



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2473510 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.08
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.23
(86)	Europeisk søknadsnr	10757878.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.09.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.07.11
(30)	Prioritet	2009.09.03, US, 239501 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA
(72)	Oppfinner	PURANDARE, Ashok V., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA GREBINSKI,James W., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA HART, Amy, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA INGHRIM, Jennifer, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA SCHROEDER, Gretchen, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA WAN, Honghe, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206&Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	JAK2-HEMMERE OG DERES ANVENDELSE FOR BEHANDLING AV MYELOPROLIERATIVE SYKDOMMER OG KREFT
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2006/122137 WO-A1-2008/079965

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Oppfinnelsen vedrører nye forbindelser som er nyttige som anti-kreft/anti-proliferative midler. Denne oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for anvendelse av forbindelsene ved behandling av proliferative sykdommer, som f.eks. kreft, og farmasøytiske sammensetninger som inneholder forbindelsene.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

10

[0002] Arbeidet med å identifisere nye terapeutiske tilnærminger til Ph(-)-myeloproliferativ sykdom har blitt styrket av observasjonene av konstitutiv aktivering av JAK-STAT-signalvei-MPD-pasientene. Spesielt har en enkelt valin- til fenyalanin-mutasjon ved rest 617 (JAK2-V617F) i JAK2 blitt observert hos de fleste PV-pasientene (95 %), ET-pasientene (50-60 %) og PMF-pasientene (50-60 %) (tabell 2, Kralovics et al., 2005; Baxter et al., 2005; Tefferi et al., 2005). V617F-mutasjon befinner seg i området av JAK2-genet som koder for pseudokinasedomenet som er tenkt å fungere som et autohemmende domene for å regulere JAK2-tyrosinkinase-aktivitet. Mutasjoner i ekson 12 av JAK2 som også fører til konstitutiv JAK2-kinaseaktivitet er også observert med en lavere frekvens (<5 % i PV og ET), og er gjensidig utelukkende med JAK2V617F-lesjoner (Pardanari et al., 2007; Scott et al., 2007). JAK2 er medlem av en ikke-reseptortyrosinkinasefamilie som også inkluderer JAK1, Tyk2 og JAK3 og fungerer som formidlere av cytokinreseptorsignalisering (for gjennomgang se Murray, 2007). Etter cytokinbinding til dens kognatreseptor aktiveres reseptorbundne JAK-familiemedlemmer og fosforylerer en STAT, en latent transkripsjonsfaktor, som etter JAK-mediert fosforylering gjennomgår dimerisering og translokasjon til kjernen for å regulere genuttrykk. Genetiske og biokjemiske studier har etablert forskjellige kombinasjoner av engasjement av et JAK-familiemedlem med en individuell cytokinreseptor. F.eks. fører erythropoietin- (EPO), trombopoietin- (TPO) og granuloctytkolonistimulerende faktorreseptorinngrep (GM-CSF-reseptorinngrep) til den dominerende aktiveringen av JAK2 for å mediere nedstrøms signalisering. I samsvar med patofysiologien av MPD assosiert med JAK2-V617F-mutasjonen fremmer disse cytokinene differensiering og utvidelse av celletypene som er underliggende for henholdsvis PV, ET og PMF. I motsetning til andre genetiske aktiveringshendelser er uttrykk av JAK2-V617F ikke tilstrekkelig til å fremme transformasjon i cellebaserte modellsystemer, og har vist seg å kreve ko-uttrykkingen av type I-cytokinreseptorene, som belyser en viktig funksjonell ko-avhengighet av JAK-cytokinreseptorinteraksjonen (Lu et al., 2005). Det er interessant at aktiverende mutasjoner i TPO-reseptoren (MPL, tryptofan- til leucinsubstitusjon i rest 515) har blitt identifisert i

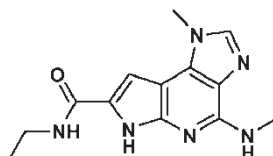
MPD-pasienter som er rammet av JAK2-V617F-negativ PMF og ET (henholdsvis 5 % og 1 %) som fører til konstitutiv JAK2-Stat-aktivering (Pikman et al., 2006). Disse observasjonene indikerer at JAK-Stat-signaltransduksjonen kan aktiveres gjennom mutasjon i MPD på flere punkter i reaksjonsveien på en gjensidig utelukkende måte og foreslår det mulige nærværet av ytterligere reaksjonsveimutasjoner i JAK2-V617F og MPL-W515L-negativ MPD.

[0003] Viktig validering av JAK2-signalering som en driver av Ph(-) MPD dukket opp fra gnagermodeller der JAK2-V617F-mutant signalering ble rekonstituert i den hematopoietiske stamcelleavdelingen. Flere laboratorier viste at virustransduksjon av JAK2-V617F inn i musebenmarg og påfølgende re-implantering i mottakermus rekonstituerte flere aspekter av human MPD (Wernig et al. 2006, Lacout et al., 2006, Bumm et al., 2006, Zaeleskas et al., 2006). Disse funksjonene inkluderte forhøyet hematokritt, splenomegali fra ekstramedullær hematopoiese, granulocytose og benmargsfibrose, alt dette er også manifestert i polycytemi vera. Det er interessant at trombocytose ikke ble observert i disse murine modellene, i motsetning til den humane tilstanden, og ble foreslått å være knyttet til sekundære genetiske hendelser som bidrar til blodplateekspansjon (Wernig et al., 2006). Lignende rekonstituering av TPO-reseptormutasjonen (MPL-W515L) i gnagerbenmarg resulterte i en myeloproliferativ sykdom med en mer hurtig start enn JAK2-V617F-dyr som minnet om primær myelofribose, inkludert splenomegali, hepatomegali, og retikulinfibrose i benmargen (Pikman et al., 2006). Også i motsetning til JAK2-V617F-modellen, viste mus som uttrykker MPL-W515L dramatisk trombocytose som kanskje indikerer en mer dominerende funksjon av reseptoraktiveringen i forhold til JAK2-V617 i utvidelsen av denne opprinnelsen. Likevel understreker disse observasjonene kollektivt rollen til både MPL-W515L og JAK2-V617F som drivermutasjoner som er underliggende for utviklingen av human MPD.

[0004] Et sentralt spørsmål i det genetiske grunnlaget for MPD er rollen til flere genetiske hendelser som bidrar til sykdomsprogresjon utover JAK2 og MPL. Flere belegg tyder på flere genetiske forandringer i MPD-sykdomsprogresjon. Faktisk forekommer mitotisk rekombinasjon hyppig hos MPD-pasienter for å generere to JAK2-V617F-alleler som indikerer en seleksjon av cellekloner som er homozygote for den muterte kinasen (Levine et al., 2005). I denne forbindelse vil det være viktig å utvikle betingede JAK2-V617F knock-in-dyr og å bestemme de fenotypiske konsekvensene for homozygot versus heterozygot JAK2-V617F-byrde. I tillegg er det bevis for en arvelig kimbaneallel som står foran og predisponerer pasienter til å erverve JAK2-V617F (Goerttler et al., 2005; Levine et al., 2006) samt tap av kromosomalt område 20q hos noen MPD-pasienter. Selv om MPD-omdannende AML er observert klinisk ved moderate nivåer og aktiverende JAK-kromosomale translokasjoner er observert i leukemi, tyder epidemiologiske data på at det er tvilsomt at JAK2-V617F er

en genetisk driver i denne sammenhengen og foreslår at ytterligere genetiske endringer er nødvendig for full leukemisk omdannelse (Theocharides et al., 2007). Til tross for disse observasjonene er JAK2-hemming med små molekyllhemmere tilstrekkelig til å modulere sykdomsprogresjon i prekliniske dyremodeller som tyder på at JAK2-
 5 aktivering er tilstrekkelig for å opprettholde MPD (Paradani et al., 2007). Det vil være viktig å identifisere disse ekstra genetiske forandringene og tyde hvordan disse genetiske endringene bidrar til sykdomsutvikling av PV, ET og PMF i sammenheng med JAK2-V617F og MPL-W515L. Det vil også være viktig å implementere tilnærminger for å finne ut om andre JAK2-reaksjonsveikomponenter er mutert hos
 10 MPD-pasienter som ikke er forbundet med ervervelsen av JAK2-V617F-, JAK2 ekson12- eller MPL-W515L-mutasjonene.

[0005] Patentpublikasjonen WO2006/122137 offentliggjør forbindelser som er nyttige som IKK-hemmere. Eksempel nr. A171 offentliggjør forbindelsen av formelen

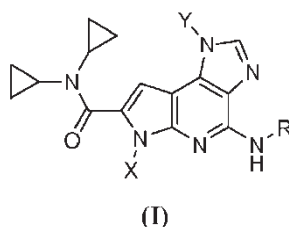


som ble funnet å ha svak aktivitet mot JAK2 i analysen beskrevet nedenfor i dette dokumentet.

20 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0006] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser av formel I, farmasøytiske sammensetninger som benytter slike forbindelser, og fremgangsmåter for anvendelse av slike forbindelser.

