fenylamino}sykloheksyl-2-aminoacetatdimetansulfonat (42)

[0266] N-(tert-butoksykarbonyl)glysin (0,260 g), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid (0,291 g) og 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (0,007 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (41) (0,300 g) i DMF (5,93 ml), etterfulgt av omrøring under argonstrømning ved romtemperatur i 5 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå trans-4-{2-karbamoyl-5-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}fenylamino}sykloheksyl-2-(tert-butoksykarbonylamino)acetat (0,360 g, 61 %) som en fargeløs oljeaktig substans. Trifluoroeddiksyre (0,87 ml) ble deretter tilsatt en løsning av den fargeløse oljeaktive substansen (0,360 g) i diklormetan (1,74 ml) ved romtemperatur etterfulgt av omrøring i 1 time. Reaksjonsløsningen ble destillert vekk under redusert trykk, og en mettet vandig natriumbikarbonatløsning ble tilsatt resten, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumklorid. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Diklorometan (10 ml) og etanol (3 ml) ble tilsatt resten og deretter ble metansulfonsyre (0,07 ml) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket ved sprinkling med diklorometan og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (42) (0,336 g, avkastning, tredje stadium: 37 %) som et gult faststoff. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,90 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,32-8,21 (3H, m), 8,05-7,99 (1H, m), 7,91-7,79 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J=2,2, 6,5 Hz), 4,57-4,45 (2H, brs), 3,86-3,80 (1H, m), 3,58-3,52 (1H, brs), 2,62-2,47 (3H, m), 2,38-2,29 (8H, m), 2,20-2,13 (2H, m), 2,03-1,99 (2H, m), 1,68-1,39 (4H, m), 0,88 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 563 [M+H]⁺.

Eksempel 43

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (43)

[0267]

Eksempel 43(1)**4-kloro-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (43a)**

5 **[0268]** Ifølge eksempel 40(1) ble tert-butyl 3-(2,2,2-trifluoroetyl)pyridin-2-ylkarbammat fremstilt som råvareprodukt ved bruk av trifluorometyljod i stedet for metyljod, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 40(2) ble et råvareprodukt av 3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin fremstilt ved bruk av 3-(2,2,2-trifluoroetyl)pyridin-2-ylkarbammat i stedet for forbindelse (40a), og ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(2) ble et råvareprodukt av 3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidi m-klorobenzoinesyresalt fremstilt ved bruk av 3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i stedet for forbindelse (1a), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing.

10 Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (43a) (avkastning, fjerde stadium: 15 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidi m-klorobenzoinesyresalt i stedet for forbindelse (1b).

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8,38 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 8,36 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=5,1$ Hz); LRMS (ESI) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 43(2)**3-{3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin (43b)**

25 **[0269]** Ifølge eksempel 41(4) ble 4-kloro-3-(trifluorometyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (82 %) ble fremstilt som en fargeløs oljeaktig substans ved bruk av forbindelse (43a) i stedet for forbindelse (41c); og ifølge eksempel 41(5) ble 3-{3-(trifluorometyl)-1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin}quinolin (82 %) fremstilt som en fargeløs oljeaktig substans ved bruk av 4-kloro-3-(trifluorometyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i stedet for forbindelse (41d). Ifølge eksempel 41(6) ble forbindelse (43b) (75 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-{3-(trifluorometyl)-1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin}quinolin i stedet for forbindelse (41e).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,12 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,29 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 8,26 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,20 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,96 (1H, $J=3,9$ Hz), 7,81-7,77 (1H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,15 (1H, d, $J=5,1$ Hz); LRMS (ESI) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Eksempel 43(3)

5 **2-bromo-4-{3-(trifluorometyl)-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (43c)**

[0270] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (43c) (39 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (43b) i stedet for forbindelse (1d).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,97 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,58 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,33, (1H, d, J=2,2 Hz), 8,25-8,21 (2H, m), 8,02-7,98 (2H, m), 7,91-7,86 (2H, m), 7,84-7,80 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=4,9 Hz); LRMS (ESI) m/z 494 [M+H]⁺.

Eksempel 43(4)

15 **2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (43)**

[0271] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (43c) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (43) (avkastning, andre stadium: 50 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,66 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,92 (1H, brs), 7,88-7,84 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,27 (1H, s), 7,22 (1H, brs), 6,98 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 4,54 (1H, d, J=3,7 Hz), 3,52-3,38 (2H, m), 2,08-2,05 (2H, m), 1,84-1,82 (2H, m), 1,37-1,18 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 546 [M+H]⁺.

30

Eksempel 44

35 **Trans-4-{2-karbamoyl-5-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}fenylamino}sykloheksyl-2-aminoacetatdimetansulfonat (44)**

[0272] Ifølge eksempel 3(1) ble forbindelse (44) (avkastning, tredje stadium: 57 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (43) i stedet for forbindelse (41).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,57-8,54 (2H, m), 8,16-8,09 (3H, m), 7,96 (1H, brs), 7,92-7,87 (1H, m), 7,81 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,29 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,27 (1H, brs), 7,01 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 4,89-4,84 (1H, m), 3,83-3,79 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,14-2,12 (2H, m), 1,98-1,96 (2H, m), 1,63-1,55 (2H, m), 1,46-1,37 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 603 [M+H]⁺.

Eksempel 45

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-propyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (45)

[0273]

Eksempel 45(1)

Tert-butyl 3-butylpyridin-2-ylkarbamat (45a)

[0274] Ifølge eksempel 40(1) ble forbindelse (45a) (87 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av propyljod i stedet for metyljod.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,28 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 6,71 (1H, brs), 2,61 (2H, t, J=7,8 Hz), 1,63-1,55 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,42-1,32 (2H, m), 0,94 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 251 [M+H]⁺.

Eksempel 45(2)

3-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (45b)

[0275] Ifølge eksempel 40(2) ble forbindelse (45b) (99 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (45a) i stedet for forbindelse (40a).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,45 (1H, brs), 8,30 (1H, dd, J=4,9, 1,5 Hz), 7,93 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J=7,8, 4,9 Hz), 2,73 (2H, t, J=7,6 Hz), 1,78-1,69 (2H, m), 0,99 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 161 [M+H]⁺.

Eksempel 45(3)**4-kloro-3-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (45c)**

5

[0276] Ifølge eksempel 1(2) ble et råvareprodukt av 3-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidierte m-klorobenzoinesyresalt fremstilt ved bruk av forbindelse (45b) i stedet for forbindelse (1a), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (45c) (avkastning, andre stadium: 14 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidierte m-klorobenzoinesyresalt i stedet for forbindelse (1b).

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,89 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,11 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=5,4 Hz), 2,90 (2H, t, J=7,6 Hz), 1,78-1,68 (2H, m), 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 195 [M+H]⁺.

15

Eksempel 45(4)**4-kloro-3-propyl-1-([2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (45d)**

20

[0277] Ifølge eksempel 41(4) ble forbindelse (45d) (82 %) fremstilt som en fargeløs oljeaktig substans ved bruk av forbindelse (45c) i stedet for forbindelse (41c).

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=5,1 Hz), 5,61 (2H, s), 3,51 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6 Hz), 1,68-1,77 (2H, m), 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,90 (2H, t, J=8,3 Hz), -0,07 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 325 [M+H]⁺.

Eksempel 45(5)

30

3-{3-propyl-1-[(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin}quinolin (45e)

35

[0278] Ifølge eksempel 41(5) ble forbindelse (45e) (75 %) fremstilt som en fargeløs oljeaktig substans ved bruk av forbindelse (45d) i stedet for forbindelse (41d).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,05 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,39 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,82-7,78 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,72 (2H, s), 3,58-3,62 (2H, m), 2,32 (2H, t, J=7,6 Hz) 1,22-1,17 (2H, m), 0,97-0,93 (2H, m), 0,55 (3H, t, J=7,4 Hz), 0,44 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺.

Eksempel 45(6)

3-{3-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin (45f)

10

[0279] Ifølge eksempel 41(6) ble forbindelse (45f) (71 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av (45e) i stedet for forbindelse (41e).

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,38 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,92-7,90 (1H, m), 7,82-7,78 (1H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,06 (1H, d, J=4,9 Hz), 2,34 (2H, t, J=7,3 Hz), 1,25-1,15 (2H, m), 0,55 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 288 [M+H]⁺.

Eksempel 45(7)

20

2-bromo-4-{3-propyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (45h)

[0280] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (45h) (88 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (45f) i stedet for forbindelse (1d).

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,04 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,46 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,10 (1H, dd, J=8,5, 2,2 Hz), 7,94-7,91 (1H, m), 7,85-7,78 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,17 (1H, d, J=4,9 Hz), 2,35-2,31 (2H, m), 1,29-1,20 (2H, m), 0,57 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

30

Eksempel 45(8)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino-4-{3-propyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (45)

35

[0281] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-propyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (36 %) fremstilt

som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (45h) i stedet for forbindelse (1e). Ifølge eksempel 1(7) ble deretter forbindelse (45) (90 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-propyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,42-8,39 (2H, m), 8,14-8,10 (2H, m), 7,87-7,83 (3H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,42 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,24 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J=8,4, 1,3 Hz), 4,55 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,53-3,47 (1H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 2,31 (2H, t, J=3,9 Hz), 2,11-2,08 (2H, m), 1,87-1,83 (2H, m), 1,39-1,20 (4H, m), 1,12-1,03 (2H, m), 0,39 (3H, t, J=7,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 520 [M+H]⁺.

Eksempel 46

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-vinyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (46)

[0282]

Eksempel 46(1)

Tert-butyl 3-(3-metoksypropyl)pyridin-2-ylkarbamat (46a)

[0283] Ifølge eksempel 40(1) ble forbindelse (46a) (96 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 1-kloro-2-metoksyetan i stedet for metyljod.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,35 (1H, dd, J=4,8, 1,8 Hz), 7,81 (1H, brs), 7,46 (1H, dd, J=7,6, 2,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J=7,4, 4,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,31 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,70 (2H, t, J=7,0 Hz), 1,91-1,85 (2H, m), 1,53 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 267 [M+H]⁺.

Eksempel 46(2)

3-(2-metoksyetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (46b)

[0284] Ifølge eksempel 40(2) ble forbindelse (46b) (88 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (46a) i stedet for forbindelse (40a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,29 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 7,95-7,92 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J=7,8$, 4,6 Hz), 3,68 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,04-3,00 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Eksempel 46(3)**

2-{4-kloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl}etanol (46c)

10 **[0285]** Ifølge eksempel 1(2) ble et råvareprodukt av 3-(2-metoksyetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidi m-klorobenzoinesyresalt fremstilt ved bruk av forbindelse (46b) i stedet for forbindelse (1a), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (46c) (avkastning, andre stadium: 10 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-(2-metoksyetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksidi m-klorobenzoinesyresalt i stedet for forbindelse (1b).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,76 (1H, brs), 8,18 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,28-7,26 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 3,82 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,40 (2H, t, $J=7,1$ Hz); LRMS (ESI) m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Eksempel 46(4)**

2-bromo-4-{3-vinyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (46d)

25 **[0286]** Ifølge eksempel 1(4) ble et råvareprodukt av 3-{3-vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin fremstilt ved bruk av forbindelse (46c) i stedet for forbindelse (1c), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(5) ble en forbindelse (46d) (avkastning, andre stadium: 8 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-{3-vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin i stedet for forbindelse (1d).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,07 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,49 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,41 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,22 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,12-8,09 (1H, m), 7,93-7,91 (1H, m), 7,85-7,81 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J=7,9$, 7,2 Hz), 7,25-7,24 (1H, m), 6,25-6,17 (1H, m), 5,48 (1H, d, $J=17,3$ Hz), 5,01
35 (1H, d, $J=11,2$ Hz); LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 46(5)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-vinyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (46)

5 **[0287]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-vinyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (46d) i stedet for forbindelse (1e), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (46) (avkastning, andre stadium: 15 %) fremstilt som et hvitt faststoff
10 ved bruk av 2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-vinyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,44-8,41 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,15-8,09 (2H, m), 7,88-7,84 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,16 (1H, brs), 7,05 (1H, dd, J=8,5, 1,5 Hz), 6,14 (1H, dd, J=17,3, 11,0 Hz), 5,53 (1H, d, J=17,3 Hz), 4,90 (1H, d, J=11,0 Hz), 4,55 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,53-3,47 (1H, m), 3,44-3,39 (1H, m), 2,11-2,08 (2H, m), 1,86-1,84 (2H, m), 1,38-1,20 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 504 [M+H]⁺.

20 **Eksempel 47**

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (47)

25 **[0288]**

Eksempel 47(1)

4-kloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (47a)

30 **[0289]** Ifølge eksempel 1(2) ble et råvareprodukt av 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksid m-klorobenzoinesyresalt fremstilt ved bruk av 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin i stedet for forbindelse (1a), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(3) ble forbindelse (47a) (avkastning, andre stadium: 65 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 7-oksid m-klorobenzoinesyresalt i stedet for forbindelsen.
35

^1H -NMR (CDCl_3) δ 11,65 (1H, brs), 8,23 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 6,63 (1H, d, $J=3,4$ Hz); LRMS (ESI) m/z 153 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 47(2)

5

3-{1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl}quinolin (57b)

[0290] Ifølge eksempel 1(4) ble forbindelse (47b) (44 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (47a) i stedet for forbindelse (1c).

10 ^1H -NNR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,92 (1H, brs), 9,30 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,77 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,85-7,81 (1H, m), 7,68 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 6,75 (1H, d, $J=3,4$ Hz); LRMS (ESI) m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Eksempel 47(3)

2-bromo-4-{4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (47c)

20 [0291] Ifølge eksempel 1(5) ble forbindelse (47c) (89 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (47b) i stedet for forbindelse (1d). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30-9,29 (1H, m), 8,82-8,81 (1H, m), 8,78-8,77 (1H, m), 8,57-8,56 (1H, m), 8,44-8,41 (1H, m), 8,36-8,35 (1H, m), 8,19-8,11 (3H, m), 7,89-7,84 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,67-7,65 (1H, m), 7,14-7,13 (1H, m);
25 LRMS (ESI) m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 47(4)

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (47d)

30

[0292] Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (47d) (67 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (47c) i stedet for forbindelse (1e). ^1H -NMR (CDCl_3) δ 9,30 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,50 (2H, dd, $J=9,4, 3,5$ Hz), 8,21 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,83-7,79 (1H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,05-7,03 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,56 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 3,77-3,72 (1H,

35

m), 3,50-3,43 (1H, m), 2,28-2,24 (2H, m), 2,10-2,07 (2H, m), 1,53-1,34 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 460 [M+H]⁺.

Eksempel 47(5)

5

2-(trans-4-hydroksysykloheksylamino)-4-{4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (47)

[0293] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (47) (79 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (47d) i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,31 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,80 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,1 Hz), 8,18-8,11 (3H, m), 7,88-7,84 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,56 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,40 (1H, s), 7,15 (1H, brs), 7,06 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,00 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,55 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,53-3,45 (1H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 2,11-2,08 (2H, m), 1,86-1,84 (2H, m), 1,38-1,19 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

Eksempel 48

20

2-(propylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (48)

[0294] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(propylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av n-propylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (48) (avkastning, andre stadium: 46 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(propylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,57 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,48-8,45 (1H, m), 8,42 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,92 (1H, s), 7,88-7,84 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,15-7,12 (2H, m), 3,20-3,15 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,71-1,62 (2H, m), 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 436 [M+H]⁺.

35

Eksempel 49

2-(pentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (49)

[0295] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(pentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av n-pentylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (49) (avkastning, andre stadium: 55 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(pentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,47-8,44 (1H, m), 8,42 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,92 (1H, s), 7,88-7,84 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,14-7,11 (2H, m), 3,22-3,18 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,69-1,62 (2H, m), 1,42-1,34 (4H, m), 0,91 (3H, t, J=7,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

Eksempel 50

2-(syklopropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (50)

[0296] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(syklopropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av syklopropylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (50) (avkastning, andre stadium: 15 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(syklopropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,08 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,53 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,13 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,89-7,84 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,27 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,20-7,17 (2H, m), 1,93 (3H, s), 0,83-0,79 (2H, m), 0,51-0,47 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 434 [M+H]⁺.

Eksempel 51

2-(syklopentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (51)

[0297] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(syklopentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av syklopentylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (51) (avkastning, andre stadium: 36 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(syklopentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,51 (1H, d, J=6,3 Hz), 8,43 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,88-7,84 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,14 (1H, brs), 7,10 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 3,93-3,86 (1H, m), 2,09-2,04 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,71-1,62 (4H, m), 1,53-1,47 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 462 [M+H]⁺.

Eksempel 52

2-(sykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (52)

[0298] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(sykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av sykloheksylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (52) (avkastning, andre stadium: 25 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(sykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,90 (1H, s), 7,88-7,84 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,74-7,70 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,13 (1H, brs), 7,05 (1H, dd, J=2,0, 8,5 Hz), 3,51-3,43 (1H, m), 2,03-1,99 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,73-1,69 (2H, m), 1,60-1,56. (1H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 1,34-1,28 (3H, m); LRMS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺.

Eksempel 53 og 54

5 **2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (53)**

4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (54)

10 **[0299]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av tetrahydro-2H-pyran-4-amin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse
15 (53) (avkastning, andre stadium: 4 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). Ved denne reaksjonen ble forbindelse (54) (avkastning, andre stadium: 21 %) fremstilt som et hvitt faststoff.

20 **Forbindelse (53)**

[0300] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,56-8,53 (2H, m), 8,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,14 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,91-7,84 (3H, m), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,74-7,70 (1H, m), 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,27-7,26 (1H, m), 7,18 (1H, brs), 7,11
25 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 3,90-3,86 (2H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 2,09-2,04 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,49-1,40 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

Forbindelse (54)

30 **[0301]** ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,13-8,04 (7H, m), 7,94 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,40 (1H, brs), 7,28 (1H, d, J=4,6 Hz), 1,92 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 379 [M+H]⁺.

Eksempel 55

35

2-(4-hydroksybutylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (55)

[0302] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(4-hydroksybutylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-amino-1-butanol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (55) (avkastning, andre stadium: 35 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(4-hydroksybutylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,44-8,41 (2H, m), 8,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,14-7,11 (2H, m), 4,45 (1H, t, J=5,2 Hz), 3,48-3,43 (2H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 1,91 (3H, s), 1,70-1,63 (2H, m), 1,58-1,51 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Eksempel 56

2-(5-hydroksypentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (56)

[0303] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(5-hydroksypentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 5-amino-1-pentanol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (56) (avkastning, andre stadium: 31 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(5-hydroksypentylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,45-8,40 (2H, m), 8,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,13-7,10 (2H, m), 4,37 (1H, t, J=5,1 Hz), 3,43-3,39 (2H, m), 3,21-3,16 (2H, m), 1,91 (3H, s), 1,68-1,61 (2H, m), 1,52-1,38 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺.

Eksempel 57

2-[2-(2-hydroksyetoksy)etylamin]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (57)

[0304] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-[2-(2-hydroksyetoksy)etylamin]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 2-(2-aminoetoksy)etanol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (57) (avkastning, andre stadium: 18 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-[2-(2-hydroksyetoksy)etylamin]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,51-8,49 (1H, m), 8,41 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,91 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,18-7,15 (2H, m), 4,58 (1H, dd, J=5,6, 5,1 Hz), 3,68 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,55-3,48 (4H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 1,91 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺.