[0007] I samsvar med den foreliggende oppfinnelsen er det offentliggjort forbindelser
 25 av formel I

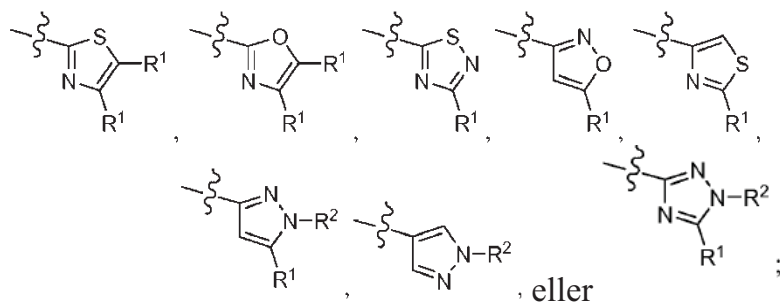


eller en stereoisomer, tautomer eller farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der:

30 Y er C₁₋₄-alkyl;

X er C₁₋₄-alkyl;

R er



en hvilken som helst av disse eventuelt er kondensert med en 5- eller 6-leddet

karbosyklus eller heterosyklus som har ett heteroatom valgt fra NR eller S, der den kondenserte karbosyklusen eller heterosyklusen eventuelt er substituert med 0-3 R^1 . R^1 er H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, NR^aR^a , $COOR^b$, SO_2-C_{1-4} alkyl, $C(O)R^d$, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , furanyl, tetrahydropyranyl eller pyridinyl;

R^2 er fraværende, H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , $C(O)O-C_{1-4}$ alkyl, SO_2-C_{1-4} alkyl, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , eller tetrahydropyranyl;

R^3 er fraværende, H eller $C(O)O-C_{1-4}$ alkyl;

R^a er H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^e , C_{3-6} -sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , tetrahydropyranyl eller dioksotetrahydrotiofenyl;

R^b er H eller C_{1-6} -alkyl;

R^c er H, halo, CN, OH, $O-C_{1-4}$ alkyl, $O-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, NH_2 , $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, SO_2-C_{1-4} alkyl, eller morfolinyl eller piperazinyl, hvilke som helst av disse er eventuelt substituert med 0-1 C_{1-4} alkyl;

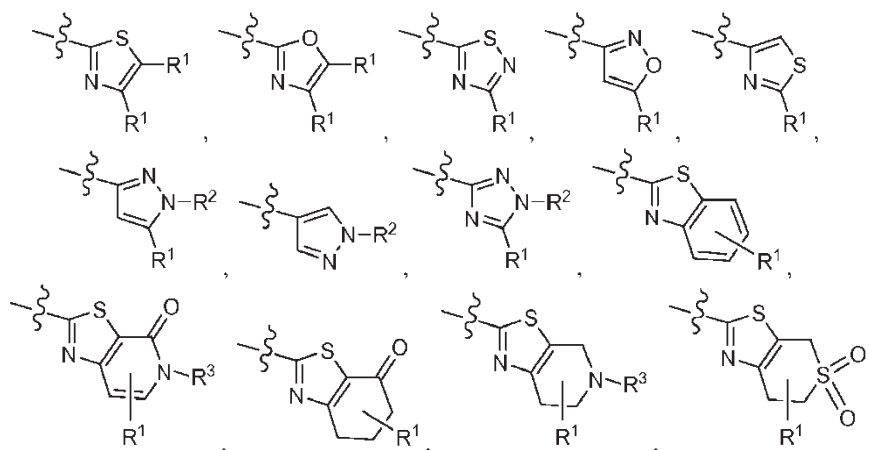
R^d er C_{1-6} alkyl, eller azeridiny, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl,

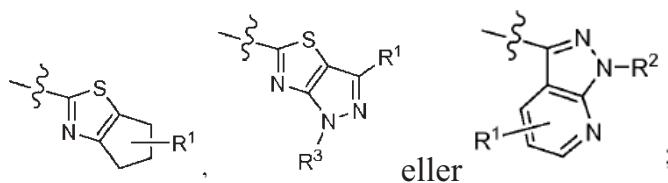
piperazinyl, dioksidotiomerfolinyl eller tetrahydropyranyl, hvilke som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ; og

R^e er H, halo, CN, C_{1-4} alkyl, OH, $O-C_{1-4}$ alkyl, SO_2-C_{1-4} alkyl, $NHC(O)-C_{1-4}$ alkyl, morfolinyl, $OC(O)-C_{1-4}$ alkyl, $C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ eller $O-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl.

[0008] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

R er





en hvilken som helst av disse er eventuelt substituert med 0-3 R^1 .

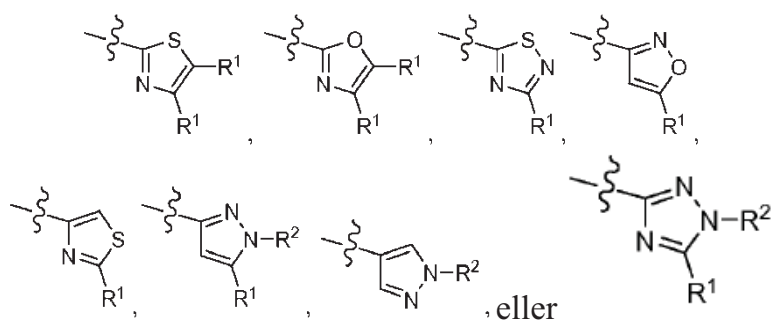
[0009] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

5 Y er metyl; og

X er etyl.

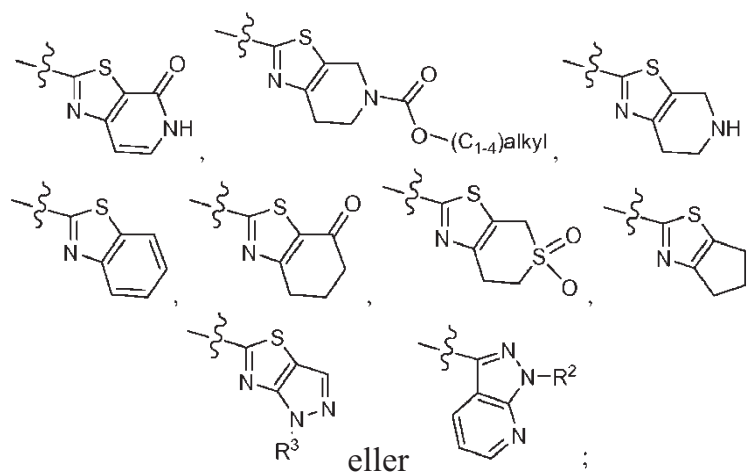
[0010] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

R er



[0011] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

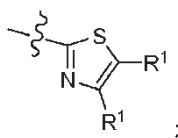
R er



en hvilken som helst av disse eventuelt er substituert med 0-2 R^1

[0012] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der

R er



R^1 er H, halo, CN, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, SO_2-C_{1-4} alkyl, $C(O)R^d$, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , eller pyridinyl;

R^a er H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^e , C_{3-6} -sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , tetrahydropyranyl eller dioksotetrahydrotiofenyl;

5 R^b er H eller C_{1-6} -alkyl;

R^c er H, halo, OH, $O-C_{1-4}$ alkyl, SO_2-C_{1-4} alkyl eller morfolinyl;

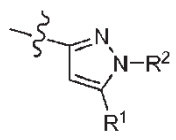
R^d er C_{1-6} -alkyl, eller azetidiny, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperazinyl eller dioksidotiomorfolinyl, en hvilken som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ;

R^e er H, halo, CN, OH, $O-C_{1-4}$ alkyl, SO_2-C_{1-4} alkyl, $NHC(O)-C_{1-4}$ alkyl eller morfolinyl.

10

[0013] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

R er



15

R^1 er H, halo, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, $C(O)R^d$, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e eller furanyl;

R^2 er H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , SO_2-C_{1-4} alkyl, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , eller tetrahydropyranyl;

20 R^a er H, eller C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^e ;

R^b er H eller C_{1-6} -alkyl;

R^c er H, halo, CN, OH, $O-C_{1-4}$ alkyl, $O-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl, NH_2 , $N(C_{1-4} alkyl)_2$, $C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, SO_2-C_{1-4} alkyl, eller morfolinyl eller piperazinyl, hvilken som helst av disse er eventuelt substituert med 0-1 C_{1-4} alkyl;

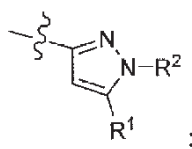
25 R^d er C_{1-6} -alkyl, eller morfolinyl, piperazinyl eller dioksidotiomorfolinyl, hvilken som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ; og

R^e er H, C_{1-4} alkyl, CN, OH, $NHC(O)-C_{1-4}$ alkyl eller morfolinyl.

[0014] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der:

R er

30



R^1 er C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c ; og

R^2 er C_{1-6} alkyl.

[0015] I en annen utførelsesform er forbindelser av formel (I), der forbindelsen av formel (I) er valgt fra de eksemplifiserte forbindelsene.

[0016] I en annen utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og én eller flere av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

[0017] I en annen utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel I eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

[0018] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

[0019] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av proliferative forstyrrelser og/eller kreft omfattende administrering til en pasient som har behov for slik behandling av en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med én eller flere andre anti-kreft-midler, eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

[0020] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av myeloproliferative sykdommer, slik som polycytemi vera, essensiell trombocytopeni og primær myelofibrose, faste tumorer i bukspyttkjertelen, prostata, lunge, hode og nakke, bryst, kolon, eggstokk, magekreft, så vel som andre tumortyper, inkludert multipel myelom, melanom, nevroblastom, glioblastom, systemisk mastocytose, og hematologisk og akutt lymfoid leukemi.

[0021] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av proliferative forstyrrelser og/eller kreft, omfattende administrering til en pasient som har behov for slik behandling av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (I) eller en stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med ett eller flere andre anti-kreftmiddel eller

antiproliferativt middel og/eller et annet middel, eller en stereoisomer, tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

[0022] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i terapi.

5 **[0023]** I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i terapi for behandling av en proliferativ forstyrrelse og/eller kreft.

[0024] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse også anvendelsen av en forbindelse av formel I ifølge foreliggende oppfinnelse for
10 fremstilling av et medikament for behandling av en proliferativ forstyrrelse og/eller kreft.

DEFINISJONER

[0025] Det følgende er definisjoner av begrep som kan anvendes i den foreliggende spesifikasjonen. Den opprinnelige definisjonen tilveiebrakt for en gruppe eller et
15 begrep i dette dokumentet gjelder for den gruppen eller begrepet gjennom hele den foreliggende beskrivelsen individuelt eller som del av en annen gruppe, dersom ikke annet er angitt.

[0026] Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan ha ett eller flere asymmetriske sentre. Med mindre annet er angitt inkluderes alle kirale (enantiomere og
20 diastereomere) og racemiske former av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som i den foreliggende oppfinnelsen. Mange geometriske isomerer av olefiner, C=N dobbeltbindinger og lignende kan også være til stede i forbindelsene, og alle slike stabile isomerer er omfattet i foreliggende oppfinnelse. Cis- og trans-geometriske
25 isomerer av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet og kan isoleres som en blanding av isomerer eller som separerte isomere former. De foreliggende forbindelsene kan isoleres i optisk aktive eller racemiske former. Det er velkjent i teknikken hvordan man fremstiller optisk aktive former, slik som ved løsning av racemiske former eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer. Alle kirale,
30 (enantiomere og diastereomere) og racemiske former og alle geometriske isomere former av en struktur er tilsiktet, med mindre den spesifikke stereokjemien eller isomere formen er spesielt angitt.

[0027] Begrepet "substituert", som anvendt i dette dokumentet, betyr at ett eller flere hydrogenener på det angitte atomet erstattes med et utvalg fra den indikerte gruppen,
35 forutsatt at det angitte atomets normale valens ikke blir overskredet, og at substitusjonen fører til en stabil forbindelse. Når en substituent er keto (dvs. =O), erstattes 2 hydrogenener på atomet. Ketosubstituenten er ikke til stede på aromatiske grupper. Ringdobbeltbindinger, som anvendt i dette dokumentet, er dobbeltbindinger som dannes mellom to tilstøtende ringatomer (f.eks. C=C, C=N eller N=N).

[0028] Når enhver variabel (f.eks. R^3) forekommer mer enn én gang i en hvilken som helst bestanddel eller formel for en forbindelse, er dens definisjon ved hver forekomst uavhengig av dens definisjon ved annenhver forekomst. Dermed, f.eks., hvis en gruppe er vist å være substituert med 0-2 R^3 kan gruppen eventuelt være substituert med opp
 5 til to R^3 -grupper, og R^3 ved hver forekomst er valgt uavhengig fra definisjonen av R^3 . Også kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er tillatelige bare hvis slike kombinasjoner fører til stabile forbindelser.

[0029] Når en binding til en substituent er vist å krysse en binding som forbinder to atomer i en ring, kan en slik substituent bindes til et hvilket som helst atom på
 10 ringen. Når en substituent er oppført uten å angi atomet via hvilken en slik substituent er bundet til resten av forbindelsen med en gitt formel, kan en slik substituent bindes via ethvert atom i en slik substituent. Kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er tillatelige bare hvis slike kombinasjoner fører til stabile forbindelser.

[0030] I tilfeller der det er nitrogenatomer (f.eks. aminer) på forbindelsene ifølge
 15 foreliggende oppfinnelse kan disse omdannes til N-oksider ved behandling med et oksidasjonsmiddel (f.eks. mCPBA og/eller hydrogenperoksider) for å gi andre forbindelser ifølge denne oppfinnelsen. Dermed anses alle viste og krevde nitrogenatomer å dekke både det viste nitrogenet og dets N-oksiderivat ($N \rightarrow O$ -derivat).

[0031] Som anvendt i dette dokumentet er begrepet "alkyl" eller "alkylen" ment å
 20 inkludere både forgrenede og rettkjedede mettede alifatiske hydrokarbongrupper som har det spesifiserte antallet karbonatomer. F.eks. er " C_{1-10} -alkyl" (eller alkylen) ment å inkludere C_1 -, C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 -, C_6 -, C_7 -, C_8 -, C_9 - og C_{10} -alkylgrupper. I tillegg betegner f.eks. " C_1 - C_6 -alkyl" alkyl som har 1 til 6 karbonatomer. Alkylgrupper kan
 25 være usubstituerte eller substituerte, slik at én eller flere av dens hydrogen er erstattes med en annen kjemisk gruppe. Eksempler på alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl (Me), etyl (Et), propyl (f.eks. n-propyl og isopropyl), butyl (f.eks. n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (f.eks. n-pentyl, isopentyl, neopentyl), og lignende.

[0032] "Alkenyl" og "alkenylen" er ment å inkludere hydrokarbonkjeder med enten
 30 rett eller forgrenet konfigurasjon og som har én eller flere doble karbon-karbon-bindinger som kan forekomme på hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden. F.eks. er " C_{2-6} -alkenyl" (eller alkenylen) ment å inkludere C_2 -, C_3 -, C_4 -, C_5 - og C_6 -alkenylgrupper. Eksempler på alkenyl inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl,
 35 2-heksenyl, 3-heksenyl, 4-heksenyl, 5-heksenyl, 2-metyl-2-propenyl, 4-metyl-3-pentenyl og lignende.

[0033] "Alkynyl" eller "alkynylen" er ment å inkludere hydrokarbonkjeder med enten rett eller forgrenet konfigurasjon og som har én eller flere triple karbon-karbon-bindinger som kan forekomme på hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden. F.eks. er

"C₂₋₆-alkynyl" (eller alkynylen) ment å inkludere C₂-, C₃-, C₄-, C₅- og C₆-alkynylgrupper; slik som etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, heksynyl og lignende.

[0034] "Halo" eller "halogen" inkluderer fluor, klor, brom og jod.

[0035] Begrepet "sykloalkyl" refererer til sykliske alkylgrupper, inkludert mono-, bi- eller poly-sykliske ringsystemer. C₃₋₁₀-sykloalkyl er ment å inkludere C₃-, C₄-, C₅-, C₆- og C₇-sykloalkylgrupper. Eksempel på sykloalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, norbornyl og lignende. Som anvendt i dette dokumentet er "karbosyklus" eller "karbosyklusrest" ment å bety en hvilken som helst stabil 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-leddet monosyklisk eller bisyklisk eller 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- eller 13-leddet bisyklisk eller trisyklisk ring, hvilken som helst av disse kan være mettet, delvis umettet, umettet eller aromatisk. Eksempler på slike karbosykluser inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklobutenyl, syklopentyl, syklopentenyl, syklohexyl, sykloheptenyl, sykloheptyl, sykloheptenyl, adamantyl, syklooktyl, syklooktenyl, syklooktadienyl, [3.3.0]bisyklooktan, [4.3.0]bisyklononan, [4.4.0]bisyklodekan, [2.2.2]bisyklooktan, fluorenyl, fenyl, naftyl, indanyl, adamantyl, antracenyl og tetrahydronaftyl (tetralin). Som vist ovenfor inkluderes også brodannede ringer i definisjonen av karbosyklus (f.eks. [2,2,2]bisyklooktan). Foretrukne karbosykluser, med mindre annet er spesifisert, er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, fenyl og indanyl. Når begrepet "karbosyklus" anvendes er det ment å inkludere "aryl". En brodannet ring forekommer når ett eller flere karbonatomer kobler to ikke-tilstøtende karbonatomer. Foretrukne broer er én eller to karbonatomer. Det skal bemerkes at en bro alltid omdanner en monosyklisk ring til en trisyklisk ring. Når det er dannet en bro over ringen, kan substituentene som er omtalt for ringen også være til stede på broen.

[0036] Begrepet "aryl" refererer til monosykliske eller bisykliske aromatiske hydrokarbongrupper som har 6 til 12 karbonatomer i ringdelen, som f.eks. fenyl-, naftyl-, bifenyl- og difenylgrupper, alle disse kan substitueres.

[0037] Begrepet "substituert aryl" refererer til en arylgruppe substituert med f.eks. én til fire substituent, som f.eks. alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, arylalkyl, halo, trifluormetoksy, trifluormetyl, hydroksy, alkoksy, alkanoyl, alkanoyloksy, aryloksy, arylalkyloksy, amino, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, tiol, alkyltio, ureido, nitro, cyano, karboksy, karboksyalkyl, karbamyl, alkoksykarbonyl, alkyltiono, aryltiono, arylsulfonamin, sulfonsyre, alkysulfonyl, sulfonamido, aryloksy og lignende. Substituenten kan substitueres ytterligere med hydroksy, halo, alkyl, alkoksy, alkenyl, alkynyl, aryl eller arylalkyl.