Eksempel 58

2-(2-hydroksy-2-metylpropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (58)

[0305] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(2-hydroksy-2-metylpropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 1-amino-2-metylpropan-2-ol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (58) (avkastning, andre stadium: 54 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(2-hydroksy-2-metylpropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,59-8,55 (2H, m), 8,41 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,15-7,12 (2H, m), 4,57 (1H, s), 3,10 (2H, d, J=4,9 Hz), 1,91 (3H, s), 1,20 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Eksempel 59**2-(3-isopropoksypropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (59)**

[0306] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(3-isopropoksypropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-isopropoksypropylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (59) (avkastning, andre stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(3-isopropoksypropylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,46-8,43 (1H, m), 8,40 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,12 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,29 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,15-7,10 (2H, m), 3,55-3,45 (3H, m), 3,28-3,24 (2H, m), 1,91 (3H, s), 1,85-1,79 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,06 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 494 [M+H]⁺.

Eksempel 60**2-[3-(isopropylamino)propylamino]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (60)**

[0307] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-[3-(isopropylamino)propylamino]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3-(isopropylamino)propylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (60) (avkastning, andre stadium: 34 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-[3-(isopropylamino)propylamino]-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,81 (1H, dt, J=8,5, 3,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,52 (1H, d,

$J=8,5$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,15-7,11 (3H, m), 7,04 (1H, dd, $J=8,4$, 1,8 Hz), 5,78 (1H, brs), 3,34-3,31 (2H, m), 2,87-2,76 (3H, m), 1,99 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,06 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$.

5 **Eksempel 61**

2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (61)

10 **[0308]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av trans-1,4-sykloheksandiamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble
15 forbindelse (61) (avkastning, andre stadium: 62 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,06 (1H, brs), 8,55 (1H, brs), 8,40-8,36 (2H, m), 8,13-8,11 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,41 (1H, brs), 7,25 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 7,11 (1H, brs), 7,03 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 3,46-3,40 (1H, m), 2,66-2,55 (1H, m), 2,16-2,04 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,84-1,75 (2H, m), 1,27-1,13 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$.

25 **Eksempel 62**

2-(trans-4-acetamidocykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (62)

30 **[0309]** Eddikanhydrid (0,012 ml) og trietylamin (0,021 ml) ble tilsatt en løsning av forbindelse (61) (0,050 g) fremstilt i eksempel 61 i diklorometan (10 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Løsemidlet ble destillert vekk under redusert trykk og vann ble tilsatt resten. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med sprinklende vann og eter og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (62b) (0,043 g, 78 %) som et hvitt faststoff.

35 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,06 (1H, brs), 8,55 (1H, brs), 8,39 (2H, d, $J=4,2$ Hz), 8,14-8,11 (2H, m), 7,91-7,66 (5H, m), 7,46 (1H, brs), 7,26 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 7,12 (1H,

brs), 7,03-7,01 (1H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 2,16-2,13 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,87-1,84 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,38-1,21 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 533 [M+H]⁺.

Eksempel 63

5

2-(trans-4-metylsulfonamidocykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (63)

10 **[0310]** Ifølge eksempel 62 ble forbindelse (63) (17 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av metansulfonylchlorid i stedet for eddikanhydrid og rensing av resten på NH-silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,40-8,38 (2H, m), 8,13 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,91 (1H, s), 7,87-7,83 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,12 (1H, brs), 7,06-7,02 (2H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,15-2,12 (2H, m), 1,97-1,94 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,46-1,38 (2H, m), 1,32-1,23 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 567 [M+H]⁺.

Eksempel 64

20

2-(trans-2-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (64)

25 **[0311]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-2-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av trans-1,2-sykloheksandiamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (64) (avkastning, andre stadium: 4 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-2-aminosykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,46 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,40 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,12 (2H, d, J=9,3 Hz), 7,87-7,82 (3H, m), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,24 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,14 (1H, brs), 7,07 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 3,20-3,15 (1H, m), 2,61-2,56 (1H, m), 2,12 (1H, d, J=8,3 Hz), 1,91 (3H, s), 1,86-1,83 (1H, m), 1,66-1,53 (2H, m), 1,36-1,21 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 491 [M+H]⁺.

Eksempel 65**2-(furan-2-ylmetylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (65)**

[0312] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av (furan-2-ylmetylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av furfurylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (65) (avkastning, andre stadium: 32 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(furan-2-ylmetylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,77-8,74 (1H, m), 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,43 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,90-7,83 (3H, m), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,27-7,22 (3H, m), 6,41 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=5,6 Hz), 1,91 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 474 [M+H]⁺.

Eksempel 66**2-(3,4-metylendioksybenzylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (66)**

[0313] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(3,4-metylendioksybenzylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (40f) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 3,4-metylendioksybenzylamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (66) (avkastning, andre stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(3,4-metylendioksybenzylamino)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,81-8,78 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,12 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,90-7,77 (4H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,25-7,13 (3H, m), 6,97 (1H, s), 6,90-6,86 (2H, m), 5,97 (2H, s), 4,38 (2H, d, J=5,4 Hz), 1,89 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 528 [M+H]⁺.

Eksempel 67**2-(trans-4-hydrosykloheksyltio)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (67)**

5

[0314] Trans-4-merkaptosykloheksanol (0,050 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0,008 g), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,010 g) og N,N-diisopropyletylamin (0,116 ml) ble tilsatt en løsning av forbindelse (40f) (0,150 g) fremstilt i eksempel 40(6) i 1,4-dioksan (1,71 ml), etterfulgt av omrøring under nitrogenstrøm ved 120 °C i 6 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå et råvareprodukt av 2-(trans-4-hydroksysykloheksyltio)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril. En vandig natriumhydroksidløsning (4 M, 0,851 ml) og en 30 % hydrogenperoksidløsning (0,193 ml) ble deretter tilsatt en løsning av denne 2-(trans-4-hydroksysykloheksyltio)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i DMSO (0,4 ml) og etanol (1,6 ml) ved romtemperatur, etterfulgt av omrøring i 30 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen, og utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med sprinklende vann og eter og deretter tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (67) (0,023 g, avkastning, andre stadium: 13 %) som et hvitt faststoff.

10

15

20

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,13 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,95 (1H, s), 7,87-7,80 (3H, m), 7,73-7,66 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,39 (1H, brs), 7,30 (1H, d, J=4,9 Hz), 4,59 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,46-3,42 (1H, m), 2,14-2,11 (2H, m), 1,93-1,88 (5H, m), 1,40-1,26 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 509 [M+H]⁺.

30

Eksempel 68**2-(4-hydroksyfenyltio)-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (68)**

35

[0315] Ifølge eksempel 67 ble forbindelse (68) (avkastning, andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-merkaptofenol i stedet for trans-4-merkaptosykloheksanol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,50 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,22 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,11-8,06 (2H, m), 7,93 (1H, brs), 7,85-7,81 (1H, m), 7,70-7,63 (4H, m), 7,51 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,45 (1H, brs), 7,35 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J=4,6 Hz), 6,84 (2H, d, J=8,3 Hz), 1,83 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

5

Eksempel 69

2-bromo-4-{3-metyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (69)

10

[0316] Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (69) (66 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (40f).

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, brs), 8,56 (1H, brs), 8,45 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,37 (1H, s), 8,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,97-7,93 (2H, m), 7,87-7,83 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,60-7,58 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=4,9 Hz), 1,91 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 458 [M+H]⁺.

Eksempel 70

20

2-(2-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (70)

25

[0317] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(2-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av sykloheksan-1,2-diamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (70) (avkastning, andre stadium: 57 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(2-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

30

35

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,54 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,39 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,14-8,09 (2H, m), 7,87-7,67 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 2,32 (1H, q, J=7,6 Hz), 2,14-2,10 (1H, m), 1,85-1,82 (1H, m), 1,63-1,56 (4H, m), 1,29-1,09 (4H, m), 0,88 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

Eksempel 71

4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzamid (71)

5 **[0318]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-amino-1-metylpiperidin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble
10 forbindelse (71) (avkastning, andre stadium: 62 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).
1^H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,55 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,41 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,16-8,11 (2H, m), 7,90-7,69 (4H, m), 7,46 (1H, d, J=1,9 Hz),
15 7,24 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 3,52-3,41 (1H, m), 2,69-2,65 (2H, m), 2,38-2,29 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,15-2,02 (2H, m), 1,53-1,43 (2H, m), 0,83 (3H, t, J=7,6 Hz); LRMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

Eksempel 72

2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (72)

20 **[0319]** Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av trans-sykloheksan-1,4-diamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble en forbindelse (avkastning, andre stadium:
25 57 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(trans-4-aminosykloheksylamino)-4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).
1^H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,42-8,38 (2H, m), 8,16-8,11 (2H, m), 7,89-7,84 (2H, m), 7,78-7,69 (2H, m), 7,59-7,47 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 2,34 (1H, q, J=7,3 Hz), 2,15-2,07 (2H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,26-1,16 (4H, m), 0,83 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.
35

Eksempel 73**4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetylaminobenzamid (73)**

[0320] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetylaminobenzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av N-(2-aminoetyl)morfolin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (73) (avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(2-morfolinoetylaminobenzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,52 (1H, t, J=4,9 Hz), 8,42 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,16-8,11 (2H, m), 7,89-7,83 (2H, m), 7,78-7,69 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J=2,2, 6,5 Hz), 3,62-3,59 (4H, m), 2,64-2,60 (2H, m), 2,33 (2H, q, J=7,3 Hz), 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Eksempel 74**4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksybutylaminobenzamid (74)**

[0321] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksybutylaminobenzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av 4-amino-1-butanol i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (74) (avkastning, andre stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksybutylaminobenzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,45-8,42 (2H, m), 8,16-8,13 (2H, m), 7,87-7,69 (2H, m), 7,56-7,52 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,25 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,13 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,50-3,46 (2H, m), 3,23-3,21 (2H, m), 2,33

(2H, q, J=7,3 Hz), 1,68-1,56 (4H, m), 0,83 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺.

Eksempel 75

5

4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(etylamino)etylamino}benzamid (75)

[0322] Ifølge eksempel 1(6) ble et råvareprodukt av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(etylamino)etylamino}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (41h) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av N-etyletylenediamin i stedet for trans-aminosykloheksanol, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (75) (avkastning, andre stadium: 19 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{3-etyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(etylamino)etylamino}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,53 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,46-8,39 (2H, m), 8,14-8,09 (2H, m), 7,87-7,67 (4H, m), 7,30 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J=1,9, 6,8 Hz), 2,79 (2H, t, J=6,1 Hz), 7,59 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,31 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,02 (3H, t, J=7,0 Hz), 0,81 (3H, t, J=7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 479 [M+H]⁺.

Eksempel 76

25

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(piperidin-4-ylamino)-benzamid (76)

[0323] Ifølge eksempel 1(6) ble tert-butyl 4-{2-cyano-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino}piperidin-1-karboksylat fremstilt ved bruk av forbindelse (6d) i stedet for forbindelse (1e) og ved bruk av tert-butyl 4-aminopiperidin-karboksylat i stedet for trans-4-hydroksysykloheksylamin, og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble tert-butyl 4-{2-karbamoyl-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino}piperidin-1-karboksylat (avkastning, andre stadium: 72 %) fremstilt ved bruk av 4-{2-cyano-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino}piperidin-1-karboksylat i stedet for forbindelse (1f).

[0324] Tert-butyl 4-{2-karbamoyl-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino}piperidin-1-karboksylat (0,704 g) ble løst opp i trifluoroeddiksyre, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og mettet natriumbikarbonatvann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå forbindelse (76) (0,600 g, 99 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,13 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,74 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,68 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,50 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,89 (1H, td, J=7,44, 1,22 Hz), 7,89 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,73 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,41 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,15 (1H, s), 3,49-3,41 (1H, m), 2,99-2,92 (3H, m), 2,61 (2H, t, J=10,37 Hz), 2,01 (2H, d, J=10,37 Hz), 1,32 (2H, q, J=10,37 Hz), 1,04 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

Eksempel 77

2-(acetylpiperidin-4-ylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-benzamid (77)

[0325]

Eksempel 77(1)

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(piperidin-4-ylamino)benzonitril (77a)

[0326] Tert-butyl 4-{2-cyano-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino}piperidin-1-karboksylat oppnådd i eksempel 76 ble løst opp i trifluoroeddiksyre, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og mettet natriumbikarbonatvann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå forbindelse (77a) (avkastning, andre stadium: 56 %) som et hvitt faststoff.

Eksempel 77(2)**2-(acetylpiperidin-4-ylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-benzamid (77)**

5

[0327] Forbindelse (77a) (0,050 g) og trietylamin (0,017 ml) ble løst opp i kloroform (1,0 ml) og acetylklorid (0,017 ml) ble tilsatt den resulterende blandingen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 15 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå 2-(acetylpiperidin-4-ylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (77) (avkastning, andre stadium: 68 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(acetylpiperidin-4-ylamino)-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

10

15

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,14 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,69 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,60 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,90 (1H, td, J=7,44, 1,22 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,74 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,47 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,15 (1H, s), 4,14 (1H, d, J=13,66 Hz), 3,79 (1H, d, J=13,66 Hz), 3,65-3,58 (1H, m), 3,02-2,95 (2H, m), 2,20-2,05 (2H, m), 2,03 (3H, s), 1,48 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,34 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 548 [M+H]⁺.

25

Eksempel 78**2-{1-(2,6-dihydroksypyrimidin-4-karbonyl)piperidin-4-ylamino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (78)**

30

[0328] Isoorotinsyre (0,021 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydroklorid (0,029 g) og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,016 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (77a) (0,050 g) i DMF (1,0 ml), etterfulgt av omrøring under argonstrømning ved romtemperatur i 15 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat etter vasking og løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå 2-{1-(2,6-dihydroksypyrimidin-4-karbonyl)piperidin-

35

4-ylamino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (78) (0,026 g, avkastning, andre stadium: 39 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-{1-(2,6-dihydroksypyrimidin-4-

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,13 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,68 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,59 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,90 (1H, td, J=7,44, 1,22 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,74 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,63 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,15 (1H, s), 4,15 (1H, d, J=13,66 Hz), 3,74-3,68 (2H, m), 3,06 (1H, t, J=13,66 Hz), 2,96 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,12-2,05 (2H, m), 1,45 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,34 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 644 [M+H]⁺.

Eksempel 79

2-{1-(2-aminoacetyl)piperidin-4-ylamino}-4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (79)

[0329] N-(tert-butoksykarbonyl)glysin (0,021 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydroklorid (0,029 g) og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,016 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (77a) (0,050 g) i DMF (1,0 ml), etterfulgt av omrøring under argonstrømning ved romtemperatur i 15 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble deretter destillert vekk for å oppnå tert-butyl 2-{4-(2-cyano-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino)piperidin-1-yl}-2-oksaetylkarbamat, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble tert-butyl 2-{4-(2-karbamoyl-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino)piperidin-1-yl}-2-oksaetylkarbamat fremstilt ved bruk av tert-butyl 2-{4-(2-cyano-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino)piperidin-1-yl}-2-oksaetylkarbamat i stedet for forbindelse (1f), og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Tert-butyl 2-{4-(2-karbamoyl-5-(3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)fenylamino)piperidin-1-yl}-2-oksaetylkarbamat ble løst opp i

trifluoroeddiksyre, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og mettet natriumbikarbonatvann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter destillering av løsemidlet ble resten rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå forbindelse (79) (0,035 g, avkastning, tredje stadium: 55 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,14 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,69 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,59 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,90 (1H, td, J=7,44, 1,22 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,74 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,47 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,15 (1H, s), 4,15 (1H, d, J=13,66 Hz), 3,74-3,68 (2H, m), 3,31 (1H, t, J=13,66 Hz), 2,96 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,12-2,05 (2H, m), 1,45 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,34 (1H, d, J=10,00 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 563 [M+H]⁺.

Eksempel 80

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (80)

[0330] 4-fluoro-3-metylbenzonitril (0,077 g) og cesiumkarbonat (0,203 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (6c) (0,150 g) i DMF (1,73 ml), etterfulgt av en løsning ved 80 °C i 18 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (n-heksan/etylacetat) for å oppnå 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzonitril (0,154 g, 73 %). Denne 4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzonitril ble løst opp i DMSO (5,0 ml) og etanol (5,0 ml). En 4 N vandig natriumhydroksidløsning (0,195 ml) og en 30 % hydrogenperoksidløsning (0,088 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen, og utfellingen ble oppsamlet ved filtrering, vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (80) (0,135 g, 83 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,88 (1H, d, J=2,20 Hz), 9,43 (1H, d, J=2,20 Hz), 9,35 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,87 (2H, t, J=9,03 Hz), 8,81 (1H, brs), 8,70 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,63-8,59 (2H, m), 8,46 (1H, td, J=7,56, 0,73 Hz), 8,30 (1H, d,

$J=8,05$ Hz), 8,20 (1H, brs), 8,09 (1H, d, $J=4,63$ Hz), 3,72 (1H, tt, $J=6,83$, 6,83 Hz), 2,94 (3H, s), 1,76 (6H, d, $J=6,83$ Hz); LRMS (ESI) m/z 422 $[M+H]^+$.

Eksempel 81

5

4-{3-isopropyl-4-(quinolin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-metylbenzamid (81)

[0331] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (81) (avkastning, andre stadium: 10 59 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-fluoro-2-metylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9,15 (1H, d, $J=2,20$ Hz), 8,78 (1H, d, $J=4,63$ Hz), 8,70 (1H, d, $J=2,20$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J=7,56$, 1,22 Hz), 8,20 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J=8,54$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=7,56$ Hz), 7,90 (1H, dt, $J=1,22$, 7,56 Hz), 7,80 (1H, brs), 7,75 (1H, t, $J=7,56$ Hz), 7,61 (1H, 15 d, $J=8,54$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=4,63$ Hz), 7,42 (1H, brs), 2,97 (1H, tt, $J=6,83$, 6,83 Hz), 2,53 (3H, s), 1,07 (6H, d, $J=6,83$ Hz); LRMS (ESI) m/z 422 $[M+H]^+$.

Eksempel 82

20

3-metyl-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (82)

[0332] 4-fluoro-3-metylbenzonitril (0,052 g) og cesiumkarbonat (0,150 g) ble tilsatt en løsning av forbindelse (1d) (0,092 g) i 1-metyl-2-pyrrolidon (heretter 25 henvist til heri som NMP) (1,0 ml), etterfulgt av omrøring ved 120 °C i 60 t. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og ble vasket ved sprinkling av vann for å oppnå 3-metyl-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (11 %). Ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (82) (64 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved 30 bruk av 3-metyl-4-{4-(quinolin-3-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9,06 (1H, d, $J=1,95$ Hz), 8,84 (1H, d, $J=4,63$ Hz), 8,62 (1H, d, $J=1,95$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,54$ Hz), 8,14 (1H, brs), 8,10 (1H, d, $J=7,56$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=1,46$ Hz), 7,94-7,87 (2H, m), 7,73 (1H, t, 35 $J=7,56$ Hz), 7,66 (1H, d, $J=8,29$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=4,63$ Hz), 7,55 (1H, brs), 2,17 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 448 $[M+H]^+$.

Eksempel 83**2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (83)**

5

[0333] Ifølge eksempel 36(2) ble 2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol i stedet for imidazol; og ifølge eksempel 36(3) ble forbindelse (83) (avkastning, tredje stadium: 19 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-bromo-4-{3-isopropyl-4-(4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (36b).