[0038] Begrepet "heteroaryl" refererer til en eventuelt substituert, aromatisk gruppe som f.eks. er et 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 11-leddet bisyklisk, eller 10- til 15-

leddet trisyklisk ringsystem, som har minst én heteroatom- og minst én karbonatomholdig ring, f.eks. pyridin, tetrazol, indazol.

[0039] Som anvendt i dette dokumentet er begrepet "heterosyklus", "heterosyklyl", "heterosyklisk system" eller "heterosyklisk gruppe" ment å bety en stabil 5-, 6- eller 7-leddet monosyklisk eller bisyklisk eller 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- eller 14-leddet bisyklisk heterosyklisk ring som er mettet, delvis umettet eller fullstendig umettet, og som består av karbonatomer og 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S; og inkludert enhver bisyklisk gruppe der enhver av de ovenfor definerte heterosykliske ringene er kondensert til en benzenring. Nitrogen- og svovelheteroatomene kan eventuelt oksideres (dvs. $N \rightarrow O$ og $S(O)_p$). Nitrogenatomet kan være substituert eller usubstituert (dvs. N eller NR der R er H eller en annen substituent, hvis definert). Den heterosykliske ringen kan være bundet til dens anhenggruppe ved ethvert heteroatom eller karbonatom som fører til en stabil struktur. De heterosykliske ringene beskrevet i dette dokumentet kan være substituert på karbon eller på et nitrogenatom dersom den resulterende forbindelsen er stabil. Et nitrogen i heterosyklusen kan eventuelt kvaterniseres. Det er foretrukket at når det totale antallet S- og O-atomer i heteroringen overskrider 1, så er disse heteroatomene ikke tilstøtende hverandre. Det er foretrukket at det totale antallet S- og O-atomer i heterosyklusen ikke er mer enn 1. Når begrepet "heterosyklus" anvendes er det ment å inkludere heteroaryl.

[0040] Eksempler på heterosykluser inkluderer, men er ikke begrenset til, akridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benzoksazolyl, benzoksazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzimidazolinyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, karbolinyl, kromanyl, kromenyl, cinnolinyl, dekahydrokinolinyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyll, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isokromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isokinolinyl, isotiazolyl, isotiazolopyridinyl, isoksazolyl, isoksazolopyridinyl, metylendioksyfenyl, morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroisokinolinyl, oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolidinyl, oksazolyl, oksindolyl, pyrimidinyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, fenoksatinyl, fenoksazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooksazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2-pyrrolidonyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, kinazolinyl, kinolinyl, 4H-kinolizinyll, kinoksalinyl, kinuklidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooksazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl,

1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl og xantenyl. Det er også inkludert kondenserte ring- og spiroforbindelser som inneholder f.eks. de ovennevnte heterosyklusene.

[0041] Foretrukne 5- til 10-leddede heterosykluser inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, morfolinyl, oksazolyl, oksadiazolyl, oksazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tiadiazinyl, tiadiazolyl, tiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1H-indazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, benzoksazolyl, oksindolyl, benzoksazolinyl, benzthiazolyl, benzisotiazolyl, isatinoyl, isokinolinyl, oktahydroisokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, isoksazolopyridinyl, kinazolinyl, kinolinyl, isotiazolopyridinyl, tiazolopyridinyl, oksazolopyridinyl, imidazolopyridinyl og pyrazolopyridinyl.

[0042] Foretrukne 5- til 6-leddede heterosykluser inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, morfolinyl, oksazolyl, oksadiazolyl, oksazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tiadiazinyl, tiadiazolyl, tiazolyl, triazinyl og triazolyl. Også inkludert er kondenserte ring- og spiroforbindelser som inneholder f.eks. de ovennevnte heterosyklusene.

[0043] I en annen utførelsesform inkluderer heterosykluser, men er ikke begrenset til, pyridyl, pyridinyl, isoksazyl, isokinolinyl, tienyl, pyrazolyl, furanyl, pyrrolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, tiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oksazolyl, isotiazolyl, oksadiazolyl, indanonyl, piperazinyl, pyranyl eller pyrrolyl.

[0044] Det finnes også mindre heterosykluser, som f.eks. epoksider og aziridiner.

[0045] Som anvendt i dette dokumentet er begrepet "aromatisk heterosyklisk gruppe" eller "heteroaryl" ment å bety stabile monosykliske og polysykliske aromatiske hydrokarboner som inkluderer minst ett heteroatomringledd som f.eks. svovel, oksygen eller nitrogen. Heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, kinolyl, isokinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrroyl, oksazolyl, benzofuryl, benzotienyl, benzthiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, isotiazolyl, purinyl, karbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, benzodioksolanil, benzodioksan og lignende. Heteroarylgrupper kan være substituert eller usubstituert. Nitrogenatomet kan være substituert eller usubstituert (dvs. N eller NR der R er H eller en annen substituent, hvis definert). Nitrogen- og svovelheteroatomene kan eventuelt være oksidert (dvs. N→O og S(O)p). Det skal bemerkes at det totale antallet S- og O-atomer i den aromatiske heterosyklusen ikke er mer enn 1. De brodannede ringene er også inkludert i definisjonen av heterosyklus. En brodannet ring oppstår når ett eller flere atomer (dvs. C, O, N eller S) kobler to ikke-tilstøtende karbon- eller nitrogenatomer.

Foretrukne broer inkluderer, men er ikke begrenset til, ett karbonatom, to karbonatomer, ett nitrogenatom, to nitrogenatomer og en karbon-nitrogengruppe. Det skal bemerkes at en bro alltid omdanner en monosyklisk ring til en trisyklisk ring. Når det er dannet en bro over ringen kan substituentene angitt for ringen også være til stede på broen.

[0046] Begrepet "karbosyklisk ring" eller "karbosyklus" refererer til stabile, mettede, delvis mettede eller umettede mono- eller bisykliske hydrokarbonringer som inneholder 3-12 atomer. Dette inkluderer spesielt en monosyklisk ring inneholdende 5 eller 6 atomer eller en bisyklisk ring inneholdende 9 eller 10 atomer. Egnede verdier inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, dihydroindenyl og tetrahydronaftyl. Begrepet "eventuelt substituert" slik det refererer til "karbosyklisk ring" eller "karbosyklus" i dette dokumentet angir at den karbosykliske ringen kan være substituert på én eller flere substituerbare ringstillinger med én eller flere grupper uavhengig valgt fra alkyl (fortrinnsvis lavere alkyl), alkoksy (fortrinnsvis lavere alkoksy), nitro, monoalkylamino (fortrinnsvis lavere alkylamino), dialkylamino (fortrinnsvis et di[lavere]alkylamino), cyano, halo, haloalkyl (fortrinnsvis trifluor-metyl), alkanoyl, aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylamido (fortrinnsvis lavere alkylamido), alkoksyalkyl (fortrinnsvis en lavere alkoksy[lavere]alkyl), alkoksykarbonyl (fortrinnsvis et lavere alkoksykarbonyl), alkylkarbonyloksy (fortrinnsvis et lavere alkylkarbonyloksy) og aryl (fortrinnsvis fenyl), arylet er eventuelt substituert med halo-, lavere alkyl- og lavere alkoksygrupper.

[0047] Begrepet "heteroatomer" skal inkludere oksygen, svovel og nitrogen.

[0048] Forbindelsene av formel I kan eksistere som en fri form (med ingen ionisering) eller kan danne salter som også er innenfor omfanget av denne oppfinnelsen.

Farmasøytisk akseptable (dvs. ikke-toksiske, fysiologisk akseptable) salter er foretrukne, selv om andre salter også er nyttige, f.eks. ved isolering eller rensing av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen.

[0049] Forbindelsene av formel I kan danne salter med alkalimetaller, slik som natrium, kalium og litium, med jordalkalimetaller som kalsium og magnesium, med organiske baser, slik som disykloheksylamin, tributylamin, pyridin og aminosyrer, slik som arginin, lysin og lignende. Slike salter kan dannes som kjent for fagfolk innen teknikken.

[0050] Forbindelsene av formel I kan danne salter med en rekke organiske og uorganiske syrer. Slike salter inkluderer de som dannes med hydrogenklorid, hydrogenbromid, metansulfonsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, oksalsyre, maleinsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre og forskjellige andre (f.eks. nitrater, fosfater, borater, tartrater, citrater, suksinater, benzoater, askorbater, salisylater og lignende). Slike salter kan dannes som kjent for fagfolk innen teknikken.

[0051] I tillegg kan zwitterioner ("indre salter") dannes.

[0052] Alle stereoisomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er påtenkt, enten i blanding eller i ren eller hovedsakelig ren form. Definisjonen av forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter alle de mulige stereoisomerene og deres blandinger. Den omfatter helt spesielt de racemiske formene og de isolerte optiske isomerene som har den spesifiserte aktiviteten. De racemiske formene kan løses ved fysikalske metoder, som f.eks. fraksjonert krystallisasjon, separasjon eller krystallisasjon av diastereomere derivater eller separasjon av kiral kolonnekromatografi. De individuelle optiske isomerene kan oppnås fra racematene fra de konvensjonelle fremgangsmåtene, slik som f.eks. saltdannelse med en optisk aktiv syre etterfulgt av krystallisering.

[0053] Foreliggende oppfinnelse er ment å inkludere alle isotoper av atomer som forekommer i de foreliggende forbindelsene. Isotoper inkluderer de atomene som har samme atomnummer, men forskjellig massetall. Som et generelt eksempel og uten begrensning inkluderer isotoper av hydrogen deuterium og tritium. Isotoper av karbon inkluderer ^{13}C og ^{14}C . Isotopisk merkede forbindelser ifølge oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved konvensjonelle metoder kjent for fagfolk innen teknikken, eller ved prosesser analoge med de som er beskrevet i dette dokumentet, ved hjelp av en hensiktsmessig isotopisk merket reagens i stedet for den ikke-merkede reagensen som ellers benyttes.

[0054] Det skal videre forstås at solvater (f.eks. hydrater) av forbindelsene av formel I også er innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen. Fremgangsmåter for løseliggjøring er generelt kjent innen teknikken.

[0055] "Stabil forbindelse" og "stabil struktur" er ment å angi en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolering til en nyttig renhetsgrad fra en reaksjonsblanding, og formulering til et effektivt terapeutisk middel. Det er foretrukket at forbindelsene som er omtalt ovenfor ikke inneholder en N-halo-, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ - eller $\text{S}(\text{O})\text{H}$ -gruppe.

[0056] Som anvendt i dette dokumentet dekker "behandle" eller "behandling" behandling av en sykdomstilstand i et pattedyr, særlig et menneske, og inkluderer: (a) å hindre sykdomstilstanden fra å forekomme i et pattedyr, særlig når et slikt pattedyr er disponert for sykdomstilstanden, men ikke ennå har blitt diagnostisert med den; (b) å hemme sykdomstilstanden, dvs. å stoppe utviklingen av den; og/eller (c) å lindre sykdomstilstanden, dvs. forårsake regresjon av sykdomstilstanden.

[0057] "Terapeutisk effektiv mengde" er ment å inkludere en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som er effektiv når den administreres alene eller i kombinasjon. "Terapeutisk effektiv mengde" er også ment å inkludere en mengde av kombinasjonen av forbindelser som er effektiv for behandling av sykdommen.

[0058] Foreliggende oppfinnelse inkluderer videre sammensetninger som omfatter én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer.

[0059] En "farmasøytisk akseptabel bærer" refererer til medier som generelt er akseptert innenfor fagområdet for levering av biologisk aktive midler til dyr, særlig pattedyr. Farmasøytisk akseptable bærere er formulert i henhold til en rekke faktorer godt innenfor området for en fagmann innen teknikken. Disse inkluderer, uten begrensning: typen og naturen av det aktive midlet som formuleres; individet den middelholdige sammensetningen skal administreres til; den tilsiktede administreringsveien av sammensetningen; og den terapeutiske indikasjonen som målrettes.

Farmasøytisk akseptable bærere inkluderer både vandige og ikke-vandige flytende medier, så vel som en rekke faste og halvfaste doseringsformer. Slike bærere kan inkludere en rekke forskjellige bestanddeler og tilsetninger i tillegg til det aktive midlet, slike ytterligere bestanddeler inkluderes i formuleringen av en rekke årsaker, f.eks. stabilisering av det aktive midlet, bindemidler osv. godt kjent for de med vanlige kunnskaper innen teknikken. Beskrivelser av egnede farmasøytisk akseptable bærere, og faktorer involvert i deres valg, er funnet i en rekke av lett tilgjengelige kilder, slik som f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utg., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

NYTTE

[0060] Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen at visse forbindelser er hemmere av proteinkinaser. Nærmere bestemt kan forbindelser slik som de som er beskrevet i denne oppfinnelsen hemme proteintyrosinkinaseaktiviteten til medlemmer av JAK-familien av reseptorer. Disse hemmerne vil være nyttige i behandlingen av proliferative sykdommer som er avhengig av signalering av én eller flere av disse reseptorene. Slike sykdommer inkluderer myeloproliferative sykdommer, faste tumorer i bukspyttkjertelen, prostata, lunge, hode og nakke, bryst, kolon, eggstokk, samt andre tumortyper, inkludert multippelt myelom, melanom, nevroblastom, glioblastom og hematologiske kreftformer, slik som akutt myelogen leukemi.

[0061] Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning av en forbindelse av formel I, eller farmasøytisk akseptabelt salt av denne, og en farmasøytisk akseptabel bærer for behandling av hyperproliferativ forstyrrelse hos pattedyr. Særlig forventes den farmasøytiske sammensetningen å hemme vekst og/eller metastasering av de primære og tilbakevendende faste tumorene som er forbundet med Flt-3 (Fms-lignende kinase-3), JAK2, JAK3, og JAK1, særlig de tumorene som er betydelig avhengige av JAK2, for deres vekst og spredning, inkludert f.eks. kreft i blodet, skjoldbruskkjertel, bryst, tykktarm, bukspyttkjertel, eller en rekke forskjellige tumortyper, inkludert multippelt myelom, melanom, nevroblastom og glioblastom. I tillegg til JAK2-aktivitet

kan hemmende aktivitet mot JAK3/JAK1 eller TYK2 være nyttig ved behandling av visse kreftformer som har en inflammatorisk komponent.

[0062] Dermed, i henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelsen av en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne i fremstillingen av et medikament for anvendelse i produksjon av en antiproliferativ effekt i et varmblodig dyr, f.eks. som et menneske.

[0063] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne som definert i dette dokumentet tidligere for anvendelse i en fremgangsmåte for fremstilling av en antiproliferativ effekt i et varmblodig dyr, som f.eks. et menneske, i behov for slik behandling som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde av en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne som definert tidligere i dette dokumentet.

[0064] I kraft av deres evne til å hemme Flt-3, JAK2 og JAK3, kinaser, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for behandling av proliferative sykdommer, inkludert kreft.

[0065] Dermed tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne som definert tidligere i dette dokumentet for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av en rekke krefttyper, inkludert, men ikke begrenset til, følgende: karsinom, inkludert den til blæren (inkludert akselerert og metastatisk blærekreft), bryst, tykktarm (inkludert tykktarmskreft), nyre, lever, lunge (inkludert små- og ikke-småcellet lungekreft og lungeadenokarsinom), eggstokk, prostata, testikler, urogenitalsystem, lymfesystemet, endetarm, strupehode, bukspyttkjertel (inkludert eksokrinpankreaskarsinom), spiserør, magesekk, galleblære, livmorhals, skjoldbruskkjertelen og huden (inkludert plateepitelkarsinom); hematopietiske tumorer av lymfoid opprinnelse, inkludert leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, B-cellelymfom, T-cellelymfom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, hårcellelymfom, histiocytisk lymfom Burketts lymfom; hematopoietiske tumorer av myeloid opprinnelse, inkludert akutt og kronisk myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, myelogen leukemi og promyelocytisk leukemi; tumorer i det sentrale og perifere nervesystemet, inkludert astrocytom, nevroblastom, gliom og schwannomer; tumorer i mesenkymal opprinnelse, inkludert fibrosarkom, rhabdomyosarkom, og osteosarkom; og andre tumorer inkludert melanom, xenoderma pigmentosum, keratoaktantom, seminom, skjoldbruskfollikulærkreft follikulært thyroideakarsinom og teratokarsinom.

[0066] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne som definert i dette dokumentet tidligere for anvendelse i fremgangsmåter for behandling av leukemi, myeloproliferative

sykdommer, som f.eks. polycytemi vera, essensiell trombocytopeni og myelofibrose, multippelt myelom, tykktarmskreft, brystkreft og magekreft.

[0067] Den anti-proliferative behandlingen definert ovenfor i dette dokumentet kan anvendes som enkelt terapi eller kan involvere, i tillegg til en forbindelse ifølge oppfinnelsen, én eller flere andre stoffer og/eller behandlinger. Slik behandling kan oppnås ved hjelp av samtidig, sekvensiell eller separat administrering av de individuelle komponentene av behandlingen. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også være nyttige i kombinasjon med kjente anti-kreft- og cytotoksiske midler og behandlinger, inkludert stråling. Hvis formulert som en bestemt dose, vil slike kombinasjonsprodukter benytte forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen innenfor doseringsområdet beskrevet nedenfor og det andre farmasøytisk aktive midlet innenfor dets godkjente doseringsområde. Forbindelser av formel I kan anvendes sekvensielt med kjente antikreft- eller cytotoksiske midler og behandling, inkludert stråling når en kombinasjonsformulering er upassende.