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,23 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,14 (1H, s), 7,82-7,77 (5H, m), 7,47 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 7,17 (1H, brs), 6,99 (2H, d, J=8,54 Hz), 4,59 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,78 (3H, s), 3,54-3,47 (1H, m), 3,22 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 2,10 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,88 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,36-1,23 (5H, m), 1,14 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

15

Eksempel 84

20

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (84)

[0334] Ifølge eksempel (83) ble forbindelse (84) (avkastning, tredje stadium: 37 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-dihydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,80 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,76, 1,34 Hz), 8,42 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=7,81 Hz), 7,85 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,77 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,45 (1H, dd, J=7,81, 4,88 Hz), 7,44 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 7,16 (1H, brs), 4,58 (1H, d, J=3,90 Hz), 3,55-3,46 (1H, m), 3,19 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 2,10 (2H, d, J=10,25 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,25 Hz), 1,38-1,23 (5H, m), 1,14 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 537 [M+H]⁺.

30

35

Eksempel 85

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (85)

[0335] Ifølge eksempel (83) ble forbindelse (85) (avkastning, tredje stadium: 37 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-dihydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,82 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,61 (2H, d, J=5,12 Hz), 8,57 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,40 (1H, s), 7,85 (2H, d, J=5,12 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,66 Hz), 7,80 (1H, d, J=1,83 Hz), 7,80 (1H, brs), 7,53 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,44 (1H, dd, J=8,66, 1,83 Hz), 7,18 (1H, brs), 4,61 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,56-3,49 (1H, m), 3,16 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,12 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,89 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,40-1,24 (4H, m), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 537 [M+H]⁺.

Eksempel 86

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyrimidin-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (86)

[0336] Ifølge eksempel (83) ble forbindelse (86) (avkastning, tredje stadium: 17 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av (pyrimidin-5-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,27 (2H, s), 9,11 (1H, s), 8,81 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,54 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,43 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,17 (1H, s), 4,59 (1H, d, J=4,39 Hz), 3,54-3,46 (1H, m), 3,17 (1H, tt, J=7,07, 7,07 Hz), 2,10 (2H, d, J=9,27 Hz), 1,87 (2H, d, J=9,27 Hz), 1,33-1,25 (5H, m), 1,13 (6H, d, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 538 [M+H]⁺.

Eksempel 87

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(5-metyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (87)

[0337] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (87) (avkastning, tredje stadium: 10 %) fremstilt ved bruk av 5-metyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,97 (1H, s), 8,84 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,51 (1H, d, J=4,15 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,19 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=7,81 Hz), 7,86 (1H, brs), 7,80 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=7,81 Hz), 7,56-7,41 (3H, m), 7,17 (1H, brs), 4,59 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 2,81 (1H, tt, J=6,59, 6,34 Hz), 2,31 (3H, s), 2,10 (2H, d, J=10,98 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,98 Hz), 1,38-1,23 (8H, m), 1,03 (3H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 551 [M+H]⁺.

Eksempel 88

4-{4-(4-(furan-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (88)

[0338] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (88) (avkastning, tredje stadium: 3 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(furan-2-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,41 (1H, d, J=8,52 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,32 Hz), 8,02 (1H, d, J=1,32 Hz), 7,79 (1H, d, J=3,30 Hz), 7,77 (1H, d, J=3,30 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,81 Hz), 7,47 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,57, 1,81 Hz), 6,69 (1H, d, J=3,30 Hz), 6,57 (1H, dd, J=3,30, 1,81 Hz), 4,57 (1H, d, J=4,29 Hz), 3,55-3,46 (1H, m), 3,15 (1H, tt, J=6,92, 6,92 Hz), 2,09 (2H, d, J=10,55 Hz), 1,87 (2H, d, J=10,55 Hz), 1,40-1,19 (5H, m), 1,13 (6H, d, J=6,92 Hz); LRMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

Eksempel 89

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (89)

[0339] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (89) (avkastning, tredje stadium: 29 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,75 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,25 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,97 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,83 (1H, brs), 7,79 (1H, d, J=1,81 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,74 Hz), 7,73 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,74, 1,81 Hz), 7,15 (1H, brs), 4,57 (1H, d, J=4,45 Hz), 3,87 (3H, s), 3,54-3,47 (1H, m), 3,34-3,30 (1H, m), 3,19 (1H, tt,

J=6,76, 6,76 Hz), 2,09 (2H, d, J=10,72 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,72 Hz), 1,36-1,23 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz).

Eksempel 90

5

4-{4-(4-(furan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (90)

10 **[0340]** Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (90) (avkastning, tredje stadium: 23 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(furan-3-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=5,11 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,09 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=6,76 Hz), 7,71 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=5,11 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,41, 1,65 Hz), 6,84 (1H, s), 15 4,57 (1H, d, J=4,29 Hz), 3,57-3,45 (1H, m), 3,18 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 2,10 (2H, d, J=10,39 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,39 Hz), 1,40-1,22 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

Eksempel 91

20

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-(4-(4-(tiofhen-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)}benzamid (91)

25 **[0341]** Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (91) (avkastning, tredje stadium: 17 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(tiofhen-3-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,78 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,25 Hz), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,79-7,76 (3H, m), 7,60 (1H, dd, J=4,95, 2,80 Hz), 7,52 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,46 (1H, d, J=5,11 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,90, 1,65 Hz), 30 4,58 (1H, d, J=4,29 Hz), 3,55-3,48 (1H, m), 3,20 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 2,10 (2H, d, J=9,73 Hz), 1,88 (2H, d, J=9,73 Hz), 1,40-1,24 (4H, m), 1,14 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 542 [M+H]⁺.

Eksempel 92

35

4-{4-(1'H-1,4'-biimidazol-1'-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (92)

[0342] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (92) (avkastning, tredje stadium: 11 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 1'H-1,4'-biimidazol i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

5 H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,75 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,25 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,97 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,80 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=7,25 Hz), 7,73 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,74, 1,98 Hz), 4,57 (1H, d, J=4,45 Hz), 3,87 (3H, s), 3,57-3,53 (1H, m), 3,35-3,25 (1H, m), 3,19 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 2,09 (2H, d, J=10,72 Hz),
10 1,88 (2H, d, J=10,72 Hz), 1,36-1,23 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz).

Eksempel 93

15 **2-(hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (93)**

[0343] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (93) (avkastning, tredje stadium: 49 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,75 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,32z), 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=5,61 Hz), 7,78 (1H, d, J=10,98 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 7,38-7,33 (2H, m), 7,32-7,27 (3H, m), 5,36 (2H, s), 4,60 (1H, d, J=4,15 Hz), 3,53-3,48 (1H, m), 3,19 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,09 (2H, d, J=11,71 Hz), 1,87 (2H, d, J=11,71 Hz), 1,38-1,22
25 (4H, m), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 616 [M+H]⁺.

Eksempel 94

30 **4-{4-(4-(1-(benzyloksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (94)**

[0344] Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (94) (avkastning, tredje stadium: 53 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{1-(benzyloksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl}-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,19 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,03 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=0,98 Hz), 7,79 (1H, s), 7,78 (1H, s),

7,78 (1H, d, J=11,22 Hz), 7,56 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=10,73 Hz), 7,49 (1H, dd, J=6,83, 3,42 Hz), 7,44-7,41 (2H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 4,60 (1H, d, J=4,15 Hz), 4,48 (2H, s), 4,34 (2H, t, J=5,24 Hz), 3,81 (2H, t, J=5,24 Hz), 3,54-3,47 (1H, m), 3,20 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,10 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,87 (2H, d, J=11,22 Hz), 1,38-1,22 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 660 [M+H]⁺.

Eksempel 95

4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(4-hydroksysykloheksylamino)benzamid (95)

[0345] Forbindelse (93) (0,010 g) ble løst opp i etanol (1,0 ml). Palladiumhydroksid (0,020 g) og sykloheksen (0,5 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring under en nitrogenatmosfære ved 80 °C i 24 t. Reaksjonsløsningen ble filtrert gjennom celitt, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (95) (0,005 g, 56 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s), 8,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,40 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,02 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,82 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,78, 2,20 Hz), 4,61 (1H, d, J=4,39 Hz), 3,54-3,48 (1H, m), 3,20 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,10 (2H, d, J=11,71 Hz), 1,88 (2H, d, J=11,71 Hz), 1,38-1,22 (4H, m), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

Eksempel 96

2-(4-hydrokysykloheksylamino)-4-{4-(4-(1-hydroksymetyl)-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (96)

[0346] Ifølge eksempel 95 ble forbindelse (96) (16 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (94) i stedet for forbindelse (93).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,41 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,19 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,84 (1H, brs), 7,80 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=9,03 Hz), 7,76 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, dd, J=7,07, 1,71 Hz), 7,15 (1H, brs), 4,93 (1H, t, J=5,45 Hz), 4,59 (1H, d, J=4,39 Hz), 4,17 (2H, t, J=5,45 Hz), 3,76 (2H, q, J=5,45 Hz), 3,54-3,46 (1H, m), 3,20

(1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,10 (2H, d, J=10,98 Hz), 1,88 (2H, d, J=10,98 Hz), 1,38-1,22 (5H, m), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 556 [M+H]⁺.

Eksempel 97

5

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (97)

[0347]

10

Eksempel 97(1)

4-kloro-3-metyl-1-{(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (97a)

15

[0348] Forbindelse (40d) (1,0 g) ble løst opp i DMF (20 ml) og natriumhydrid (0,288 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 10 min. Deretter ble {2-(klorometoksy)etyl}silan (1,16 ml) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Isvann ble tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (97a) (4,50 g, 84 %) som en fargeløs oljeaktig substans.

20

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,19 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=5,12 Hz), 5,68 (2H, s), 3,58 (2H, t, J=8,17 Hz), 2,43 (3H, s), 0,97 (2H, t, J=8,17 Hz), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 297 [M+H]⁺.

30

Eksempel 97(2)

3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-{(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (97b)

35

[0349] Forbindelse (97a) (2,00 g), koppar(I)-oksid (0,048 g), 4,7-dimetoksy-1,10-fenantrolin (0,243 g), cesiumkarbonat (3,07 g), polyetylenglukose (Mn=3400) (1,35 g) og 4-fenyl-1H-imidazol (1,17 g) ble suspendert i NMP, etterfulgt av

omrøring ved 150 °C i 48 t. Reaksjonsløsningen ble suspendert i etylacetat og uløselig materiale ble filtrert gjennom celitt. Filtratet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (97b) (0,272 g, 10 %) som en fargeløs oljeaktig substans.

Eksempel 97(3)

3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (97c)

[0350] Forbindelse (97b) (0,272 g) ble løst opp i THF (2,3 ml), og tetrabutylammoniumfluorid (2,0 ml, en 1,0 M løsning i THF) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av reflux i 24 t. Reaksjonsløsningen ble konsentrert og ble deretter rensset ved grunnleggende silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (97c) (0,140 g, 76 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,78 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,08 (2H, dd, J=8,54, 1,22 Hz), 7,88 (2H, dd, J=8,54, 1,22 Hz), 7,40-7,38 (3H, m), 7,24 (1H, t, J=7,44 Hz), 7,13 (1H, d, J=5,12 Hz), 1,99 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 275 [M+H]⁺.

Eksempel 97(4)

2-bromo-4-{3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (97d)

[0351] Forbindelse (97c) (0,140 g) ble løst opp i DMF (1,7 ml) og natriumhydrid (0,024 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 10 min. Deretter ble 2-bromo-4-fluorbenzonitril (0,112 g) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 50 °C i 30 min. Isvann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og ble tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (97d) (0,160 g, 69 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,76 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,58 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,41 (1H, dd, J=8,66, 2,20 Hz), 8,21-8,19 (4H, m), 7,95 (2H, d, J=8,29 Hz), 7,49 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,46 (2H, t, J=7,81 Hz), 7,32 (1H, t, J=7,81 Hz), 2,10 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

Eksempel 97(5)**2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (97)**

[0352] Ifølge eksempel 1(6) ble 2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (58 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (97d) i stedet for forbindelse (1e); og ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (97) (22 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-fenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,43-8,39 (2H, m), 8,13 (2H, s), 7,96 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,90 Hz), 7,87 (1H, brs), 7,75 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,40 (2H, t, J=7,32 Hz), 7,32 (2H, s), 7,25 (1H, t, J=7,32 Hz), 7,15 (1H, brs), 7,01 (1H, d, J=8,54 Hz), 4,55 (1H, s), 3,52-3,48 (1H, m), 3,40-3,37 (1H, m), 2,09-2,05 (5H, m), 1,84 (2H, d, J=8,54 Hz), 1,36-1,21 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Eksempel 98**2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (98)**

[0353]

Eksempel 98(1)**3-metyl-4-{4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1-{(2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (98a)**

[0354] Ifølge eksempel 97(2) ble forbindelse (98a) (11 %) fremstilt som en fargeløs oljeaktig substans ved bruk av 4-{pyridin-3-yl}-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-fenyl-1H-imidazol.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,10 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,57 (1H, dd, J=4,88, 1,71 Hz), 8,43 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,23 (1H, dt, J=7,97, 1,71 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,64 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,40 (1H, dd, J=7,97, 4,88 Hz), 7,26 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,10

(1H, d, J=5,12 Hz), 5,72 (2H, s), 3,63-3,59 (2H, m), 2,10 (3H, d, J=1,22 Hz), 1,00-0,96 (2H, m), 0,00 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 406 [M+H]⁺.

Eksempel 98(2)

5

3-metyl-4-{4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (98b)

10 **[0355]** Ifølge eksempel 97(3) ble forbindelse (98b) (62 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (98a) i stedet for forbindelse (97b).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,89 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,19 (2H, d, J=8,29 Hz), 7,99 (2H, d, J=7,56 Hz), 7,51-7,49 (2H, m), 7,35 (1H, t, J=6,83 Hz), 7,24 (1H, d, J=5,12 Hz), 2,10 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 276 [M+H]⁺.

15

Eksempel 98(3)

2-bromo-4-{3-metyl-4-{4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzonitril (98c)

20 **[0356]** Ifølge eksempel 97(4) ble forbindelse (98c) (61 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (98b) i stedet for forbindelse (97c).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,21 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,81 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,64 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,58 (1H, dd, J=4,63, 1,71 Hz), 8,46 (1H, dd, J=8,78, 2,20 Hz), 8,42 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,34 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,33 (1H, dt, J=8,05, 1,95 Hz), 8,27 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,55 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,05, 4,63 Hz), 2,15 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

Eksempel 98(4)

30

2-(4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid (98)

35 **[0357]** Ifølge eksempel 1(6) ble forbindelse (98) (21 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (98c) i stedet for forbindelse (1e). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, s), 8,46-8,42 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,97 (1H, s), 7,85 (1H, brs), 7,75 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,55 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32 (2H, s), 7,15 (1H, brs), 7,01 (1H, d, J=7,32 Hz), 4,56 (1H, s), 3,50-3,47

(1H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 2,09 (2H, d, J=8,54 Hz), 2,04 (2H, s), 1,83 (2H, d, J=8,54 Hz), 1,35-1,22 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 508 [M+H]⁺.

Eksempel 99

5

3-kloro-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (99)

[0358]

10

Eksempel 99(1)

3-kloro-4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (99a)

15

[0359] Forbindelse (6b) (0,5 g) ble løst opp i DMF (13 ml) og natriumhydrid (0,145 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 30 min. Deretter ble 3-kloro-4-fluorbenzonitril tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble tilsatt vann. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering og vasket ved sprinkling av vann for å oppnå forbindelse (99a) (0,72 G, 85 %) som et brunt faststoff.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,90 (1H, s), 7,73 (2H, s), 7,21 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,80 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,49 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 331 [M+H]⁺.

25

Eksempel 99(2)

3-kloro-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (99)

30

[0360] Forbindelse (99a) (0,18 g) ble løst opp i DMSO (2,1 ml) og kaliumkarbonat (0,3 g), kopper(II)-oksid (nanopulver) (0,086 g) og 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid (0,13 g) ble tilsatt den resulterende blandingen, etterfulgt av omrøring ved 120 °C i 48 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med kloroform, og uoppløselige stoffer ble filtrert med celitt. Resten ble

35

renset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (99) (0,045 g, 18 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,65 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,25 (1H, brs), 8,22 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,03 (1H, dd, J=8,29, 0,98 Hz), 7,97 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,74 (1H, s), 7,69 (1H, brs), 7,42 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 3,87 (3H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,10 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 461 [M+H]⁺.

Eksempel 100

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (100)

[0361]

Eksempel 100(1)

4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (100a)

[0362] Normal-butyllitium (en 2,6 M løsning i heksan (41,0 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (16,5 ml) i tetrahydrofuran (heretter henvist til som THF, 300 ml) under en nitrogenatmosfære ved -5 til 0 °C og en løsning av 2-fluoro-3-jod-pyridin (24 g) i THF (200 ml) ble dråpevis tilsatt løsningsblandningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring i 15 min. Deretter ble isosmørsyreanhydrid (20,0 ml) dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring ved den samme temperaturen i 1 t, og deretter ble hydrasinmonohydrat (10,4 ml) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble renset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (100a) (12,9 g, 42 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12,02 (1H, brs), 8,11 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,63 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,93 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,48 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 288 [M+H]⁺.

Eksempel 100(2)

3-isopropyl-4-{4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (100b)

[0363] Ifølge eksempel 97(1) ble 4-jod-3-isopropyl-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av forbindelse (100a) (15,5 g) i stedet for forbindelse (40d) og ved bruk av 4-metoksybenzylklorid i stedet for {2-(klorometoksy)etyl}silan og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 97(2) ble 3-isopropyl-1-(4-metoksybenzyl)-4-{4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin fremstilt ved bruk av 4-jod-3-isopropyl-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin i stedet for forbindelse (97a) og ved bruk av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-fenyl-1H-imidazol og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Denne 3-isopropyl-1-(4-metoksybenzyl)-4-{4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin ble løst opp i trifluoroeddiksyre (60 ml) og anisol (19 ml), etterfulgt av reflux i 5 t. Reaksjonsløsningen ble konsentrert og deretter fortynnet med acetonitril, og mettet natriumbikarbonatløsning ble tilsatt dertil. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering og ble tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (100b) (12,3 g, avkastning, tredje stadium: 63 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13,67 (1H, brs), 8,60 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,96 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,73 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s), 3,11 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 308 [M+H]⁺.

Eksempel 100(3)

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (100)

[0364] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (100) (avkastning, andre stadium: 65 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,37 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,93 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,81 (1H, brs), 8,70 (2H, s), 8,62 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,60 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 8,46 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=8,29 Hz), 8,21 (1H, s), 8,12 (1H, d,

$J=4,88$ Hz), 4,59 (3H, s), 3,94 (1H, tt, $J=6,83$, 6,83 Hz), 2,90 (3H, s), 1,84 (6H, d, $J=6,83$ Hz); LRMS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$.

Eksempel 101

5

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-vinylbenzamid (101)

10 **[0365]** Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (101) (avkastning, andre stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-3-vinylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,62 (1H, d, $J=4,88$ Hz), 8,36 (1H, d, $J=1,95$ Hz), 8,22 (1H, brs), 8,20 (1H, d, $J=1,22$ Hz), 7,98 (1H, s), 7,96 (1H, dd, $J=8,29$, 1,95 Hz), 7,89 (1H, d, $J=1,22$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=8,29$ Hz), 7,58 (1H, brs), 7,40 (1H, d, $J=4,88$ Hz), 6,39 (1H, dd, $J=17,56$, 11,47 Hz), 5,95 (1H, d, $J=17,56$ Hz), 5,30 (1H, d, $J=11,47$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,23 (1H, tt, $J=6,59$, 6,59 Hz), 1,11 (6H, d, $J=6,59$ Hz); LRMS (ESI) m/z 453 $[M+H]^+$.