[0068] Begrepet "anti-kreft"-middel inkluderer et hvilket som helst kjent middel som er nyttig for behandling av kreft inkludert følgende: 17 α -etinylostradiol, dietylstilbestrol, testosteron, prednison, fluoksymesteron, dromostanolonpropionat, testolakton, megestrolacetat, metylprednisolon, metyl-testosteron, prednisolon, triamcinolon, klortrianisen, hydroksyprogesteron, aminoglutetimid, estramustin, medroksyprogesteronacetat, leuprolid, flutamid, toremifen, Zoladex; matriksmetalloproteinasehemmere; VEGF-hemmere, som anti-VEGF-antistoffer (Avastin[®]) og små molekyler som ZD6474 og SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 og CEP-7055; HER 1- og HER 2-hemmere, inkludert anti-HER2-antistoffer (Herceptin); EGFR-hemmere, inkludert gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, og cetuximab; Eg5-hemmere, som f.eks. SB-715992, SB-743921 og MKI-833; pan Her-hemmere, som f.eks. canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4 og GW-572016; kinasehemmere, f.eks. Gleevec[®] og dasatinib (Sprycel[®]); Casodex[®] (bikalutamid, Astra Zeneca), tamoksifen; MEK-1-kinasehemmere, MAPK-kinasehemmere, PI3-kinasehemmere; PDGF-hemmere, som f.eks. imatinib; antiangiogene og antivaskulære midler som, ved å avbryte blodstrømmen til faste tumorer, gjengir kreftceller som hviler ved å frata dem ernæring; kastrering, som gjengir androgenavhengige karsinomer ikke-proliferative; hemmere av ikke-reseptor- og reseptortyrosinkinaser; hemmere av integrinsignaler; tubulinvirkende midler som f.eks. vinblastin, vinkristin, vinorelbin, vinflunin, paklitaksel, docetaksel, 7-O-metyltiometylpaklitaksel, 4-desacetyl-4-metylkarbonatpaklitaksel, 3'-tert-butyl-3'-N-tert-butyloksykarbonyl-4-deacetyl-3'-defenyl-3'-N-debenzoyl-4-O-metoksykarbonyl-paklitaksel, C-4-metylkarbonatpaklitaksel, epotilon A, epotilon B, epotilon C, epotilon D, desoksyepotilon A, desoksyepotilon B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihydroksy-8,8,10,12,16-

pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17oksabisyklo
 [14.1.0]heptadekan-5,9-dion(iksabepilon),
 [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-
 metyletenyl]-7,11-dihydroksy-8,8,10,12,16-pentametyl-4-17-dioksabisyklo[14.1.0]-
 5 heptadekan-5,9-dion, og derivater av disse; CDK-hemmere, antiproliferative
 cellesyklushemmere, epidofyllotoksin, etoposid, VM-26; antineoplastiske enzymer,
 f.eks. topoisomerase I-hemmere, kamptotecin, topotekan, SN-38; prokarbazin;
 mitoksantron; platinakoordinasjonskomplekser som cisplatin, karboplatin og
 oksaliplatin; biologiske responsmodifiserende; veksthemmere; antihormonale
 10 terapeutiske midler; leukovorin; tegafur; antimetabolitter som f.eks. purinantagonister
 (f.eks. 6-tioguanin og 6-merkaptopurin; glutaminantagonister, f.eks. DON (AT-125;
 d-okso-norleucin), ribonukleotidreduktasehemmere; mTOR-hemmere; og
 hematopoietiske vekstfaktorer.

[0069] Andre cytotoksiske midler inkluderer syklofosamid, doksorubicin,
 15 daunorubicin, mitoksantron, melfalan, heksametylmelamin, tiotepa, cytarabin,
 idatreksat, trimetreksat, dakarbazin, L-asparaginase, bikalutamid, leuprolid,
 pyridobenzoinolderivater, interferoner og interleukiner.

[0070] På området medisinsk onkologi er det normal praksis å anvende en
 kombinasjon av forskjellige former for behandling for å behandle hver pasient med
 20 kreft. I medisinsk onkologi kan de andre komponent(ene) av slik behandling i tillegg til
 den antiproliferative behandlingen definert tidligere i dette dokumentet være kirurgi,
 radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan dekke tre hovedkategorier av
 terapeutisk middel:

(i) antiangiogenetiske midler som fungerer ved ulike mekanismer fra de som er definert
 25 ovenfor i dette dokumentet (f.eks. linomid, hemmere av integrin $\alpha\beta 3$ -funksjon,
 angiostatin, razoksan);

(ii) cytostatisk midler så som antiøstrogener (f.eks. tamoksifen, toremifen, raloksifen,
 droloksifen, jodoksifen), progestogener (f.eks. megestrolacetat), aromatasehemmere
 (f.eks. anastrozol, letrozol, borazol, eksemestan), antihormoner, antiprogesterogener,
 30 antiandrogener (f.eks. flutamid, nilutamid, bikalutamid, cyproteronacetat), LHRH-
 agonister og antagonister (f.eks. goserelinacetat, leuprolid), hemmere av testosteron 5 α -
 dihydroreduktase (f.eks. finasterid), farnesyltransferasehemmerne, anti-invasjonsmidler
 (f.eks. metalloproteinasehemmere som f.eks. marimastat og hemmere av urokinase-
 plasminogenaktivatorreseptorfunksjon) og hemmere av vekstfaktorfunksjon, (slike
 35 vekstfaktorer inkluderer f.eks. EGF, FGF, blodplateavledet vekstfaktor og hepatocyt-
 vekstfaktor, slike hemmere inkluderer vekstfaktorantistoffer, vekstfaktorreseptor-
 antistoffer som f.eks. Avastin[®] (bevacizumab) og Erbitux[®] (cetuximab); tyrosinkinase-
 hemmere og serin-/treoninkinasehemmere); og

(iii) antiproliferative/antineoplastiske legemidler og kombinasjoner av disse, som anvendt i medisinsk onkologi, som f.eks. antimetabolitter (f.eks. antifolater, som f.eks. metotreksat, fluorpyrimidiner som f.eks. 5-fluoruracil, purin- og adenosinanaloger, cytosinarabinosid); interkalerende antitumorantibiotika (f.eks. antrasykliner som f.eks. doksorubicin, daunomycin, epirubicin og idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin, mitramycin); platinaderivater (f.eks. cisplatin, karboplatin); alkylere midler (f.eks. nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan, syklofosamid, ifosfamidnitrosourinstoffer, tiotepa; antimitotiske midler (f.eks. vinkaalkaloïder som vinkristin, vinorelbin, vinblastin og vinflunin) og taksoider som f.eks. Taxol[®] (paklitaksel), Taxotere[®] (docetaksel) og nyere mikrotubulmidler som f.eks. epotilonanaloger (iksabepilon), diskodermolidanaloger og eleuterobinanaloger; topoisomerasehemmere (f.eks. epipodofyllotoksiner, som f.eks. etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan, irinotekan); cellesyklushe mmere (f.eks. flavopyridoler), biologiske responsmodifikatorer og proteasomhemmere som f.eks. Velcade[®] (bortezomib).

[0071] Som angitt ovenfor er formel I-forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse av interesse for deres antiproliferative effekter. Slike forbindelser ifølge oppfinnelsen er ventet å være nyttige i en rekke sykdomstilstander, inkludert kreft, psoriasis og revmatoid artritt.

[0072] Nærmere bestemt er forbindelsene av formel I nyttige ved behandling av en rekke kreftformer, inkludert (men ikke begrenset til) følgende:

- karsinom, inkludert den til prostata, bukspyttkjertelduktaladrenokarsinom, bryst, tykktarm, lunge, eggstokk, bukspyttkjertel og skjoldbruskkjertel;
- tumorer i det sentrale og perifere nervesystemet, inkludert nevroblastom, glioblastom og medulloblastom;
- hematologiske kreftformer, slik som akutt myelogen leukemi (AML), og
- andre tumorer, inkludert melanom og multippelt myelom.

[0073] På grunn av den sentrale rollen til kinaser i regulering av cellulær proliferasjon generelt, kan hemmere virke som reversible cytostatiske midler som kan være nyttige i behandling av enhver sykdomsprosess som har unormal cellulær proliferasjon, f.eks. benign prostatahyperplasi, familiær adenomatosepolypose, nevro-fibromatose, lungefibrose, artritt, psoriasis, glomerulonefritt, restenose etter angioplasti eller vaskulær kirurgi, hypertrofisk arrdannelse og inflammatorisk tarmsykdom.

[0074] Forbindelsene av formel I er spesielt nyttige i behandling av tumorer som har en høy forekomst av tyrosinkinaseaktivitet, som f.eks. prostata, tykktarm, hjerne, skjoldbruskkjertel og pankreatiske tumorer. Ved administrering av en sammensetning (eller en kombinasjon) av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen reduseres utviklingen av tumorer i en pattedyrvert.

[0075] Forbindelser av formel I kan også være nyttige ved behandling av andre kreftsykdommer (som f.eks. akutt myelogen leukemi).

[0076] De farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholdende den aktive bestanddelen kan være i en form egnet for oral anvendelse, f.eks. som tabletter, trokeer, pastiller, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer.

[0077] Når en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen administreres til et humant individ, vil den daglige doseringen normalt bestemmes av den foreskrivende legen der doseringen generelt varierer i henhold til alder, vekt, kjønn og respons hos den individuelle pasienten, så vel som alvorlighetsgraden av pasientens symptomer.

[0078] Hvis de formuleres som en bestemt dose, vil slike kombinasjonsprodukter benytte forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen innenfor doseringsområdet beskrevet ovenfor og det andre farmasøytisk aktive midlet eller behandlingen innenfor dens godkjente doseområde. Forbindelser av formel I kan også administreres sekvensielt med kjente antikreftmidler eller cytotoksiske midler når en kombinasjonsformulering er upassende. Oppfinnelsen er ikke begrenset i sekvensen av administrering; forbindelsene av formel I kan administreres enten før eller etter administrering av det kjente antikreftmidlet eller cytotoksiske midlet.

[0079] Forbindelsene kan administreres i et doseområde fra omtrent 0,05 til 200 mg/kg/dag, fortrinnsvis mindre enn 100 mg/kg/dag, i en enkeltdose eller i 2 til 4 oppdelte doser.

DOSERING OG FORMULERING

[0080] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan administreres i slike orale doseringsformer som tabletter, kapsler (som hver inkluderer vedvarende frigjøringsformuleringer eller tidsbestemte frigjøringsformuleringer), piller, pulvere, granuler, eliksirer, tinkturer, suspensjoner, siruper og emulsjoner. De kan også administreres i intravenøs (bolus eller infusjon), intraperitoneal, subkutan eller intramuskulær form, alle ved hjelp av doseringsformer som er velkjente for en fagmann på området i farmasøytisk teknikk. De kan administreres alene, men vil generelt administreres med en farmasøytisk bærer valgt på basis av den valgte administreringsveien og standard farmasøytisk praksis.

[0081] Doseringsregimet for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil selvfølgelig variere avhengig av kjente faktorer, slik som de farmakodynamiske karakteristika av det bestemte midlet, og dens modus og administreringsvei; artene, alder, kjønn, helse, medisinsk tilstand og vekt av mottakeren; arten og omfanget av symptomene; typen av samtidig behandling; hyppigheten av behandlingen; administreringsveien, den renale og hepatiske funksjonen til pasienten og den ønskede

effekten. En lege eller veterinær kan bestemme og foreskrive den effektive mengden av legemidlet som kreves for å behandle kreft.

[0082] Som en generell veiledning vil den daglige orale dosen for hver aktive bestanddel, når den anvendes for de indikerte effektene, variere mellom omtrent 0,001 til 1000 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis mellom omtrent 0,001 til 100 mg/kg kroppsvekt pr dag og mest foretrukket mellom 0,001 til 20 mg/kg/dag. Intravenøst vil de mest foretrukne dosene variere fra omtrent 0,1 til omtrent 10 mg/kg. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan administreres i en enkelt daglig dose, eller den totale daglige dosen kan administreres i oppdelte doser to, tre eller fire ganger daglig.

[0083] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale vehikler, eller via transdermale veier, ved hjelp av transdermale hudplaster. Når den administreres i form av et transdermalt leveringssystem vil doseadministrasjonen selvfølgelig være kontinuerlig i stedet for intermitterende gjennom doseregimet.

[0084] Forbindelsene administreres typisk i blanding med egnede farmasøytiske fortynningsmidler, eksipienser eller bærere (kollektivt referert til som farmasøytiske bærere i dette dokumentet) hensiktsmessig valgt med hensyn til den tilsiktede administreringsformen, dvs. orale tabletter, kapsler, eliksirer, siruper og lignende og i samsvar med konvensjonell farmasøytisk praksis.

[0085] F.eks. for oral administrering i form av en tablett eller kapsel, kan den aktive legemiddelkomponenten kombineres med en oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel, inert bærer, slik som laktose, stivelse, sukrose, glukose, metylcellulose, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol og lignende; for oral administrering i flytende form kan de orale legemiddelkomponentene kombineres med enhver oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel inert bærer, slik som etanol, glyserol, vann og lignende. Videre, når ønsket eller nødvendig, kan egnede bindemidler, smøremidler, desintegreringsmidler og fargemidler også inkorporeres i blandingen. Egnede bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukkere, slik som glukose eller beta-laktose, maissøtningssmidler, naturlige og syntetiske gummier, slik som akasie, tragant eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylenglykol, voks og lignende. Smøremidler anvendt i disse doseringsformene inkluderer natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Desintegreringsmidler inkluderer, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende.

[0086] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres i form av liposomleveringssystemer, slik som små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes fra en rekke fosfolipider, som f.eks. kolesterol, stearylamin eller fosfatidylkolin.

[0087] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også kobles med løselige polymerer som målrettbare legemiddelbærere. Slike polymerer kan inkludere polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamid-fenol, polyhydroksyetylaspartamidfenol, eller polyetylenoksid-polylysin substituert med palmitoylrester. Videre kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kobles til en klasse av bionedbrytbare polymerer som er nyttige for å oppnå kontrollert frigjøring av et legemiddel, f.eks. polymelkesyre, polyglykolsyre, kopolymerer av polymelkesyre og polyglykolsyre, polyepsilon-kaprolakton, polyhydroksysmørsyre, polyortoestere, polyacetal, polydihydropyraner, polycyanoacylater og tverrbundne eller amfipatiske blokkopolymerer av hydrogeler.

[0088] Doseringsformer (farmasøytiske sammensetninger) egnet for administrering kan inneholde fra omtrent 1 milligram til omtrent 1000 milligram aktiv bestanddel per doseenhed. I disse farmasøytiske sammensetningene vil den aktive bestanddelen vanligvis være til stede i en mengde på fra omtrent 0,1 til 95 vekt-% basert på den totale vekten av sammensetningen.

[0089] Gelatinkapsler kan inneholde den aktive bestanddelen og pulveriserte bærere, slik som laktose, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Lignende fortynningsmidler kan anvendes til å lage komprimerte tabletter. Både tabletter og kapsler kan fremstilles som produkter med langvarig frigjøring for å gi kontinuerlig frigjøring av legemiddel over en periode på timer. Komprimerte tabletter kan sukkerbelegges eller filmbelegges for å maskere enhver ubehagelig smak og beskytte tabletten fra atmosfæren, eller belegges enterisk for selektiv nedbrytning i mage-tarmkanalen.

[0090] Flytende doseringsformer for oral administrering kan inneholde fargestoffer og smakstilsetninger for å øke pasientens aksept.

[0091] Generelt er vann, en egnet olje, saltløsning, vandig dekstrose (glukose) og beslektede sukkerløsninger og glykoler, slik som propylenglykol eller polyetylen-glykoler egnede bærere for parenterale løsninger. Løsninger for parenteral administrering inneholder fortrinnsvis et vannløselig salt av den aktive bestanddelen, egnede stabiliseringsmidler, og om nødvendig, bufferstoffer. Antioksiderende midler, slik som natriumbisulfitt, natriumsulfitt eller askorbinsyre, enten alene eller kombinert, er egnede stabiliseringsmidler. Også anvendt er sitronsyre og dets salter og natrium-EDTA. I tillegg kan parenterale løsninger inneholde konserveringsmidler, slik som benzalkoniumklorid, metyl- eller propylparaben og klorbutanol.

[0092] Egnede farmasøytiske bærere er beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, en standard referansetekst på dette området.

BIOLOGISKE ANALYSER

JAK2-tyrosinkinaseanalyse

[0093] Analysene ble utført i V-bunn 384-brønns plater. Det endelige analysevolumet var 30 µl fremstilt fra 15 µl tilsetninger av enzym og substrater (fluoresceinert peptid og ATP) og testforbindelser i analysebuffer (100 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 25 mM beta-glycerolfosfat, 0,015 % Brij35 og 4 mM DTT). Reaksjonen ble initiert ved kombinasjonen av JAK2 med substrater og testforbindelser. Reaksjonen ble inkubert ved romtemperatur i 60 min. og avsluttet ved å tilsette 45 µl 35 mM EDTA til hver prøve. Reaksjonsblandingen ble analysert på Caliper LabChip 3000 ved elektroforetisk separering av det fluorescerende substratet og det fosforylerte produktet. Hemmedata ble beregnet ved sammenligning med ingen enzymkontrollreaksjoner for 100 % hemming og kun-vehikkel-reaksjoner for 0 % hemming. Den endelige konsentrasjonen av reagenser i analysene er ATP, 30 µM; JAK2-fluorescerende peptid, 1,5 µM; JAK2, 1 nM; og DMSO, 1,6 %. Doseresponskurvene ble generert for å bestemme konsentrasjonen som er nødvendig for å hemme 50 % av kinaseaktiviteten (IC₅₀). Forbindelsene ble løst ved 10 mM i dimetylsulfoksid (DMSO) og evaluert ved elleve konsentrasjoner, hver i duplikat. IC₅₀-verdier ble avledet ved ikke-lineær regresjonsanalyse

JAK3-tyrosinkinaseanalyse

[0094] Analysene ble utført i V-bunn 384-brønns plater. Det endelige analysevolumet var 30 µl fremstilt fra 15 µl tilsetninger av enzym og substrater (fluoresceinert peptid og ATP) og testforbindelser i analysebuffer (100 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 25 mM beta-glycerolfosfat, 0,015 % Brij35 og 4 mM DTT). Reaksjonen ble initiert ved kombinasjonen av JAK3 med substrater og testforbindelser. Reaksjonen ble inkubert ved romtemperatur i 60 min. og avsluttet ved å tilsette 45 µl av 35 mM EDTA til hver prøve. Reaksjonsblandingen ble analysert på Caliper LabChip 3000 ved elektroforetisk separering av det fluorescerende substratet og det fosforylerte produktet. Hemmedata ble beregnet ved sammenligning med ingen enzymkontrollreaksjoner for 100 % hemming og kun-vehikkel-reaksjoner for 0 % hemming. Den endelige konsentrasjonen av reagenser i analysene er ATP, 8 µM; JAK3-fluorescenspeptid, 1,5 µM; JAK3, 2,5 nM; og DMSO, 1,6 %. Doseresponskurvene ble generert for å bestemme konsentrasjonen som er nødvendig for å hemme 50 % av kinaseaktiviteten (IC₅₀). Forbindelsene ble løst opp ved 10 mM i dimetylsulfoksid (DMSO) og evaluert ved elleve konsentrasjoner, hver i duplikat. IC₅₀-verdier ble avledet ved ikke-lineær regresjonsanalyse.