20

Eksempel 102

3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (102)

25 **[0366]** Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (102) (avkastning, andre stadium: 15 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-3-vinylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9,35 (1H, d, $J=4,88$ Hz), 8,93 (1H, d, $J=1,22$ Hz), 8,84 (1H, brs), 8,72 (1H, d, $J=1,95$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J=1,22$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J=8,29$, 1,95 Hz), 8,46 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J=8,29$ Hz), 8,22 (1H, brs), 8,12 (1H, d, $J=4,88$ Hz), 4,59 (3H, s), 3,95 (1H, tt, $J=6,83$, 6,83 Hz), 3,21 (2H, q, $J=7,56$ Hz), 1,83 (6H, d, $J=6,83$ Hz), 1,75 (3H, t, $J=7,56$ Hz); LRMS (ESI) m/z 455 $[M+H]^+$.

35

Eksempel 103

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-propylbenzamid (103)

[0367] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (103) (avkastning, andre stadium: 32 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-3-propylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,35 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,93 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,83 (2H, brs), 8,70 (2H, s), 8,63 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,60 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 8,47 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=8,05 Hz), 8,22 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J=4,88 Hz), 4,59 (3H, s), 3,95 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,21-3,17 (2H, m), 2,15 (2H, ttd, J=7,32, 8,05, 7,32 Hz), 1,84 (6H, d, J=6,83 Hz), 1,45 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 469 [M+H]⁺.

Eksempel 104

3-isopropyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (104)

[0368] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (104) (avkastning, andre stadium: 25 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 3-isopropyl-4-fluorobenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,63 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,22 (1H, s), 8,17 (1H, brs), 8,08 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,98 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,75 (1H, s); 7,52 (1H, brs), 7,48 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,88 (3H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,69 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,16 (7H, d, J=6,83 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 469 [M+H]⁺.

Eksempel 105

3-syklopropyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (105)

[0369] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (105) (avkastning, andre stadium: 2 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for

forbindelse (6c) og ved bruk av 3-syklopropyl-4-fluorobenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,20 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,12 (1H, brs), 7,97 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=0,98 Hz), 7,83 (1H, dd, J=8,17, 1,83 Hz), 7,74 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=1,83 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,17 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s), 3,22 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,66-1,61 (1H, m), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,73-0,66 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 467 [M+H]⁺.

Eksempel 106

2-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (106)

[0370]

Eksempel 106(1)

2-amino-4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (106a)

[0371] Forbindelse (6b) (0,335 g) ble løst opp i DMF (8,6 ml) og natriumhydrid (0,097 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 30 min. Deretter ble 4-fluoro-2-nitrobenzonitril tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 30 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfelling ble samlet opp ved filtrering og vasket ved sprinkling av vann for å oppnå 4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-nitrobenzonitril (0,5 g, 85 %). 4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-nitrobenzonitril (0,35 g) og ammoniumklorid (0,35 g) ble løst opp i en løsningsblanding av THF (3 ml), metanol (3 ml) og vann (3 ml). Jern (0,57 g) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved 70 °C i 1 t. Uoppløselig materiale ble filtrert på celitt og løsemidlet ble destillert vekk. Utfellingen ble vasket med vann og samlet opp ved filtrering for å oppnå forbindelse (106a) (0,32 g, 95 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,57 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,70 (1H, d, J=9,27 Hz), 7,60 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,47 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,45 (1H, dd, J=9,27, 1,95 Hz), 6,92 (2H, brs), 3,73 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,43 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 330 [M+H]⁺.

Eksempel 106(2)**2-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (106)**

[0372] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (106) (12 %) fremstilt som et gult faststoff ved bruk av forbindelse (106a) i stedet for forbindelse (99a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,78 (1H, brs), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=8,66 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,66, 1,95 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,11 (1H, brs), 6,94 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,16 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 107**3-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (107)****[0373]****Eksempel 107(1)****3-amino-4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (107a)**

[0374] Ifølge eksempel 106(1) ble forbindelse (107a) (50 %) fremstilt som et mørk brunt faststoff ved bruk av 4-kloro-3-nitrobenzonitril i stedet for 4-fluoro-2-nitrobenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,47 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,26 (1H, s), 7,08 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,71 (2H, s), 3,71 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,41 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 311 [M+H]⁺.

Eksempel 107(2)**3-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (107)**

[0375] Ifølge eksempel 99(2) ble 3-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (107a) i stedet for forbindelse (99a), og ble
 5 anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Dette 3-amino-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet ble løst opp i DMSO og en 30 % hydrogenperoksidløsning og en 4 M vandig natriumhydroksidløsning ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i
 10 30 min. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten renses på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (107) (avkastning, andre stadium:
 15 18 %) som et hvitt faststoff. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,65 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, brs), 7,86 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,40 (1H, d, J=3,90 Hz), 7,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,31 (1H, brs), 7,19 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 3,87 (3H, s), 3,18 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 108

3-(dimetylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (108)

[0376] Forbindelse (107a) (0,08 g) og jodmetan (0,16 ml) ble løst opp i DMF, og natriumhydrid (0,028 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet
 30 ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble deretter destillert vekk for å oppnå 3-(dimetylamino)-4-(4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (108) (0,014 g, avkastning, tredje stadium:
 35 12 %) fremstilt ved bruk av 3-(dimetylamino)-4-(4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzonitril i stedet for forbindelse (107a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,60 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,09 (1H, brs), 7,97 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,74 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,45 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,35 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,87 (3H, s), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,41 (6H, s), 1,10 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

Eksempel 109

2-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (109)

[0377] Forbindelse (100b) (1,00 g), kopperjod (0,248 g), cesiumkarbonat (2,12 g) og 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril (0,932 g) ble suspendert i 1,4-dioksan (10 ml) og N,N'-dimetyletylenediamin (0,560 ml) ble tilsatt suspensjonen, etterfulgt av omrøring ved 150 °C i 20 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann. Det organiske sjiktet ble vasket med en 2 N vandig natriumhydroksidløsning og tørket over magnesiumsulfat, og løsemidlet ble deretter destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå 2-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (1,13 g, 77 %) som et hvitt faststoff. 2-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (0,700 g) ble løst opp i DMSO (10 ml) og en 30 % hydrogenperoksidløsning (0,310 ml) og en 4 N vandig natriumhydroksidløsning (1,16 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 10 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (109) (0,655 g, 90 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,78 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,35 (1H, t, J=5,24 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,98 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,45 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,19 (1H, brs), 3,88 (3H, s), 3,26-3,18 (3H, m), 1,28 (3H, t, J=7,07 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

Eksempel 110

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(metylamino)benzamid (110)

[0378] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (110) (avkastning, andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-2-(metylamino)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,30 (1H, q, J=4,88 Hz), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,73 (1H, s), 7,64 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,49 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,86 (3H, s), 3,17 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,87 (3H, d, J=4,88 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

Eksempel 111

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzamid (111)

[0379] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (111) (avkastning, andre stadium: 36 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-2-(metylamino)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,78 (1H, d, J=4,8 Hz), 8,39 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,98 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,75 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,74 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 3,88 (3H, s), 3,69 (1H, dtt, J=7,07, 6,34, 6,34 Hz), 3,19 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,26 (6H, d, J=6,34 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

Eksempel 112

2-(tert-butylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (112)

[0380] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (112) (avkastning, andre stadium: 62 %) fremstilt ved bruk av 4-bromo-2-(tert-butylamino)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,64 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,98 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,74 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 3,88

(3H, s), 3,20 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,45 (9H, s), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺.

Eksempel 113

5

2-(2,2-difluoroethylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (113)

[0381] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (113) (avkastning, andre stadium: 10 27 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-2-(2,2-difluoroethylamino)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,78 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,97 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 7,73 (1H, d, J=0,73 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,47 (1H, 15 d, J=5,12 Hz), 6,64 (1H, t, J=6,22 Hz), 6,22 (1H, tt, J=55,62, 3,74 Hz), 3,86 (3H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 3,19 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

Eksempel 114

20

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(2,2,2-trifluoroethylamino)benzamid (114)

[0382] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (114) (avkastning, andre stadium: 25 1 %) ble fremstilt ved bruk av 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetyl)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril. ¹H-NMR (DMSO-(d₆) δ: 8,90 (1H, t, J=6,59 Hz), 8,78 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,88 (2H, s), 7,87 (1H, d, J=9,27 Hz), 7,74 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J=9,27, 1,95 Hz), 7,46 (1H, d, J=4,88 Hz), 4,21-4,14 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,21 30 (1H, tt, J=7,07, 7,07 Hz), 1,14 (6H, d, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

Eksempel 115

35

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-{2-(pyrrolidin-1-yl)etylamino}benzamid (115)

[0383] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (115) (avkastning, andre stadium: 5 %) fremstilt ved bruk av 5-bromo-2-{2-(pyrrolidin-1-yl)etyl amino}benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etyl amino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,50 (1H, t, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,74 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,54, 1,71 Hz), 7,45 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,88 (3H, s), 3,30 (2H, dt, J=4,88, 6,34 Hz), 3,19 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,72 (2H, t, J=6,34 Hz), 2,56-2,53 (4H, m), 1,72-1,70 (4H, m), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 539 [M+H]⁺.

Eksempel 116

5-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}pikolinamid (116)

[0384] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (116) (avkastning, andre stadium: 7 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 5-bromo-pikolinnitril i stedet for 4-bromo-2-(etyl amino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,60 (1H, d, J=2,44 Hz), 8,84 (1H, dd, J=8,78, 2,44 Hz), 8,83 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,26 (1H, d, J=8,78 Hz), 8,20 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,13 (1H, brs), 7,98 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,74 (1H, s), 7,69 (1H, brs), 7,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s), 3,23 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,15 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 428 [M+H]⁺.

Eksempel 117

5-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-6-metylpikolinamid (117)

[0385] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (117) (avkastning, andre stadium: 5 %) fremstilt som et gult faststoff ved bruk av 5-bromo-6-metylpikolinnitril i stedet for 4-bromo-2-(etyl amino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,68 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,14 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J=8,05 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,76 (1H, brs), 7,74 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,46 (3H, s), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 118**5-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-4-metylpikolinamid (118)**

[0386] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (118) (avkastning, andre stadium: 2 %) fremstilt ved bruk av 5-bromo-4-metylpiklinnitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,75 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,22 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,20 (1H, brs), 8,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,76 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,46 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,88 (3H, s), 3,26 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,33 (3H, s), 1,13 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 119**5-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylpikolinamid (119)**

[0387] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (119) (avkastning, andre stadium: 4 %) fremstilt ved bruk av 5-bromo-3-metylpikolinnitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,40 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,84 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,21 (1H, d, J=0,73 Hz), 8,03 (1H, brs), 7,99 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=0,73 Hz), 7,75 (1H, s), 7,53 (1H, brs); 7,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,88 (3H, s), 3,23 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,69 (3H, s), 1,16 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

Eksempel 120**4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(isopropylamino)benzamid (120)**

[0388]

Eksempel 120(1)

4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(isopropylamino)benzonitril (120a)

5 **[0389]** Forbindelse (107a) (0,100 g) og natriumtriacetoksyborohydrid (0,130 g) ble suspendert i diklormetan (1,6 ml) og trifluoroeddiksyre (0,3 ml) og aceton (0,050 ml) ble tilsatt den resulterende suspensjonen ved 0 °C, etterfulgt av omrøring ved 0 °C i 20 min. Mettet natriumbikarbonatvann ble tilsatt reaksjonsløsningen, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Metanol og vann ble tilsatt resten og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (120a) (0,100 g, 93 %) som et brunt faststoff.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,51 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,48 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,27 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,75 (1H, d, J=7,56 Hz), 3,80-3,72 (2H, m), 1,42 (6H, d, J=6,83 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 354 [M+H]⁺.

15

Eksempel 120(2)

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(isopropylamino)benzamid (120)

20 **[0390]** Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (120) (avkastning, andre stadium: 47 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (120a) i stedet for forbindelse (107a).

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,68 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,38 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,29, 1,22 Hz), 5,37 (1H, d, J=7,07 Hz), 3,87 (3H, s), 3,76 (1H, ttd, J=6,59, 6,59, 7,07 Hz), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,83 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

30

Eksempel 121

3-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (121)

35

[0391]

Eksempel 121(1)

5

**4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3
(etylamino)benzamid (121a)**

[0392] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (121a) (92 %) fremstilt som et
brunt faststoff ved bruk av acetaldehyd i stedet for aceton.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,49 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,56 (1H, d, J=7,81 Hz), 7,46
(1H, d, J=5,12 Hz), 7,22 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=7,81 Hz), 5,80 (1H, t,
J=4,88 Hz), 3,74 (1H, tt, J=7,07, 7,07 Hz), 2,75 (2H, q, J=6,83 Hz), 1,43 (6H,
d, J=7,07 Hz), 0,71 (3H, t, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 340 [M+H]⁺.

15

Eksempel 121(2)

**3-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-
imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (121)**

20

[0393] Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (121) (45 %) fremstilt ved bruk
av forbindelse (121a) i stedet for forbindelse (107a).

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,73 (1H,
brs), 8,71 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,47 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=8,05 Hz),
8,13 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,10 (1H, brs), 8,06 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,98 (1H, dd,
J=8,05, 1,71 Hz), 6,13 (1H, t, J=5,24 Hz), 4,59 (3H, s), 3,95-3,86 (3H, m), 1,87
(3H, t, J=7,07 Hz), 1,85 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

Eksempel 122

30

**4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-
pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)benzamid (122)**

[0394]

35

Eksempel 122(1)

4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)benzamid (122a)

[0395] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (122a) (97 %) fremstilt som et brungult faststoff ved bruk av propionaldehyddimetylacetal i stedet for aceton.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,48 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,46 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,22 (1H, d, J=1,34 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,05, 1,34 Hz), 5,83 (1H, t, J=5,37 Hz), 3,74 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,08 (2H, q, J=6,34 Hz), 1,54-1,51 (2H, m), 1,42 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,90 (3H, t, J=7,44 Hz); LRMS (ESI) m/z 354 [M+H]⁺.

Eksempel 122(2)

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)benzamid (122)

[0396] Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (122) (avkastning, andre stadium: 54 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (122a) i stedet for forbindelse (107a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,90 (1H, s), 8,74 (1H, brs), 8,71 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=8,29 Hz), 8,13 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,10 (1H, brs), 8,06 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8,29 Hz), 6,18 (1H, t, J=5,12 Hz), 4,59 (3H, s), 3,93 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,84 (2H, q, J=6,18 Hz), 2,27 (2H, tdt, J=7,07, 5,12, 7,02 Hz), 1,84 (6H, d, J=6,83 Hz), 1,65 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

Eksempel 123

3-(2,2-difluoroethylamino)4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (123)

[0397]

Eksempel 123(1)

4-{4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(2,2-difluoroethylamino)benzonitril (123a)

[0398] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (123a) (93 %) fremstilt som et gult faststoff ved bruk av difluoroacetaldehyd-ethylhemiacetal i stedet for aceton.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,49 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,48 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=5,12 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 6,14 (1H, tt, J=55,86, 3,90 Hz), 6,10 (1H, t, J=6,10 Hz), 3,73 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,70-3,61 (2H, m), 1,43 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 376 [M+H]⁺.

Eksempel 123(2)

10 **4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(2,2-difluoroethylamino)benzamid (123)**

[0399] Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (123) (22 %) fremstilt som et gult faststoff ved bruk av forbindelse (123a) i stedet for forbindelse (107a).

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,68 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,31 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,05 (1H, brs), 7,99 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,75 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,48 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,42 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 6,18 (1H, tt, J=55,74, 3,82 Hz), 5,80 (1H, t, J=6,22 Hz), 3,88 (3H, s), 3,71-3,61 (2H, m), 3,22 (1H, 20 tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

Eksempel 124

25 **3-cyano-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (124)**

[0400]

Eksempel 124 (1)

30

3-cyano-4-(4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzamid (124a)

35 **[0401]** Ifølge eksempel 97(4) ble 5-form-2-(4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzonitril (32 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (100a) i stedet for forbindelse (97c) og ved bruk av 2-fluoro-5-formbenzonitril i stedet for 2-bromo-4-fluorbenzonitril. 5-form-2-(4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-

b]pyridin-1-yl)benzonitril (0,470 g), natriumkloritt (0,377 g), natriumdihydrogenfosfat (0,134 g) og 2-metyl-2-buten (0,540 ml) ble løst opp i tert-butanol (7,5 ml) og vann (2,2 ml) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat for å oppnå 3-cyano-4-(4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzoinsyre, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Denne 3-cyano-4-(4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)benzoinsyren, HATU (0,373 g) og diisopropyletylamin (0,758 ml) ble løst opp i DMF (3,0 ml) og ammoniakkvann (0,660 ml, 23 % i vann) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved 50 °C i 20 t. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (124a) (0,325 g, avkastning, andre stadium: 67 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,49 (1H, d, J=2,20 Hz), 8,34 (1H, dd, J=8,66, 2,20 Hz), 8,27 (1H, d, J=8,66 Hz), 8,26 (1H, brs), 8,22 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,95 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,72 (1H, brs), 3,96 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,47 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Eksempel 124 (2)

3-cyano-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (124)

[0402] Ifølge eksempel 97(2) ble forbindelse (124) (13 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (124a) i stedet for forbindelse (97a) og ved bruk av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-fenyl-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,52 (1H, s), 8,36 (1H, t, J=8,78 Hz), 8,32 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=0,49 Hz), 8,27 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,74 (2H, s), 7,53 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 3,87 (3H, s), 3,25 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺.

Eksempel 125

3-formyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (125)

[0403]

Eksempel 125 (1)

5

3-formyl-4-{4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (125a)

10 **[0404]** Forbindelse (100a) (2,0 g), cesiumkarbonat (3,41 g) og 4-fluoro-3-formylbenzonitril (1,25 g) ble suspendert i acetonitril (23 ml), etterfulgt av reflux i 3 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå

15 forbindelse (125a) (2,00 g, 67 %) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,93 (1H, s), 8,30-8,24 (3H, m), 8,20 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,96 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,95 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,44 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 417 [M+H]⁺.

20

Eksempel 125(2)**3-formyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (125)**

25

[0405] Ifølge eksempel 97(2) ble 3-formyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril fremstilt ved bruk av forbindelse (125a) i stedet for forbindelse (97a) og ved bruk av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-fenyl-1H-imidazol og ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 1(7) ble

30 forbindelse (125) (avkastning, andre stadium: 17 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-formyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

35

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,89 (1H, d, J=0,98 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,43 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J=8,29, 2,20 Hz), 8,26 (1H, brs), 8,16 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, brs), 7,46 (2H, d, J=4,88 Hz), 3,83 (3H, s), 3,20 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,09 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

Eksempel 126**3-{(dimetylamino)metyl}-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (126)**

[0406] Forbindelse (125a) (0,500 g), 2-pikolin-borankompleks (0,166 g) og dimetylamin (0,216 ml) ble løst opp i eddiksyre (1,0 ml) og metanol (10 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 12 t. Reaksjonsløsningen ble konsentrert og resten ble rensset på grunnleggende silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå 3-{(dimetylamino)metyl}-4-{4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (0,213 g, 40 %). Dette 3-{(dimetylamino)metyl}-4-{4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet ble løst opp i DMSO (1,6 ml) og en hydrogenperoksidløsning (30 vekt-%) (0,060 ml) og en 4 mol-% vandig natriumhydroksidløsning (0,132 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen, og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå 3-{(dimetylamino)metyl}-4-{4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (0,144 g, 65 %). Ifølge eksempel 97(2) ble forbindelse (126) (64 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 3-{(dimetylamino)metyl}-4-{4-jod-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid i stedet for forbindelse (97a) og ved bruk av 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-fenyl-1H-imidazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,58 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,16 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,08 (1H, brs), 7,94 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,70 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,44 (1H, brs), 7,34 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,83 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,19 (1H, tt, J=6,38, 6,38 Hz), 1,90 (6H, s), 1,08 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

Eksempel 127**4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(morfolinometyl)benzamid (127)**

[0407] Ifølge eksempel 126 ble forbindelse (127) (avkastning, andre stadium: 28 %) fremstilt ved bruk av morfolin i stedet for dimetylamin. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,57 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,14 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,08 (1H, brs), 8,03 (1H, d,

J=2,20 Hz), 7,95 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J=8,05, 2,20 Hz), 7,83 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,72 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,34 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,83 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,20 (2H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 3,08-3,06 (4H, m), 1,96-1,94 (4H, m), 1,07 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

5

Eksempel 128

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metoksybenzamid (128)

10

[0408] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (128) (avkastning, andre stadium: 17 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-3-metoksybenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,60 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, s), 8,17 (1H, brs), 7,98 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,74 (2H, s), 7,65 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,51 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,35 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,10 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

20

Eksempel 129

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2,3-dimetylbenzamid (129)

25

[0409] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (129) (avkastning, andre stadium: 20 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (100b) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-2,3-dimetylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,61 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,85 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,53 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,88 (3H, s), 3,23 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,37 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺.

35

Eksempel 130

2-fluoro-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzylamid (130)

[0410] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (130) (avkastning, andre stadium: 29 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-2-fluoro-3-metylbenzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,67 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,99 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,87 (1H, brs), 7,76 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,65 (1H, t, J=7,93 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, d, J=7,93 Hz), 3,88 (3H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,08 (3H, d, J=2,20 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺.

Eksempel 131

3-etyl-2-fluoro-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (131)

[0411] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (131) (avkastning, andre stadium: 22 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-3-etyl-2-fluorobenzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,66 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,22 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,99 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,89 (1H, brs), 7,76 (1H, brs), 7,75 (1H, s), 7,65 (1H, t, J=7,93 Hz), 7,43 (1H, d, J=7,93 Hz), 7,43 (1H, d, J=5,12 Hz), 3,88 (3H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,46 (2H, q, J=7,44 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,44 Hz); LRMS (ESI) m/z 473 [M+H]⁺.

Eksempel 132

2-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (132)

[0412] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (132) (avkastning, andre stadium: 45 %) ble oppnådd som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-2-(etylamino)-3-metylbenzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,64 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,08 (1H, brs), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,75 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,50 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J=4,88 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,29 Hz),

6,54 (1H, t, J=6,59 Hz), 3,88 (3H, s), 3,22 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,08 (2H, dq, J=6,59, 6,83 Hz), 1,92 (3H, s), 1,13 (3H, t, J =6,83 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

5 **Eksempel 133 og 134**

3-etyl-2-(etylamin)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (133)

10 **2-amino-3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (134)**

15 **[0413]** Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (133) (avkastning, andre stadium: 6 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-bromo-3-etyl-2-(etylamin)benzonitril i stedet for 4-bromo-2-(etylamin)benzonitril. Forbindelse (134) (avkastning, andre stadium: 2 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved denne reaksjonen.

forbindelse (133)

20

25 **[0414]** ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,61 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,03 (1H, brs), 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,75 (1H, s), 7,50 (1H, brs), 7,46 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,37 (1H, d, J=4,88 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,76 (1H, t, J=6,59 Hz), 3,88 (3H, s), 3,22 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 3,09 (2H, dq, J=6,59, 7,07 Hz), 2,44 (2H, q, J=7,32 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,07 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,82 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺.

forbindelse (134)

30 **[0415]** ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,78 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,35 (1H, t, J=4,88 Hz), 8,19 (1H, d, J=0,98 Hz), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=0,98 Hz), 7,88 (1H, brs), 7,80 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 7,45 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,20 (1H, s), 3,88 (3H, s), 3,27-3,17 (3H, m), 1,28 (3H, t, J=7,20 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

35

Eksempel 135

4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (135)

[0416]

5

Eksempel 135(1)

3-isopropyl-4-{4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (135a)

10

[0417] Ifølge eksempel 100(2) ble forbindelse (135a) (avkastning, tredje stadium: 31 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13,73 (1H, s), 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,64 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,76, 1,71 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,22 (1H, dt, J=8,05, 1,71 Hz), 7,45 (1H, dd, J=8,05, 4,76 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,11 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,08 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 3,05 [M+H]⁺.

15

20

Eksempel 135(2)

4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (135)

25

[0418] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (135) (avkastning, andre stadium: 65 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) i stedet for forbindelse (6c).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,76, 1,71 Hz), 8,46 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,23 (1H, dt, J=7,89, 1,95 Hz), 8,09 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J=1,83 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,29, 1,83 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,47 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=4,63, 7,89 Hz), 3,25-3,18 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,12 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

30

35

Eksempel 136

3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (136)

[0419] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (136) (avkastning, andre stadium: 12 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 4-fluoro-3-etylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,13 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,68 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,63, 1,46 Hz), 8,48 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,40 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,24 (1H, dt, J=7,89, 1,95 Hz), 8,13 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,90 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,48 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,47 (1H, dd, J=4,63, 7,89 Hz), 3,23 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 2,50 (2H, q, J=7,56 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,59 Hz), 1,04 (3H, t, J=7,56 Hz); LRMS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺.

Eksempel 137

3-isopropyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (137)

[0420] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (137) (avkastning, andre stadium: 22 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 3-isopropyl-4-fluorobenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,12 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,68 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,76, 1,71 Hz), 8,48 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,40 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,24 (1H, dt, J=8,17, 1,95 Hz), 8,17 (1H, brs), 8,09 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,17, 1,95 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,50-7,45 (3H, m), 3,23 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 2,70 (1H, tt, J=7,07, 7,07 Hz), 1,17 (6H, d, J=7,07 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Eksempel 138

3-syklopropyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (138)

[0421] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (138) (avkastning, andre stadium: 2 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) i stedet for forbindelse (6c) og ved bruk av 3-syklopropyl-4-fluorobenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,67 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, dd, J=4,76, 1,71 Hz), 8,46 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,24 (1H, dt, J=7,97, 1,95 Hz), 8,13 (1H, brs), 7,84 (1H, dd, J=8,17, 1,95 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,17 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,47 (1H, d, J=4,78 Hz), 7,45 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,67-1,61 (1H, m), 1,12 (6H, d, J=6,83 Hz), 0,74-0,67 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

Eksempel 139

2-(etylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (139)

[0422] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (139) (avkastning, andre stadium: 52 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) i stedet for forbindelse (100b).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, d, J=1,65 Hz), 8,81 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,70, 1,57 Hz), 8,42 (1H, d, J=0,99 Hz), 8,35 (2H, d, J=0,99 Hz), 8,22 (1H, dt, J=7,97, 2,02 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,74 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,02 Hz), 7,51 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,49-7,43 (2H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 1,27 (3H, t, J=7,09 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,92 Hz); LRMS (ESI) m/z 467 [M+H]⁺.

Eksempel 140

4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzamid (140)

[0423] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (140) (avkastning, andre stadium: 19 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) og 4-bromo-2-(isopropylamino)benzonitril i stedet for henholdsvis forbindelse (100b) og 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, d, J=1,65 Hz), 8,81 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,78, 1,65 Hz), 8,42 (1H, d, J=0,99 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,09 Hz), 8,35 (1H, d, J=0,99 Hz), 8,22 (1H, dt, J=7,91, 1,98 Hz), 7,79 (1H, d,

J=8,74 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,98 Hz), 7,50 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,91, 4,78 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,74, 1,98 Hz), 3,69 (1H, td, J=6,26, 6,26, 7,09 Hz), 3,18 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 1,25 (6H, d, J=6,26 Hz), 1,14 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 481 [M+H]⁺.

5

Eksempel 141

2-(tert-butylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (141)

10

[0424] Ifølge eksempel 109 ble forbindelse (141) (avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) og 4-bromo-2-(tert-butylamino)benzonitril i stedet for henholdsvis forbindelse (100b) og 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, d, J=1,98 Hz), 8,80 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=4,78 Hz), 8,42 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=7,91 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,98 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,74 Hz), 7,50 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,48-7,41 (2H, m), 3,19 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 1,45 (9H, s), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 495 [M+H]⁺.

20

Eksempel 142

4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metoksybenzamid (142)

25

[0425] Ifølge eksempel 80 ble forbindelse (142) (avkastning, andre stadium: 33 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (135a) og 4-fluoro-3-metoksybenzonitril i stedet for henholdsvis forbindelse (6c) og 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,12 (1H, s), 8,65 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,46 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,24 (1H, dt, J=8,05, 1,95 Hz), 8,18 (1H, brs), 7,76 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,57 (1H, brs), 7,52 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,47 (1H, dd, J=4,63, 8,55 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,80 (3H, s), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺.

35

Eksempel 143

4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzamid (143)

5 **[0426]**

Eksempel 143 (1)

10 **4-{4-(4-(1-(benzyloksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-bromobenzonitril (143a)**

15 **[0427]** Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (143a) (71 %) fremstilt som et grått faststoff ved bruk av forbindelse (36a) i stedet for forbindelse (99a) og ved bruk av 4-(1-(benzyloksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,96 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,88 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,62 (1H, dd, J=8,66, 1,95 Hz), 8,25 (2H, s), 8,17 (1H, d, J=8,66 Hz), 7,98 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,92 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=5,12 Hz) 7,38-7,28 (5H, m), 5,57 (2H, s), 4,58 (2H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,16 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 593 [M+H]⁺.

Eksempel 143(2)

25 **4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzamid (143)**

30 **[0428]** Ifølge eksempel 1(6) ble 4-{4-(4-(1-(benzyloksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzonitril (65 %) fremstilt ved bruk av (143a) og isopropylamin i stedet for henholdsvis forbindelse (1e) og trans-4-hydroksysykloheksylamin, og dette 4-{4-(4-(1-(benzyloksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropylamino)benzonitrilet ble løst opp i anisol og trifluoreddiksyre etterfulgt av omrøring ved 70 °C i 3 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og en 2 M vandig natriumhydroksidløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå 4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-

(isopropylamino)benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Til slutt, ifølge eksempel 1(7) ble forbindelse (143) (avkastning, andre stadium: 43 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-

5 (isopropylamino)benzonitril i stedet for forbindelse (1f).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s), 8,78 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,35 (1H, t, J=5,00 Hz), 8,20 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,02 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,82 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,71 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,78, 2,20 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,26-3,16 (3H, m), 1,28 (3H, t, J=7,07 Hz), 1,15 (6H, d, J=6,83 Hz); LRMS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

Eksempel 144

4-{4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(etylamin)benzamid (144)

[0429] Ifølge eksempel 143(2) ble forbindelse (144) (avkastning, andre stadium: 27 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av etylamin (2,0 M i THF) i stedet for isopropylamin.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 12,88 (1H, s), 8,78 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,39 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,20 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,02 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,75 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,44 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,75, 1,95 Hz), 3,69 (1H, dtt, J=7,07, 6,34, 6,34 Hz), 3,21 (1H, tt, J=6,83, 6,83 Hz), 1,26 (6H, d, J=6,34 Hz), 1,15 (6H, d, J=6,83 Hz);
25 LRMS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺.

Eksempel 145

3-kloro-4-{4-(4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (145)

[0430] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (145) (42 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,65 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,25 (1H, brs), 8,22 (1H, d, J=1,32 Hz), 8,20 (1H, d, J=1,81 Hz), 8,03 (1H, dd, J=8,24, 1,81 Hz), 8,02 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,32 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,24 Hz), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, brs), 7,41

(1H, d, J=4,95 Hz), 4,16 (2H, q, J=7,25 Hz), 3,23 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,25 Hz), 1,11 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 475 [M+H]⁺.

Eksempel 146

5

4-{4-(4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(etylamino)benzamid (146)

10 **[0431]** Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (146) (avkastning, tredje stadium: 36 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol og ved bruk av etylamin (2,0 M i THF) i stedet for 4-hydroksysykloheksylamin.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,34 (1H, t, J=5,11 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,15 Hz), 8,02 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,74 Hz), 7,74 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=2,14 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,74, 2,14 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,95 Hz), 4,16 (2H, q, J=7,25 Hz), 3,27-3,16 (3H, m), 1,40 (3H, t, J=7,25 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,09 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺.

Eksempel 147

20

4-{4-(4-(1-(difluorometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(etylamino)benzamid (147)

25 **[0432]** Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (147) (avkastning, tredje stadium: 22 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-difluorometyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol og ved bruk av etylamin (2,0 M i THF) i stedet for 4-hydroksysykloheksylamin.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,79 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,50 (1H, s), 8,33 (1H, t, J=5,00 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,14 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,84 (1H, t, J=59,28 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,46 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 3,25-3,13 (3H, m), 1,27 (3H, t, J=7,07 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

Eksempel 148

35

4-{4-(4-(1-(hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropyl)benzamid (148)

[0433]

Eksempel 148(1)

5

4-{4-(4-(1-(benzyloksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropyl)benzamid (148a)

10 **[0434]** Ifølge eksempel 83 ble forbindelse (148a) (avkastning, tredje stadium: 38 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(1-benzyloksyetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1H-imidazol og ved bruk av isopropylamin i stedet for 4-hydroksysykloheksylamin.

Eksempel 148(2)

15

4-{4-(4-(1-(hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropyl)benzamid (148)

20 **[0435]** Ifølge eksempel 95 ble forbindelse (148) (60 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (148a) i stedet for forbindelse (93).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,38 (1H, d, J=6,83 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,10 Hz), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=1,10 Hz), 7,85 (1H, brs), 7,78 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,76 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,16 (1H, brs), 4,93 (1H, t, J=5,45 Hz), 4,17 (2H, t, J=5,45 Hz), 3,76 (2H, q, J=5,45 Hz), 3,68 (1H, dtt, J=6,34, 6,34, 6,84 Hz), 3,19 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,25 (6H, d, J=6,34 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 514 [M+H]⁺.

25

Eksempel 149

30

4-{3-isopropyl-4-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid (149)

35 **[0436]** Ifølge eksempel 99(1) ble 4-(4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-3-metylbenzonitril fremstilt ved bruk av 4-fluoro-3-metylbenzonitril i stedet for 4-fluoro-3-klorobenzonitril; og ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (149) (avkastning, tredje stadium: 2 %) fremstilt ved

bruk av 4-(4-kloro-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-3-metylbenzonitril i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av 4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,76, 1,46 Hz), 8,46 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,23 (1H, dt, J=7,97, 1,95 Hz), 8,09 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,49 (1H, brs), 7,47 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,97, 4,76 Hz), 3,21 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 2,19 (3H, s), 1,12 (7H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

Eksempel 150

4-{1-(1-(4-karbamoyl-2-klorofenyl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl}-N-isopropylbenzamid (150)

[0437]

Eksempel 150(1)

4-{1-(1-(karbamoyl-2-klorofenyl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl}benzoinsyre (150a)

[0438] Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (150a) (avkastning, andre stadium: 21 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (99a) og etyl-4-(1H-imidazol-4-yl)benzoat i stedet for henholdsvis forbindelse (107a) og 4-(1-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-imidazol hydroklorid.

Eksempel 150(2)

4-{1-(1-(4-karbamoyl-2-klorofenyl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl}-N-isopropylbenzamid (150)

[0439] Forbindelse (150a) (0,07 g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydroklorid (0,035 g), hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,025 g) og isopropylamin (0,085 ml) ble løst opp i DMF (0,6 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og ble tørket

over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (150) (36 g) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,44 (1H, d, J=1,15 Hz), 8,36 (1H, d, J=1,32 Hz), 8,25 (1H, brs), 8,20 (1H, d, J=1,98 Hz), 8,18 (1H, d, J=6,92 Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,24, 1,98 Hz), 7,96-7,90 (4H, m), 7,76 (1H, d, J=8,24 Hz), 7,69 (1H, brs), 7,49 (1H, d, J=4,95 Hz), 4,11 (1H, dtt, J=6,76, 6,76, 4,95 Hz), 3,23 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,18 (6H, d, J=6,59 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 542 [M+H]⁺.

Eksempel 151

4-{1-(1-(4-karbamoyl-2-klorofenyl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl}-N,N-dimetylbenzamid (151)

[0440] Ifølge eksempel 150(2) ble forbindelse (151) (16 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av N,N-dimetylamin i stedet for isopropylamin.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,41 (1H, d, J=1,15 Hz), 8,35 (1H, d, J=0,99 Hz), 8,25 (1H, brs), 8,20 (1H, d, J=1,98 Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,24, 1,98 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,08 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,24 Hz), 7,69 (1H, brs), 7,48 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,08 Hz), 3,25 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 2,98 (6H, s), 1,12 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 528 [M+H]⁺.

Eksempel 152

4-{4-(4-(4-karbamoylfenyl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-klorobenzamid (152)

[0441] Ifølge eksempel 150(2) ble forbindelse (152) (32 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av ammoniakkvann (23 % i vann) i stedet for isopropylamin.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,44 (1H, d, J=1,32 Hz), 8,36 (1H, d, J=1,32 Hz), 8,26 (1H, brs), 8,20 (1H, d, J=1,81 Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,24, 1,81 Hz), 7,97-7,92 (5H, m), 7,76 (1H, d, J=8,24 Hz), 7,69 (1H, brs), 7,49 (1H, d, J=4,95 Hz), 7,33 (1H, brs), 3,23 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,76 Hz); LRMS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺.

Eksempel 153

3-kloro-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (153)

5 **[0442]**

Eksempel 153 (1)

4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (153a)

10

[0443] Normal-butyllitium (en 2,76 M løsning i heksan (37,0 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av N,N-diisopropylamin (15,0 ml) i tetrahydrofuran (heretter henvist til som THF, 200 ml) under en nitrogenatmosfære ved -5 til 0 °C og en løsning av 2-fluoro-3-jod-pyridin (21,8 g) i THF (250 ml) ble dråpevis tilsatt løsningsblandningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring i 15 min. Deretter ble 2,2,2-trifluoroacetat (14,0 ml) dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen ved -78 °C, etterfulgt av omrøring ved den samme temperaturen i 1 t, og deretter ble hydrasinmonohydrat (9,5 ml) tilsatt reaksjonsløsningen, etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (153a) (21,0 g, 69 %) som et hvitt faststoff.

15

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,10 (1H, dd, J=4,63, 2,20 Hz), 7,73 (1H, dd, J=4,63, 2,20 Hz); LRMS (ESI) m/z 314 [M+H]⁺.

25

Eksempel 153(2)

3-kloro-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (153b)

30

[0444] Forbindelse (153a) (5,0 g), cesiumkarbonat (7,82 g) og 3-kloro-4-fluorobenzonitril (3,0 g) ble suspendert i acetonitril (50 ml), etterfulgt av omrøring ved 70 °C i 24 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og en vandig ammoniumkloridløsning, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsemidlet destillert vekk. Etanol ble tilsatt resten,

35

og utfellingen ble samlet opp ved filtrering for å oppnå 3-kloro-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (4,77 g, 66 %). 3-kloro-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (2,53 g) ble løst opp i DMSO (28 ml). En hydrogenperoksidløsning (30 vekt-%) (0,700 ml) og en 4 mol-% vandig natriumhydroksidløsning (1,41 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen, og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (153b) (2,26 g, 86 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,32 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,28 (1H, br s), 8,22 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,14 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,74 (1H, brs); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Eksempel 153(3)

3-kloro-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (153)

[0445] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (153) (71 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (153b) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,86 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,0 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J=8,29, 1,95 Hz), 7,96 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,79 (1H, s), 7,76 (1H, brs), 7,71 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 487 [M+H]⁺.

Eksempel 154

3-metyl-4-{4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (154)

[0446]

Eksempel 154(1)

4-hydrazinyl-3-metylbenzonitril (154a)

[0447] Hydrazinmonohydrat (180 ml) ble tilsatt 4-fluoro-3-metylbenzonitril (5,0 g) etterfulgt av omrøring ved 100 °C i 4 t. Vann ble tilsatt

reaksjonsløsningen, og utfellingen ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (154a) (4,33 g, 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7,41 (1H, dd, $J=8,66$, 1,59 Hz), 7,26 (1H, d, $J=1,59$ Hz), 7,14 (1H, brs), 7,07 (1H, d, $J=8,66$ Hz), 2,02 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 148 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Eksempel 154(2)

4-{5-amino-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-metylbenzonitril (154b)

10

[0448] Forbindelse (154a) (0,300 g) og 4,4,4-trifluoro-3-oksobutannitril (0,419 g) ble løst opp i etanol (6,8 ml) og metansulfonsyre (0,68 ml), etterfulgt av reflux i 12 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat) for å oppnå forbindelse (154b) (0,255 g, 47 %).

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7,95 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J=8,05$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=8,05$ Hz), 5,74 (1H, s), 5,69 (2H, s), 2,10 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Eksempel 154(3)

4-{5-((2,2-dimetyl-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-yliden)metylamino)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-metylbenzonitril (154c)

25

[0449] Forbindelse (154b) (0,153 g) og 5-metoksymetylen-Meldrums syre (0,129 g) ble løst opp i 2-propanol (2,00 ml), etterfulgt av omrøring ved 100 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til romtemperatur, utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (154c) (0,159 mg, 66 %).

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11,07 (1H, d, $J=7,56$ Hz), 8,46 (1H, d, $J=7,56$ Hz), 8,04 (1H, d, $J=1,71$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J=8,05$, 1,71 Hz), 7,76 (1H, d, $J=8,05$ Hz), 7,39 (1H, s), 2,17 (3H, s), 1,62 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Eksempel 154 (4)

3-metyl-4-{4-okso-3-(trifluorometyl)-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (154d)

[0450] Forbindelse (154c) (2,9 g) ble tilsatt Dothem (21,0 ml), etterfulgt av omrøring ved 200 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til romtemperatur, utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med heksan, og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (154d) (2,20 mg, 97 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,32 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,29, 1,46 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,29 Hz), 6,78 (1H, brs), 2,15 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 319 [M+H]⁺.

Eksempel 154 (5)

4-{4-kloro-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzonitril (154e)

[0451] Forbindelse (154d) (2,20 g) ble løst opp i kloroform (14 ml) og tionylklorid (1,00 ml) og DMF (0,148 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen etterfulgt av reflux i 3 t. Reaksjonsløsningen ble tilsatt vann for distriburering. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet natriumbikarbonatvann. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. 2-propanol ble tilsatt resten, og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og deretter tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (154e) (1,60 g, 71 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, d, J=5,12 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,34 Hz), 7,95 (1H, dd, J=8,05, 1,34 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 2,18 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 337 [M+H]⁺.

Eksempel 154(6)

3-metyl-4-{4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (154)

[0452] Forbindelse (154e) (1,66 g), kopper(I)-oksid (0,070 g), 4,7-dimetoksy-1,10-fenantrolin (0,214 g), cesiumkarbonat (5,46 g), polyetylenglykol (Mn = 3400) (0,250 g) og 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid (1,20 g) ble suspendert i DMSO (15 ml) etterfulgt av omrøring ved 120 °C i 2 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat, og uoppløselige stoffer ble

filtrert med celitt. Filtratet ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå 3-metyl-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. TFA (5,0 ml) og svovelsyre (0,5 ml) ble tilsatt dette 3-metyl-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 døgn. Reaksjonsløsningen ble avkjølt i et isbad og ble nøytralisert med natriumhydroksid. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet etter vasking ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsemidlet ble destillert vekk. Etanol ble tilsatt resten og utfellingen ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (154) (0,881 g, avkastning, andre stadium: 38 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,57 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,87 (1H, brs), 8,81 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,69 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J=8,17, 1,46 Hz), 8,50 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,36 (1H, d, J=8,17 Hz), 8,28 (1H, brs), 4,59 (3H, s), 2,88 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Eksempel 155

3-etyl-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (155)

[0453]

Eksempel 155 (1)

3-etyl-4-hydrazinylbenzonitril (155a)

[0454] Ifølge eksempel 154(1) ble forbindelse (155a) (0,370 g, 28 %) fremstilt ved bruk av 3-etyl-4-fluorobenzonitril (1,22 g) i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril.

Eksempel 155(2)

4-{5-amino-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-etylbenzonitril (155b)

[0455] Ifølge eksempel 154 (2) ble forbindelse (155b) (0,220 g, 33 %) fremstilt ved bruk av (155a) (0,370 g) i stedet for forbindelse (154a).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,72 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,46 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,88 (1H, s), 3,72 (2H, s), 2,56 (2H, q, J=7,56 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,56 Hz); LRMS (ESI) m/z 281 [M+H]⁺.

Eksempel 155(3)**4-{5-((2,2-dimetyl-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-ylidene)metylamino)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-etylbenzonitril (155c)**

[0456] Ifølge eksempel 154 (2) ble forbindelse (155c) (0,286 g, 84 %) fremstilt ved bruk av (155b) (0,220 g) i stedet for forbindelse (154b).

Eksempel 15(4)**3-etyl-4-{4-okso-3-(trifluorometyl)-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (155d)**

[0457] Ifølge eksempel 154 (2) ble forbindelse (155d) (0,148 g, 68 %) fremstilt ved bruk av (155c) (0,286 g) i stedet for forbindelse (154c).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,36 (1H, brs), 7,74 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,05 Hz), 6,71 (1H, brs), 2,57 (2H, q, J=7,56 Hz), 1,12 (3H, t, J=7,56 Hz); LRMS (ESI) m/z 333 [M+H]⁺.

Eksempel 155 (5)**4-{4-kloro-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzonitril (155e)**

[0458] Ifølge eksempel 154(5) ble forbindelse (155e) (0,064 g, 41 %) fremstilt ved bruk av (155d) (0,148 g) i stedet for forbindelse (154d).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,78 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 2,56 (2H, q, J=7,56 Hz), 1,12 (3H, t, J=7,56 Hz); LRMS (ESI) m/z 351 [M+H]⁺.

Eksempel 155(6)**3-metyl-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (155)**

[0459] Ifølge eksempel 154(6) ble forbindelse (155) (0,008 g, 9 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (155e) (0,064 g) i stedet for forbindelse (154e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,56 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,90 (1H, brs), 8,81 (1H, s), 8,77 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,69 (1H, s), 8,65 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 8,51 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,34 (1H, d, J=8,05 Hz), 8,30 (1H, brs), 4,59 (3H, s), 3,15 (2H, q, J=7,44 Hz), 1,76 (3H, t, J=7,44 Hz); LRMS (ESI) m/z 481 [M+H]⁺.

Eksempel 156**4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-propylbenzamid (156)**

[0460]

Eksempel 156(1)**4-{5-amino-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-etylbenzonitril (156a)**

[0461] Ifølge eksempel 154(1) ble 4-hydrazinyl-3-propylbenzonitril fremstilt ved bruk av 4-fluoro-3-propylbenzonitril (1,00 g) i stedet for 4-fluoro-3-metylbenzonitril; og ifølge eksempel 154(2) ble forbindelse (156a) (0,340 g, avkastning, andre stadium: 19 %) fremstilt ved bruk av 4-hydrazinyl-3-propylbenzonitril i stedet for forbindelse (154a).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,70 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,46 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,88 (1H, s), 3,71 (2H, s), 2,51 (2H, t, J=7,81 Hz), 1,53 (2H, dt, J=7,32, 7,32, 7,81 Hz), 0,87 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 295 [M+H]⁺.

Eksempel 156(2)

4-{5-((2,2-dimetyl-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-ylidene)metylamino)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo-1-yl}-3-propylbenzonitril (156b)

[0462] Ifølge eksempel 154(3) ble forbindelse (156b) (0,482 g, 93 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (156a) (0,340 g) i stedet for forbindelse (154b).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,20 (1H, d, J=13,17 Hz), 8,38 (1H, d, J=13,17 Hz), 7,78 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,05 Hz), 6,63 (1H, s), 2,43 (2H, t, J=7,68 Hz), 1,53 (2H, dtt, J=7,32, 7,32, 7,68 Hz), 0,85 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 449 [M+H]⁺.

Eksempel 156(3)

4-{4-okso-3-(trifluorometyl)-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-propylbenzonitril (156c)

[0463] Ifølge eksempel 154(4) ble forbindelse (156c) (0,300 g, 81 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (156b) (0,482 g) i stedet for forbindelse (154c).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,40 (1H, brs), 7,73 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,67 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,05 Hz), 6,75 (1H, brs), 2,52 (2H, t, J=7,81 Hz), 1,49 (2H, dtt, J=7,32, 7,32, 7,81 Hz), 0,81 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 347 [M+H]⁺.

Eksempel 156(4)

4-{4-kloro-3-(trifluorometyl)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-propylbenzonitril (156d)

[0464] Ifølge eksempel 154(5) ble forbindelse (156d) (0,250 g, 79 %) fremstilt ved bruk av (156c) (0,300 g) i stedet for forbindelse (154d).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,76 (1H, d, J=1,83 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,05, 1,83 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 2,50 (2H, t, J=7,68 Hz), 1,50 (2H, dtt, J=7,32, 7,32, 7,68 Hz), 0,80 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 365 [M+H]⁺.

Eksempel 156(5)

3-metyl-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (156)

[0465] Ifølge eksempel 154(6) ble forbindelse (156) (0,097 g, 34 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (156d) (0,250 g) i stedet for forbindelse (154e).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,84 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,16 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 8,03 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J=8,05, 1,95 Hz), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,56 (1H, brs), 3,87 (3H, s), 2,41 (2H, t, J=7,68 Hz), 1,44 (2H, ttd, J=7,68, 7,32, 7,32 Hz), 0,71 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 495 [M+H]⁺.

Eksempel 157

2-amino-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (157)

[0466]

Eksempel 157(1)

2-amino-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (157a)

[0467] Ifølge eksempel 106(1) ble forbindelse (157a) (2,47 g, avkastning, andre stadium: 58 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (153a) (3,00 g) i stedet for forbindelse (6b).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,40 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,14 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,86 (1H, brs), 7,76 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,32 (1H, dd, J=8,78, 2,20 Hz), 7,20 (1H, brs), 6,98 (2H, s); LRMS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

Eksempel 157(2)

2-amino-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (157)

[0468] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (157) (46 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (157a) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,96 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,22 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, brs), 7,81 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 7,23 (1H, brs), 3,87 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

5

Eksempel 158

3-amino-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (158)

10

[0469]

Eksempel 158(1)

15

3-amino-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (158a)

20

[0470] Forbindelse (153a) (5,00 g), cesiumkarbonat (6,72 g) og 4-kloro-3-nitrobenzonitril (3,21 g) ble suspendert i acetonitril (50 ml), etterfulgt av omrøring ved 70 °C i 4 t. En mettet vandig ammoniumkloridløsning ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå 4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-nitrobenzonitril (7,19 g, 98 %). Det oppnådde 4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-nitrobenzonitril (7,19 g) ble suspendert i THF (50 ml), MeOH (50 ml), og vann (50 ml), og ammoniumklorid (7,2 g) og jernpulver (8,76 g) ble tilsatt den resulterende suspensjonen, etterfulgt av omrøring ved 80 °C i 2 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet etylacetat, og uoppløselige stoffer ble filtrert med celitt. Filtratløsningen ble destillert vekk og vann ble tilsatt resten. Uoppløselig materiale ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (158a) (6,44 g, 96 %).

25

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,26 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,08 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,23 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,80 (2H, s); LRMS (ESI) m/z 430 [M+H]⁺.

35

Eksempel 158(2)

3-amino-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (158b)

[0471] Forbindelse (158a) (0,100 g) ble løst opp i DMSO (1,2 ml). En hydrogenperoksidløsning (30 vekt-%) (0,053 ml) og en 4 mol-% vandig natriumhydroksidløsning (0,233 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (158b) (0,090 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,25 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,06 (1H, d, J=4,63 Hz), 7,94 (1H, brs), 7,38 (1H, s), 7,36 (1H, brs), 7,24 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,11 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,40 (2H, s); LRMS (ESI) m/z 448 [M+H]⁺.

Eksempel 158(3)

3-amino-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (158)

[0472] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (155) (0,040 g, 36 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) (0,090 g) i stedet for forbindelse (99a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,73 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,67 (1H, brs), 8,45 (2H, s), 8,33 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,09 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,86 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 6,13 (2H, s), 4,59 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺.

Eksempel 159

3-(dimetylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (159)

[0473] Forbindelse (158a) (0,100 g) og jodmetan (0,18 ml) ble løst opp i DMF (6,0 ml) og natriumhydrid (0,038 g, en 55 % dispergering i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen under iskjøling, etterfulgt av omrøring i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat etter vasking og løsemidlet ble deretter destillert vekk for å oppnå 3-(dimetylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-

yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Dette 3-(dimetylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet ble løst opp i DMSO (3,0 ml), og en hydrogenperoksidløsning (30 vekt-%) (0,060 ml) og en 4 mol-% vandig natriumhydroksidløsning (0,15 ml) ble tilsatt den resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå 3-(dimetylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid. Til slutt ble, ifølge eksempel 99(2) forbindelse (159) (0,025 g, avkastning, tredje stadium: 17 %) fremstilt ved bruk av 3-(dimetylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,83 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,14 (1H, brs), 8,08 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,63 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,52 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,45 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,87 (3H, s), 2,43 (6H, s); LRMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

Eksempel 160

2-(isopropylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (160)

[0474] Forbindelse (157a) (0,200 g) natriumtriacetoksyborohydrid (0,189 g) og isopropenylmetyleter (0,102 ml) ble løst opp i dikloretan (2,0 ml) og eddiksyre (0,50 ml), etterfulgt av omrøring ved 0 °C i 1 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og mettett natriumbikarbonatvann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettett saltløsning og ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk for å oppnå 4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropyl)benzamid, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (160) (avkastning, andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-2-(isopropyl)benzamid i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,94 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,07 Hz), 8,04 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,78, 1,95 Hz), 3,86 (3H, s), 3,68 (1H, dtt, J=7,07, 6,34, 6,34 Hz), 1,24 (6H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺

Eksempel 161**2-(etyl amino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (161)**

[0475] Ifølge eksempel 160 ble forbindelse (161) (avkastning, andre stadium: 27 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av acetaldehyddimetylacetal i stedet for isopropenylmetyler.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,94 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,33 (1H, t, J=5,00 Hz), 8,04 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,49 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,32 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 3,86 (3H, s), 3,21 (2H, dq, J=5,00, 7,20 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,20 Hz); LRMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

Eksempel 162**3-(etyl amino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (162)**

[0476]

Eksempel 162(1)**3-(etyl amino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (162a)**

[0477] Forbindelse (158a) (1,50 g) og jodetan (2,8 ml) ble løst opp i DMF (35 ml), og natriumhydrid (0,335 g, en 55 % dispergeringsløsning i parafinvæske) ble tilsatt den resulterende løsningen under iskjøling, etterfulgt av omrøring i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering under redusert trykk for å oppnå 3-(etyl amino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Dette 3-(etyl amino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet ble løst opp i DMSO (15 ml), og en hydrogenperoksidløsning (30 vekt-%) (0,563 ml) og en 4 mol-% vandig natriumhydroksidløsning (2,48 ml) ble tilsatt den

resulterende løsningen, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 min. Vann ble tilsatt reaksjonsløsningen og utfellingen ble samlet opp ved filtrering og ble tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelse (162a) (1,29 g, avkastning, andre stadium: 78 %) som et hvitt faststoff.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,24 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,06 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,03 (1H, brs), 7,41 (1H, brs), 7,28 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,41 (1H, t, J=5,61 Hz), 3,12 (2H, dq, J=5,61, 7,07 Hz), 1,05 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺.

10 **Eksempel 162(2)**

3-(etylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (162)

15 **[0478]** Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (162) (0,435 g, 32 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (162a) (1,29 g) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,52 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,77 (1H, brs), 8,75 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,45 (2H, s), 8,34 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,15 (1H, brs), 8,04 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,01 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,90 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 6,09 (1H, t, J=5,61 Hz), 4,60 (3H, s), 3,87 (2H, dq, J=5,61, 7,07 Hz), 1,79 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

20

Eksempel 163

25 **4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)benzamid (163)**

[0479]

30 **Eksempel 163(1)**

4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)-benzamid (163a)

35 **[0480]** Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (163a) (avkastning, andre stadium: 66 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (158b) i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av propionaldehyd i stedet for aceton.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,24 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,05 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,03 (1H, brs), 7,41 (1H, brs), 7,28 (1H, s), 7,24 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,44 (1H, t, J=5,37 Hz), 3,04 (2H, td, J=7,32, 5,37 Hz), 1,47 (2H, ttd, J=7,32, 7,32, 7,32 Hz), 0,83 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 490 [M+H]⁺.

5

Eksempel 163(2)

4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(propylamino)benzamid (163)

10

[0481] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (163) (40 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (163a) i stedet for forbindelse (99a).

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,23 (1H, d, J=1,46 Hz), 9,10 (2H, d, J=9,03 Hz), 8,83 (1H, d, J=1,22 Hz), 8,76 (1H, d, J=7,56 Hz), 8,70 (1H, d, J=9,03 Hz), 8,67 (1H, s), 8,44 (1H, s), 4,58 (5H, s), 3,83-3,74 (2H, m), 2,26-2,20 (2H, m), 1,58 (3H, q, J=6,67 Hz); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

Eksempel 164

20

3-(isopropylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (164)

[0482]

25

Eksempel 164(1)

4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(isopropylamino)benzamid (164a)

30

[0483] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (164a) (1,04 g, avkastning, andre stadium: 97 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) (1,00 g) i stedet for forbindelse (107a).

35

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,23 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,04 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,01 (1H, brs), 7,39 (1H, brs), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,07 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,73 (1H, ttd, J=6,10, 6,10, 8,05 Hz), 1,05 (6H, d, J=6,10 Hz); LRMS (ESI) m/z 490 [M+H]⁺.

Eksempel 164(2)**3-(isopropylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (164)**

5

[0484] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (164) (0,760 g, 71 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (164a) (1,04 g) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,05 (1H, brs), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,37 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,03 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,87 (3H, s), 3,08 (1H, ttd, J=6,34, 6,34, 8,05 Hz), 1,09 (6H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

10

Eksempel 165

15

3-(syklobutylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (165)

[0485]

20

Eksempel 165(1)**3-(syklobutylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (165a)**

25

[0486] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (165a) (1,02 g, avkastning, andre stadium: 71 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) (1,20 g) i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av syklobutanon (0,430 ml) i stedet for aceton.

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,24 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,06 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,01 (1H, brs), 7,41 (1H, brs), 7,22 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,15 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,63 (1H, d, J=6,83 Hz), 3,98 (1H, dtt, J=6,83, 6,38, 6,38 Hz), 2,31-2,24 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,68-1,61 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺.

35

Eksempel 165(2)

3-(syklobutylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (165)

[0487] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (165) (0,350 g, 39 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (165a) (0,870 g) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,03 (2H, s), 7,98 (1H, s), 7,73 (2H, s), 7,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, brs), 7,27 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,25 (1H, d, J=1,83 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,05, 1,83 Hz), 5,57 (1H, d, J=6,83 Hz), 4,00 (1H, ttd, J=7,07, 7,07, 6,83 Hz), 2,33-2,27 (2H, m), 1,82-1,76 (2H, m), 1,68-1,65 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 522 [M+H]⁺.

Eksempel 166

3-(syklopentylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (166)

[0488]

Eksempel 166(1)

3-(syklopentylamino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (166a)

[0489] Ifølge eksempel 120(1) ble forbindelse (166a) (1,15 g, avkastning, andre stadium: 78 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) (1,20 g) i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av syklopentanon (0,506 ml) i stedet for aceton.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,25 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,06 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,02 (1H, brs), 7,42 (1H, brs), 7,35 (1H, d, J=1,59 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,15 (1H, dd, J=8,05, 1,59 Hz), 5,22 (1H, d, J=7,07 Hz), 3,89 (1H, dtt, J=7,07, 6,22, 6,22 Hz), 1,94-1,86 (2H, m), 1,60-1,47 (4H, m), 1,41-1,35 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 516 [M+H]⁺.

Eksempel 166(2)

3-(syklopentylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (166)

[0490] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (166) (0,630 g, 65 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (166a) (0,900 g) i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, d, J=4,63 Hz), 8,04 (1H, brs), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 5,18 (1H, d, J=6,83 Hz), 3,87 (3H, s), 3,10-3,05 (1H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,60-1,49 (4H, m), 1,42-1,35 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺.

Eksempel 167

3-(2,2-difluoroetylamin)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (167)

[0491] Ifølge eksempel 120(1) ble 3-(2,2-difluoroetylamin)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril (avkastning, andre stadium: 95 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158a) i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av 2,2-difluoroacetaldehydetylhemiacetal i stedet for aceton; og ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (167) (8 %) fremstilt som et gult faststoff ved bruk av 3-(2,2-difluoroetylamin)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,79 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,08 (1H, brs), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,72 (2H, s), 7,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,46 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 5,70 (1H, t, J=6,34 Hz), 3,57 (1H, ddt, J=5,12, 4,63, 11,71 Hz), 3,08 (2H, dt, J=11,71, 6,24 Hz); LRMS (ESI) m/z 532 [M+H]⁺.

Eksempel 168

3-(2-metoksyetylamin)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (168)

[0492] Ifølge eksempel 120(1) ble 3-(2-metoksyetylamin)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) (0,20 g) i stedet for forbindelse (107a) og ved bruk av 1,1,2-trietoksyetan (0,1170 ml) i stedet for aceton; og ifølge eksempel 99(2)

ble forbindelse (168) (0,030 g, avkastning, tredje stadium: 12 %) fremstilt ved bruk av 3-(2-metoksyetyl-amino)-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (0,125 g) i stedet for forbindelse (99a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,81 (1H, dd, J=4,88, 0,73 Hz), 8,06 (1H, brs), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=4,88, 0,73 Hz), 7,44 (1H, brs), 7,37 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,05, 1,22 Hz), 5,45 (1H, t, J=5,37 Hz), 3,87 (3H, s), 3,42 (3H, t, J=5,73 Hz), 3,22 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

Eksempel 169

3-cyano-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (169)

[0493] Ifølge eksempel 124(1) ble 3-cyano-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin}benzamid (avkastning, tredje stadium: 6 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (153a) i stedet for forbindelse (100a). Ifølge eksempel 99 ble forbindelse (169) (avkastning, andre stadium: 16 %) fremstilt ved bruk av 3-cyano-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin}benzamid i stedet for forbindelse (99a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,96 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,62 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,45 (1H, dd, J=8,54, 1,95 Hz), 8,36 (1H, brs), 8,22 (1H, d, J=8,54 Hz), 8,13 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, brs), 7,82 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,73 (1H, s), 3,89 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

Eksempel 170

3-bromo-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (170)

[0494]

Eksempel 170(1)

3-bromo-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (170a)

[0495] Ifølge eksempel 153(2) ble forbindelse (170a) (1,53 g, avkastning, andre stadium: 55 %) fremstilt ved bruk av 3-bromo-4-fluorobenzonitril i stedet for 3-kloro-4-fluorobenzonitril. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,32 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,28 (1H, br s), 8,22 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,14 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,74 (1H, brs); LRMS (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

Eksempel 170(2)

3-bromo-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (170)

[0496] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (170) (0,860 g, 54 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (170a) (1,53 g) i stedet for forbindelse (99a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,86 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,30 (1H, brs), 8,12 (1H, dd, J=8,29, 1,95 Hz), 8,11 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, brs), 7,72 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 3,87 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 531 [M+H]⁺.

Eksempel 171

3-fluoro-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (171)

[0497]

Eksempel 171(1)

3-fluoro-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (171a)

[0498] Ifølge eksempel 153(2) ble forbindelse (171a) (0,747 g, avkastning, andre stadium: 55 %) fremstilt ved bruk av 3,4-difluorobenzonitril i stedet for 3-kloro-4-fluorobenzonitril.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,35 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,25 (1H, brs), 8,16 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,01 (1H, dd, J=10,86, 1,46 Hz), 7,95 (1H, td, J=8,29, 1,46 Hz), 7,93 (1H, td, J=8,29, 6,83 Hz), 7,73 (1H, s); LRMS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺.

Eksempel 171(2)**3-fluoro-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (171)**

5

[0499] Ifølge eksempel 99(2) ble forbindelse (171) (0,430 g, 73 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (171a) (0,650 g) i stedet for forbindelse (99a). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,62 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,98 (1H, brs), 8,82 (1H, s), 8,76 (1H, dd, J=10,98, 1,46 Hz), 8,72-8,66 (3H, m), 8,51 (1H, d, J=0,73 Hz), 8,47 (1H, brs), 8,44 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=4,88 Hz), 4,59 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 471 [M+H]⁺.

10

Eksempel 172**6-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}bifenyl-3-karboksamid (172)**

15

[0500] Forbindelse (153) (0,030 g), fenylboronsyre (0,014 g), palladiumacetat (0,001 g), trisykloheksylfosfin (0,004 g) og kaliumfosfat (0,050 g) ble løst opp i toluen (0,5 ml) og vann (0,025 ml), etterfulgt av omrøring ved bruk av mikrobølger ved 130 °C i 10 min. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå forbindelse (172) (0,002 g, 6 %) som et hvitt faststoff.

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,70 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,28 (1H, brs), 8,16 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 8,00 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,71 (2H, s), 7,64 (1H, brs), 7,56 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 7,22-7,19 (3H, m), 7,04-7,01 (2H, m), 3,86 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 529 [M+H]⁺.

25

30

Eksempel 173**3-(syklopropyl)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (173)**

35

[0501] Ifølge eksempel 172 ble forbindelse (173) (7 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av sykloheksylboronsyre i stedet for fenylboronsyre.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,83 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,17 (1H, brs), 8,08 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J=8,29, 1,95 Hz), 7,77 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,64 (1H, d, J=1,95 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,54 (1H, brs), 3,87 (3H, s), 1,52-1,48 (1H, m), 0,75-0,71 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

5

Eksempel 174

4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(prop-1-en-2-yl)benzamid (174)

10

[0502] Ifølge eksempel 172 ble forbindelse (174) (7 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av propenylboronsyre og X-fos i stedet for henholdsvis fenylboronsyre og trisykloheksylfosfin.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,83 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,22 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J=8,29, 1,95 Hz), 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,71 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,60 (1H, brs), 4,87 (1H, s), 4,55 (1H, s), 3,86 (3H, s), 1,80 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

Eksempel 175

20

3-metyl-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (175)

25

[0503] Ifølge eksempel 154(6) ble forbindelse (175) (avkastning, andre stadium: 5 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazoldihydrokorid i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, s), 8,91 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,50 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,35 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,22 (1H, dt, J=8,05, 1,89 Hz), 8,16 (1H, brs), 8,04 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J=8,29, 1,89 Hz), 7,76 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,57 (1H, brs), 7,48 (1H, dd, J=8,05, 4,88 Hz), 2,18 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

Eksempel 176

35

2-amino-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (176)

[0504] Forbindelse (157a) (0,080 g) ble løst opp i DMSO (1,2 ml) og kaliumkarbonat (0,160 g), kopper(II)-oksid (nanopulver) (0,009 g) og 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid (0,053 g) ble tilsatt den resulterende blandingen, etterfulgt av omrøring ved 120 °C i 4 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat, og uoppløselige stoffer ble filtrert med celitt. Løsemidlet ble destillert vekk, og resten ble rensert på nøytral silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol) for å oppnå forbindelse (176) (0,031 g, 30 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,07 (1H, dd, J=1,95, 0,98 Hz), 8,99 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,48 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,30 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,88 (1H, brs), 7,79 (1H, d, J=8,78 Hz), 7,75 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,45 (1H, dd, J=8,05, 4,88 Hz), 7,38 (1H, dd, J=8,78, 2,20 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,00 (2H, s); LRMS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

Eksempel 177

3-amino-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (177)

[0505] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (177) (45 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) i stedet for forbindelse (157a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1H, s), 8,85 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,49 (1H, d, J=4,39 Hz), 8,26 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=7,81 Hz), 8,17 (1H, s), 7,95 (1H, brs), 7,69 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,81, 4,88 Hz), 7,40 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,37 (1H, brs), 7,30 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,05, 1,22 Hz), 5,42 (2H, s); LRMS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

Eksempel 178

2-(etylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (178)

[0506] Ifølge eksempel 161 ble forbindelse (178) (avkastning, andre stadium: 30 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,07 (1H, d, J=1,95 Hz), 9,01 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,88, 1,95 Hz), 8,35 (1H, t, J=4,88 Hz), 8,31 (1H, s), 8,23 (1H, s),

8,21 (1H, d, J=7,56 Hz), 8,20 (1H, dt, J=8,05, 1,95 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,77 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,45 (1H, dd, J=8,05, 4,88 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,29, 2,07 Hz), 3,23 (2H, dq, J=4,88, 7,07 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

5

Eksempel 179

2-(isopropylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (179)

10

[0507] Ifølge eksempel 160 ble forbindelse (179) (avkastning, andre stadium: 14 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av 4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,07 (1H, d, J=1,95 Hz), 8,99 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,88, 1,95 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,32 Hz), 8,30 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,20 (1H, dt, J=8,05, 1,95 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,54 Hz), 7,75 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,20 Hz), 7,45 (1H, dd, J=8,05, 4,88 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,54, 2,20 Hz), 3,69 (1H, dtt, J=7,32, 6,34, 6,34 Hz), 1,24 (6H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

15

20

Eksempel 180

3-(etylamin)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (180)

25

[0508] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (180) (36 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (162a) i stedet for forbindelse (157a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,84 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, dd, J=4,88, 1,46 Hz), 8,27 (1H, s), 8,22 (1H, dt, J=8,05, 1,95 Hz), 8,19 (1H, s), 8,05 (1H, brs), 7,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,05, 4,88 Hz), 7,44 (1H, brs), 7,32 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,38 (1H, t, J=5,49 Hz), 3,15 (2H, dq, J=5,49, 7,07 Hz), 1,07 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 493 [M+H]⁺.

30

35

Eksempel 181

3-(isopropylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (181)

[0509] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (181) (28 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (164a) i stedet for forbindelse (157a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1H, d, J=1,46 Hz), 8,85 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, dd, J=4,88, 1,46 Hz), 8,28 (1H, s), 8,21 (1H, dt, J=7,81, 1,46 Hz), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, brs), 7,70 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,81, 4,88 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,04 (1H, d, J=8,05 Hz), 3,78 (1H, ttd, J=6,34, 6,34, 8,05 Hz), 1,09 (7H, d, J=6,34 Hz); LRMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Eksempel 182

3-(syklobutylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (182)

[0510] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (182) (49 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (165a) i stedet for forbindelse (157a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, s), 8,85 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,27 (1H, s), 8,22 (1H, dt, J=7,81, 1,71 Hz), 8,19 (1H, s), 8,03 (1H, brs), 7,70 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,81, 4,88 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,28 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,26 (1H, d, J=1,46 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,05, 1,46 Hz), 5,59 (1H, d, J=6,59 Hz), 4,01 (1H, ttd, J=7,32, 7,32, 6,59 Hz), 2,33-2,27 (2H, m), 1,85-1,76 (2H, m), 1,70-1,64 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 519 [M+H]⁺.

Eksempel 183

3-(syklopentylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (183)

[0511] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (183) (50 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (168a) i stedet for forbindelse (157a).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,85 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,49 (1H, dd, J=4,63, 1,71 Hz), 8,27 (1H, s), 8,22 (1H, dt, J=7,81, 1,95 Hz), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, brs), 7,70 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,81, 4,63 Hz), 7,43 (1H, brs), 7,39 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,05,

1,71 Hz), 5,19 (1H, d, J=6,83 Hz), 3,92 (1H, ttd, J=6,34, 6,34, 6,83 Hz), 1,95-1,89 (2H, m), 1,60-1,50 (4H, m), 1,43-1,35 (2H, m); LRMS (ESI) m/z 533 [M+H]⁺.

Eksempel 184

5

3-amino-4-{4-(4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (184)

10 **[0512]** Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (184) (36 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) i stedet for forbindelse (157a) og ved bruk av 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, dd, J=4,76, 0,73 Hz), 8,02 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,94 (1H, brs), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=4,76, 0,73 Hz), 7,39 (1H, d, J=1,22 Hz), 7,36 (1H, brs), 7,29 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,05, 1,22 Hz), 5,40 (2H, s), 4,16 (2H, q, J=7,16 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,16 Hz); LRMS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺.

Eksempel 185

20

4-{4-(4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-(etylamino)benzamid (185)

25 **[0513]** Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (185) (35 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (162a) i stedet for forbindelse (157a) og ved bruk av 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,79 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,05 (1H, brs), 8,02 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, brs), 7,32 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,36 (1H, t, J=5,85 Hz), 4,16 (2H, q, J=7,24 Hz), 3,15 (2H, dq, J=7,07, 5,85 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,24 Hz), 1,07 (3H, t, J=7,07 Hz); LRMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

Eksempel 186

35

3-amino-4-{4-(4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (186)

[0514] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (186) (35 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (158b) i stedet for forbindelse (157a) og ved bruk av 4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,94 (1H, brs), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=4,88, 0,98 Hz), 7,39 (1H, s), 7,36 (1H, brs), 7,29 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,05 Hz), 5,40 (2H, s), 4,53 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 1,45 (3H, d, J=6,59 Hz), 1,44 (3H, d, J=6,59 Hz); LRMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

Eksempel 187

3-(etylamino)-4-{4-(4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (187)

[0515] Ifølge eksempel 176 ble forbindelse (187) (40 %) fremstilt ved bruk av forbindelse (162a) i stedet for forbindelse (157a) og ved bruk av 4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for 4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,79 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,05 (1H, brs), 8,04 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=4,88 Hz), 7,42 (1H, brs), 7,32 (1H, d, J=1,71 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,05 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,05, 1,71 Hz), 5,36 (1H, t, J=5,61 Hz), 4,53 (1H, tt, J=6,59, 6,59 Hz), 3,07 (2H, dq, J=5,61, 7,31 Hz), 1,45 (6H, d, J=6,59 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,32 Hz); LRMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

Eksempel 188

3-kloro-4-{4-(4-(1-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (188)

[0516] Forbindelse (153a) (0,200 g), cesiumkarbonat (0,880 g) og 3-kloro-4-fluorbenzonitril (0,154 g) ble suspendert i DMSO (50 ml), etterfulgt av omrøring ved 60 °C i 24 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat etter vasking og løsemidlet ble deretter destillert vekk for å oppnå 3-kloro-4-{4-jod-3-(trifluorometyl)-1H-

pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitril, som ble anvendt i den etterfølgende reaksjonen uten rensing. Dette 3-kloro-4-{4-kloro-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzonitrilet, 4-(1-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid (0,129 g), kaliumkarbonat (0,263 g) og kopper(II)-

5 oksid (nanopulver) (0,020 g) ble suspendert i DMF (2,5 ml), etterfulgt av omrøring ved 120 °C i 24 t. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat, og uoppløselige stoffer ble filtrert med celitt. Løsemidlet ble destillert vekk, og resten ble rensset på nøytral silikagelkolonnekromatografi (klorofom/metanol) for å oppnå forbindelse (188) (0,012 g, 3 %).

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,86 (1H, d, J=4,88 Hz), 8,30 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J=1,71 Hz), 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J=8,29, 1,71 Hz), 7,98 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=8,29 Hz), 7,80 (1H, s), 7,76 (1H, brs), 7,74 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=4,88 Hz), 4,93 (1H, t, J=5,37 Hz), 4,17 (2H, t, J=5,49 Hz), 3,75 (2H, q, J=5,53 Hz); LRMS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

15 Eksempel 189

4-{4-(4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-klorbenzamid (189)

20 **[0517]** Ifølge eksempel 107(2) ble forbindelse (189) (avkastning, andre stadium: 15 %) fremstilt som et hvitt faststoff ved bruk av forbindelse (99a) og 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid i stedet for henholdsvis forbindelse (107a) og 4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazolhydroklorid.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,66 (1H, d, J=4,95 Hz), 8,26 (1H, brs), 8,23 (1H, d, J=1,15 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,81 Hz), 8,12 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=8,24, 1,81 Hz), 7,93 (1H, d, J=1,15 Hz), 7,81 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,24 Hz), 7,70 (1H, brs), 7,42 (1H, d, J=4,78 Hz), 7,38-7,29 (5H, m), 5,37 (2H, s), 3,24 (1H, tt, J=6,76, 6,76 Hz), 1,12 (6H, d, J=6,76 Hz).

30 **Testeksempel 1: Måling av HSP90-bindingsaktivitet**

[0518] Først ble en løsning av rensset HSP90 fremstilt som følger: Et plasmid, pET-HSP90N, som uttrykker et HSP90 N-terminalprotein med en His-tagg ved

35 N-terminalen ble konstruert ved innsetting av en human HSP90-alfagenregion (NCBI, referansesekvensregister nr. NM_005348), som koder for aminosyrer tilsvarende med fra den 2. til den 236. aminosyren av humant HSP90-

alfaprotein (NCBI, referansesekvensregister nr. NP_005339, full-lengde: 732 aminosyrer), i pET-19b (Novagen Inc.). pET-HSP90N ble introdusert i *Escherichia coli*-celler (BL21 (DE3), Stratagene Inc.), og deretter ble *Escherichia coli*-celler dyrket i nærvær av 0,5 mM isopropyl-beta-D-tiogalaktopyranosid (Sigma-Aldrich Corp.) ved 37 °C i 4 t. *Escherichia coli*-celler ble samlet opp, suspendert i en lysis-buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 200 mM NaCl) og ultralydbehandlet. Den ultralydbehandlede celledøsningen ble sentrifugert (40 000 x g, 20 min) for å oppnå supernatant som et ubearbeidet ekstrakt. Ekstraktet ble fraksjonert på Ni Sepharose High Performance (GE Healthcare Japan Corporation)-kromatografi og HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (GE Healthcare Japan Corporation), og fraksjonen i hvilken HSP90-proteinet var konsentrert ble justert til en 50 mM Tris-HCl (pH 7,5)/20 % glyserolløsning som en rensed HSP90-løsning. Den rensede HSP90-løsningen ble delt opp og lagret ved -80 °C inntil anvendelse.

[0519] HSP90-bindingsaktiviteten ble målt på et AlphaScreen-konkurransesassaysystem. Den rensede HSP90-løsningen ble fortynnet med en bindingsbuffer (50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM NaCl, 0,1 % Triton-X100, 1 mM DTT, 0,1 % BSA) og tilsatt en 384-brønnplate (nr. 3673, Corning Incorporated) inneholdende testsubstanser. Etter reaksjon ved romtemperatur i 2 t, ble det tilsatt biotin-merket geldanamycin til hver reaksjonsløsning i en mengde på 40 nM, etterfulgt av reaksjon videre i 1 t. Deteksjonsblanding (20 mM HEPES-KOH (pH 7,5), 0,5 % BSA, 0,04 mg/ml nikkelchelaterter perler, 0,04 mg/ml Streptavidin-chelaterter donorperler) (nr. 6760619C, Perkin Elmer, Inc.) ble tilsatt hver brønn i samme mengde som den for reaksjonsløsningen. Etter reaksjon på et mørkt sted ved romtemperatur i 1 t, ble fluorescenceintensiteten i hver brønn målt med en multimerkingsplateleser, EnVision (Perkin Elmer, Inc.). Inhiberingsraten (%) av biotin-merket geldanamycinbinding ved en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble fastslått ved den følgende ligningen ved bruk av fluoriseringssignalet for en testsubstansfri gruppe (kontroll) som kontroll. Hver forbindelse ble tilsatt dertil, og konsentrasjonen ($IC_{50}(\mu M)$) av en forbindelse for inhibering av biotin-

merket geldanamycin til 50 % av den for kontrollen ble fastsatt som en relativ indeks for HSP90-binding.

$$\text{Inhiberingsraten (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

5

T: signal i en brønn hvor det var tilsatt testsubstans

C: signal i en brønn som ikke hadde tilsatt noen testsubstans

10

[0520] Resultatene var at forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen viste høyst tilfredsstillende HSP90-bindingsaktiviteter, mens ingen av de sammenlignende forbindelsene viste HSP90-bindingaktivitet (tabell 1).

Testeksempel 2: Måling av cellevekstinhibering

15

[0521] Cellevekst ble målt med krystallfiolettmerkingsmetoden. SK-BR-3-celler (HTB-30) anskaffet fra amerikansk type kultursamling ble sådd i en 96-brønnplate (nr. 353075, BD Biosciences) ved en konsentrasjon på 5000 celler/brønn. Cellene ble dyrket i en 5 % CO₂-inkubator ved 37 °C i 24 t, og deretter ble testsubstansene tilsatt platen, etterfulgt av herding i ytterligere 72 t. En 25 % glutaraldehydløsning (nr. 17025-25, Nacalai Tesque Inc.) ble tilsatt hver brønn i en mengde på 20 µl til 200 µl av dyrkingsmediet, og platen fikk stå ved romtemperatur i 20 min. for fiksering av cellene. Platen ble vasket med vann og tørket, og deretter ble 100 µl av en løsning på 0,05 % krystallfiolett (nr. 038-17792, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) i 20 % metanol tilsatt hver brønn. Platen fikk stå ved romtemperatur i 20 min. for merking av cellene. Platen ble vasket med vann og tørket, og 100 µl av en løsningsblanding på 0,05 M NaH₂PO₄ og etanol (blanding i like mengder) ble tilsatt hver brønn. Absorbering ved 540 nm ble målt med en mikroplateleser (MTP-450, Corona Electric Co., Ltd.) som en indeks for antallet celler i hver brønn. Inhiberingsraten (%) av cellevekst av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble fastslått ved den følgende ligningen ved bruk av absorbering av en testsubstansfri gruppe (kontroll) som kontroll. Hver

20

25

30

forbindelse ble tilsatt dertil og konsentrasjonen (IC_{50} (μM)) av en forbindelse for inhibering av antallet celler til 50 % av det for kontrollen ble fastsatt.

$$\text{Inhiberingsraten (\%)} = (C - T) / C \times 100$$

5

T: absorbering i en brønn hvor det var tilsatt testsubstans

C: absorbering i en brønn som ikke hadde tilsatt noen testsubstans

10

[0522] Resultatene var at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inhiberte veksten av brystkreft SK-BR-3-celler, mens ingen av de sammenlignende forbindelsene inhiberte veksten av SK-BR-3-celler (tabell 1 og 2).

[Tabell 1]

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (µM)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (µM)
1	0,12	0,02	62	0,61	0,21
2	0,13	0,03	63	0,47	0,17
3	0,17	0,02	64	0,42	0,59
4	1,60	0,82	67	0,36	0,51
5	0,16	0,11	70	0,23	0,08
6	0,15	0,03	71	0,25	0,10
7	0,34	0,23	72	0,26	0,11
11	0,55	0,16	73	0,59	0,36
13	0,43	0,15	74	0,34	0,27
14	0,69	0,18	75	0,31	0,24
18	3,01	0,59	76	0,19	0,04
19	1,19	0,47	77	0,18	0,01

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μM)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μM)
20	3,05	0,67	78	0,36	0,65
22	0,18	0,16	79	0,25	0,02
23	0,49	0,19	80	0,47	0,29
24	0,23	0,03	81	1,03	0,63
25	1,27	0,07	82	0,83	0,23
27	0,24	0,13	83	0,40	0,11
28	0,40	0,28	84	0,10	0,02
29	0,32	0,24	85	0,10	0,03
31	0,33	0,10	86	0,24	0,27
33	1,14	0,07	87	0,14	0,03
34	0,57	0,05	88	0,68	0,23
35	1,50	0,28	89	0,07	0,01
36	1,88	3,21	90	0,23	0,04

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)
37	0,25	0,10	91	0,43	0,07
38	0,51	0,67	92	0,13	0,07
40	0,27	0,09	93	0,32	0,07
41	0,12	0,03	94	0,47	0,20
42	0,19	0,03	95	0,06	0,02
43	0,10	0,01	96	0,06	0,06
44	0,13	0,01	97	0,24	0,07
45	0,09	0,01	98	0,07	0,01
46	0,15	0,02	99	0,52	0,69
53	0,35	0,20	100	0,15	0,30
55	2,81	0,92	101	0,22	0,29
58	0,46	0,21	102	0,21	0,17
60	1,37	1,53	103	0,12	0,17

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevektstিনিহিং IC ₅₀ (µM)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevektstিনিহিং IC ₅₀ (µM)
61	0,60	0,36	104	0,12	0,20

[Tabell 2]

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevektstিনিহিং IC ₅₀ (µM)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevektstিনিহিং IC ₅₀ (µM)
105	0,14	0,25	149	0,39	0,69
106	0,34	0,65	150	0,93	1,33
107	0,20	0,90	151	0,66	1,54
109	0,18	0,08	152	1,01	1,28
110	0,31	0,49	153	0,13	0,24
111	0,19	0,08	154	0,14	0,12
112	0,25	0,04	155	0,11	0,04
113	0,26	0,07	156	0,07	0,04
114	0,49	0,18	157	0,13	0,19

Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (µM)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (µM)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (µM)
115	0,16	0,24	158	0,10	0,20
118	0,21	0,55	159	0,21	0,29
120	0,20	0,14	160	0,16	0,02
121	0,18	0,16	161	0,17	0,06
122	0,18	0,13	162	0,11	0,09
123	0,19	0,12	163	0,10	0,06
124	0,35	0,59	164	0,11	0,07
126	0,23	1,13	165	0,12	0,07
127	0,23	1,56	166	0,14	0,11
128	0,09	0,15	167	0,10	0,08
129	0,29	1,13	168	0,07	0,06
130	0,69	1,89	169	0,23	0,27
131	0,70	0,92	170	0,21	0,37

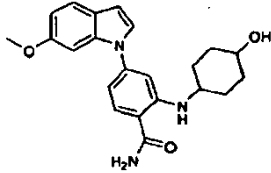
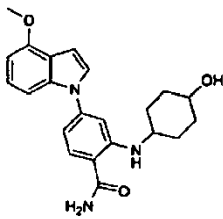
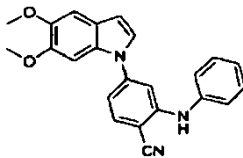
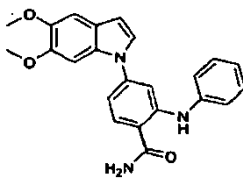
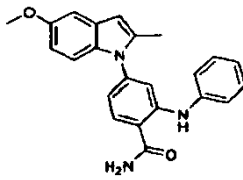
Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)
132	0,12	0,10	171	0,10	0,13
133	0,16	0,15	172	1,07	0,87
134	0,20	0,11	173	0,12	0,08
135	0,40	0,69	174	0,32	0,38
136	0,13	0,27	175	0,37	0,29
137	0,28	0,43	176	0,42	0,41
138	0,19	0,53	177	0,27	0,39
139	0,57	0,28	178	0,53	0,08
140	0,76	0,19	179	0,38	0,07
141	0,41	0,14	180	0,19	0,14
142	0,12	0,22	181	0,14	0,12
143	0,17	0,03	182	0,20	0,13
144	0,42	0,11	183	0,33	0,15

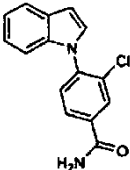
Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)	Eksempel	HSP-bindingsaktivitet IC ₅₀ (μ M)	Cellevekstinhibering IC ₅₀ (μ M)
145	0,63	1,50	184	0,23	0,41
146	0,77	0,21	185	0,19	0,21
147	0,81	0,36	186	0,80	1,93
148	0,40	0,24	187	0,62	0,71
Sammenlignende eksempel 1	>100	>10	Sammenlignende eksempel 4	>10	>10
Sammenlignende	>100	>10	Sammenlignende	>100	>10
Eksempel 2			Eksempel 5		
Sammenlignende eksempel 3	>10	>10	Sammenlignende eksempel 6	>100	>10

5 [0523] Sammenlignende tester av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble utført ved testing av bindingen av forbindelsene til HSP90 ifølge forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og testing av effektene for inhibering av vekst av SKBR-kreftcellelinje av forbindelsene, ved bruk av forbindelsene beskrevet i eksemplene i patentdokument 2 som sammenlignende forbindelser. De sammenlignende forbindelsene viste praktisk talt ingen inhiberingsaktivitet i begge testene selv ved høye konsentrasjoner. Merk at de sammenlignende forbindelsene ble syntetisert ifølge fremgangsmåter beskrevet i patentdokument 2 (tabell 3).

10

[Tabell 3]

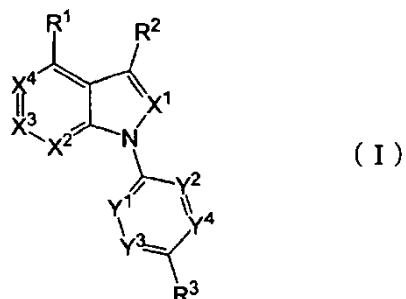
Forbindelse	Struktur
Sammenlignende eksempel 1	
Sammenlignende eksempel 2	
Sammenlignende eksempel 3	
Sammenlignende eksempel 4	
Sammenlignende eksempel 5	

Forbindelse	Struktur
Sammenlignende eksempel 6	 <chem>ClC(=O)c1ccc(cc1)n2ccccc2</chem>

PATENTKRAV

1. Forbindelse representert av den følgende generelle formelen (I) eller et salt derav:

5



hvor

X^1 representerer CH eller N;

10 én av X^2 , X^3 og X^4 representerer N og de andre representerer CH;

én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 representerer C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N;

R^1 representerer en eventuelt substituert monosyklisk 5- til 6-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller en eventuelt substituert bisyklisk 9- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O;

R^2 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en eventuelt substituert alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer;

20 R^3 representerer en cyanogruppe eller $-CO-R^5$;

R^4 (er) er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, en alkosygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ eller $-CO-R^9$;

25 R^5 representerer en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe;

R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en

30

eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner eventuelt en mettet heterosyklisk gruppe sammen med nitrogenatomet som de er bundet til;
 R^8 representerer en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og
 R^9 representerer et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe;

hvor de eventuelle substituentene av grupper av R^1 og R^4 velges fra

- et halogenatom,
- en hydroksylgruppe,
- en cyanogruppe,
- en nitrogruppe,
- en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer,
- en lineær eller forgrenet halogenalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer hvori ett eller alle hydrogenatomene av en alkylgruppe substitueres av et halogenatom,
- en sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer,
- en sykloalkyl-alkylgruppe som er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer,
- en aralkylgruppe som er lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av en aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer,
- en hydroksyalkylgruppe som er en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som har en hydroksygruppe,
- en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer,
- en alkynylgruppe med 2 til 6 karbonatomer,
- en lineær eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer,
- en lineær eller forgrenet halogenalkoksygruppe med 2 til 6 karbonatomer,
- en alkoksy-alkylgruppe som er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av en lineær eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer,
- en sykloalkoksygruppe med 3 til 6 karbonatomer,
- en sykloalkyl-alkoksygruppe som er en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer,
- en aralkyloksygruppe som er en oksygruppe med en aralkylgruppe som definert ovenfor,
- en aralkyloksy-alkylgruppe som er en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som har en aralkyloksygruppe som definert ovenfor,

- en C₁-C₆-alkyltiogruppe,
 en sykloalkyl-alkyltiogruppe som er en alkyltiogruppe med 1 til 6 karbonatomer
 som substitueres av sykloalkyl med 3 til 7 karbonatomer,
 en aminogruppe,
- 5 en mono- eller di-C₁-C₆-alkylaminogruppe,
 en sykloalkyl-alkylaminogruppe som er en alkylaminogruppe som substitueres av
 en sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer,
 en lineær eller forgrenet acylgruppe med 1 til 6 karbonatomer,
 en lineær eller forgrenet acyloksygruppe med 1 til 6 karbonatomer,
- 10 - en oksogruppe,
 en karboksylgruppe,
 en alkoksykarbonylgruppe som er en karbonylgruppe substituert av en
 alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer,
 en aralkyloksykarbonylgruppe som er en karbonylgruppe substituert av en
- 15 aralkyloksygruppe, som definert ovenfor, en karbamoylgruppe,
 en mettet eller umettet heterosyklisk gruppe som er en monosyklisk eller
 bisyklisk mettet eller 5- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 av
 et hvilket som helst heteroatom av N, S og O,
 en aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer, og
- 20 en mettet heterosyklisk oksygruppe hvor den mettede heterosykliske gruppen er
 en monosyklisk 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe med ett eller to av et
 hvilket som helst heteroatom av N, S og O.
 med det forbeholdet at den mettede eller umettede heterosykliske gruppen og
 den aromatiske hydrokarbongruppen som en substituent for gruppen ¹ eventuelt
- 25 substitueres.
2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et salt derav, hvori R² er en alkylgruppe med
 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har et halogenatom, eller en alkenylgruppe
 med 2 til 6 karbonatomer.
- 30 3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2 eller et salt
 derav, hvori R³ er -CO-R⁵ og R⁵ er en aminogruppe eller en mono- eller di-(C1-
 C6 alkyl)aminogruppe.
- 35 4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller et salt derav
 X² er N og X³ og X⁴ er CH.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et salt derav, hvori R^1 er en hvilken som helst eventuelt substituert 1H-imidazol-1-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyrazol-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert tiofen-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert furan-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-3-yl-gruppe, en eventuelt substituert pyridin-4-yl-gruppe, en eventuelt substituert indol-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl-gruppe, en eventuelt substituert benzofuran-2-yl-gruppe, en eventuelt substituert quinolin-3-yl-gruppe og en eventuelt substituert 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl-gruppe.
6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et salt derav, hvori Y^1 og Y^3 er CH, én eller to av Y^2 og Y^4 er C- R^4 , og den andre er CH; og R^4 er et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som eventuelt har en mono- eller di-(C1-C6 alkyl)amino-gruppe eller en monosyklisk 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe med ett eller to av et hvilket som helst heteroatom N, S og O, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, $-N(R^6)(R^7)$, $-SR^8$ eller $-CO-R^9$.
7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et salt derav, hvor R^6 er et hydrogenatom eller en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, og R^7 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe med 7 til 12 karbonatomer, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer, en monosyklisk eller bisyklisk eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller en monosyklisk- eller bisyklisk eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller R^6 og R^7 eventuelt danner en 5- til 7-leddet mettet heterosyklisk gruppe, sammen med nitrogenomet de er bundet til; R^8 er en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 14 karbonatomer; og R^9 er et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eller mono- eller di-(C1-C6 alkyl)amino-gruppe.
8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller et salt derav, hvori forbindelsen ifølge formel (I) eller et salt derav velges fra gruppen bestående av:
 2-((4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl})benzamid;

2-((4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid;

4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid;

5 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;

3-((etylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;

10 2-((etylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;

3-((isopropylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid; og
et salt derav.

15 9. Farmasøytisk produkt inneholdende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller et salt derav.

10. Det farmasøytiske produktet ifølge krav 9, hvori det farmasøytiske produktet er et anti-kreftmiddel.

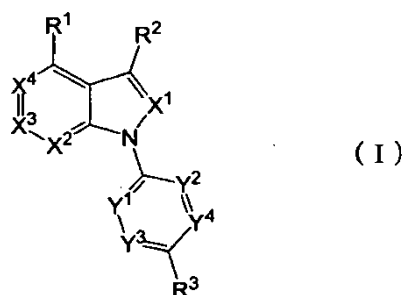
20

11. Farmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller et salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.

25 12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller et salt derav, for anvendelse i behandlingen av kreft.

13. En forbindelse for anvendelse i terapi, hvor forbindelsene representeres av den følgende generelle formelen (I) eller et salt derav:

30



hvor X^1 representerer CH eller N;

én av X^2 , X^3 og X^4 representerer N og de andre representerer CH;

én eller to av Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 representerer C- R^4 , og de andre er de samme eller forskjellige og representerer CH eller N;

5 R^1 representerer en eventuelt substituert monosyklisk 5- til 6-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O, eller en eventuelt substituert bisyklisk 9- til 10-leddet umettet heterosyklisk gruppe med 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, S og O;

10 R^2 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en eventuelt substituert alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer;

R^3 representerer en cyanogruppe eller -CO- R^5 ;

15 R^4 (er) er den(de) samme eller forskjellig(e) og representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer, en aromatisk hydrokarbongruppe, -N(R^6) (R^7), -S- R^8 eller -CO- R^9 ;

R^5 representerer en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe;

20 R^6 og R^7 er de samme eller forskjellige og representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en halogenalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en eventuelt substituert aralkylgruppe, en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe, en eventuelt substituert mettet heterosyklisk gruppe eller en eventuelt substituert umettet heterosyklisk gruppe, eller R^6 og R^7 danner eventuelt en mettet heterosyklisk gruppe sammen med nitrogenatomet som de er bundet til;

R^8 representerer en eventuelt substituert sykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, eller en eventuelt substituert aromatisk hydrokarbongruppe; og

30 R^9 representerer et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en aminogruppe eventuelt med en hydroksylgruppe, eller en eventuelt substituert mono- eller di-alkylaminogruppe.

35 14. Forbindelsen for anvendelse i terapi ifølge krav 13 eller et salt derav, hvori forbindelsen ifølge formel (I) eller et salt derav velges fra gruppen bestående av:
2-((4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl})benzamid;

- 2-((4-hydroksysykloheksylamino)-4-{3-metyl-4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}benzamid;
 4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}-3-metylbenzamid;
 5 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;
 3-((etylamino)-4-{4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;
 10 2-((etylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid;
 3-((isopropylamino)-4-{4-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluorometyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid; og
 et salt derav.
- 15 15. Forbindelsen representert av den generelle formelen (I) som definert i krav 13 eller et salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.