Celleprolifereringshemmingsanalyse

[0095] Forbindelsene ble evaluert for sin evne til å hemme celleproliferering, ved hjelp av en analyse som måler tymidininkorporering i DNA-et av den delende cellen, som er direkte korrelert med celletall. SET-2-cellene ble sådd ut på 10 000 celler/brønn i 96-brønns plater og dyrket i 24 timer i RPMI-1640 supplert med 20 % føtalt bovint serum, før testforbindelsene ble tilsatt. Forbindelsene ble fortynnet i dyrkningsmediet slik at sluttkonsentrasjonen av dimetylsulfoksid aldri oversteg 0,1 %. Etter tilsetning av forbindelsene ble cellene dyrket i ytterligere 72 timer før celleproliferering ble bestemt ved måling av DNA-syntese med ³H-tymidininkorporering.

[0096] Forbindelsene beskrevet i dette dokumentet ble testet i JAK2- og celleprolifereringshemmende analyse beskrevet ovenfor. De følgende resultatene ble oppnådd.

TABELL 1

Eksempel#	JAK2 (IC ₅₀ , µM)	SET-2 (IC ₅₀ , µM)
3	1,50E-03	0,01
4	0,03	2,53
15	1,52E-03	0,49
29	0,01	10,00
33	6,37E-04	0,01
34	1,50E-03	0,24
35	5,36E-04	2,85
38	0,04	0,06
49	0,05	3,93
53	1,47E-03	0,10
55	7,48E-04	4,30E-03
61	7,51E-04	
70	7,33E-04	0,33
73	1,00E-03	0,06
81	0,01523	0,339
98	0,000695	0,007365
101	7,43E-04	10,00
109	1,52E-03	4,15

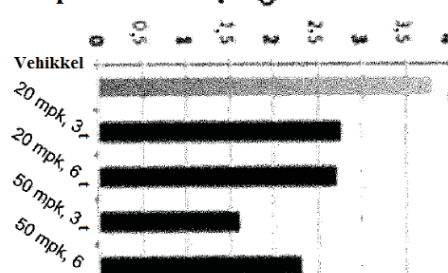
Eksempel#	JAK2 (IC50, μ M)	SET-2 (IC50, μ M)
116	1,49E-03	0,17
125	0,05	1,27

[0097] Forbindelsene som er beskrevet i dette dokumentet er testet i én eller flere av de ovenfor identifiserte analysene og har blitt funnet å være aktive.

5 C. *In vivo*-analyse

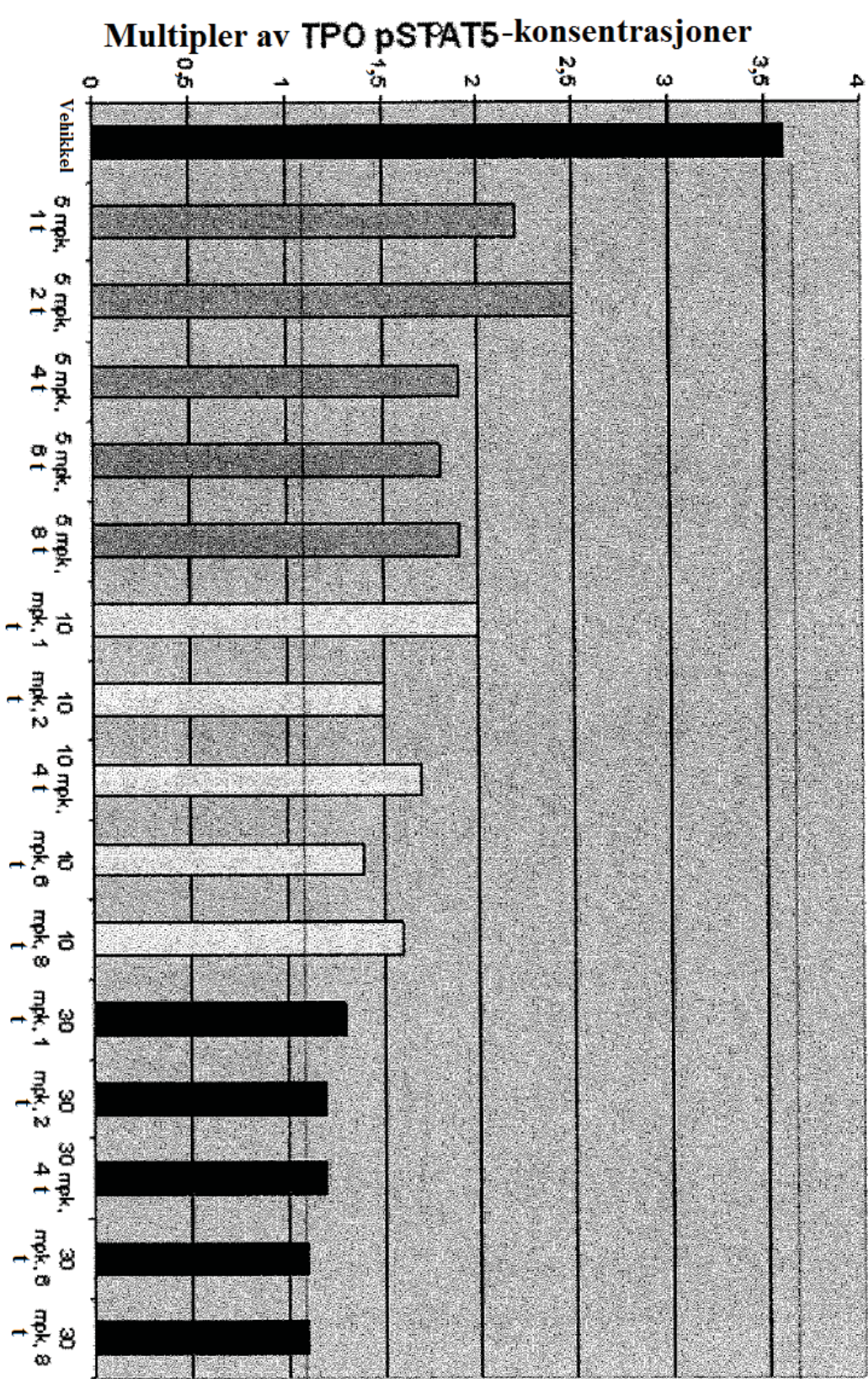
[0098] Forbindelse formulert i passende vehikkel ble administrert til mus, enten som en oral bolus eller injisert intraperitonealt eller subkutan til Balb/C-mus. Blodprøvene ble samlet inn gjennom orbital blødning eller hjertepunktering på ulike tidspunkter etter forbindelsesadministrering. Alikvoter (90 μ l) av blodet ble plassert i en 96-brønns plate. Fortynnet løsning (5 μ l) av murint trombopoietin (mTPO; Peprotech) (fortynnet 1:1000 i dPBS/BSA, 2 μ l i 2 ml dPBS/BSA ble levert til hver brønn for veistimulering. Platene ble inkubert ved 37 °C i et vannbad i 10 minutter. 1,5 ml av fikserings-/lyseringsløsningen (fra BD Biosciences) ble tilsatt til hver brønn. Prøvene ble deretter inkubert ved 37 °C i 15 minutter for å sikre lysering av røde blodceller (RBC-er). Platene ble sentrifugert ved 2000 rpm i 5 minutter, og aspirert ved hjelp av V&P 96-brønnaspiratoren. Cellene ble vasket med dPBS, resentrifugert, resuspendert og overført til en vanlig 96-brønns plate. Cellene ble vasket to ganger med dPBS, etterfulgt av tilsetning av CD61 FTTC (fra eBiosciences) for overflatereseptorfarging i 45 minutter i mørket ved romtemperatur. Cellene ble deretter vasket i dPBS og permeabilisert for pSTAT5-farging som følger: 200 μ l av permeabiliseringbuffer III (fra BD Bioscience) ble tilsatt, og prøvene ble inkubert på is i 30 minutter og deretter ble prøvene vasket to ganger med dPBS/1 % BSA og resuspendert i 100 μ l av dPBS/BSA inneholdende Stat5 (pY695) Alexa-647-antistoffer. Prøvene ble inkubert ved romtemperatur i mørket i 45 minutter, vasket to ganger og resuspendert i 10 μ l av Stat5 (pY695) Alexa 647-antistoffene og tilsatt til prøven. Prøvene ble resuspendert i 200 μ l av dPBS/BSA og kjørt på FACSCanto på prøvebilder og ble behandlet ved hjelp av Diva 6 og FlowJo 8.5.3-analyseprogramvare.

Multipler av TPO-pSTAT5-nivåer

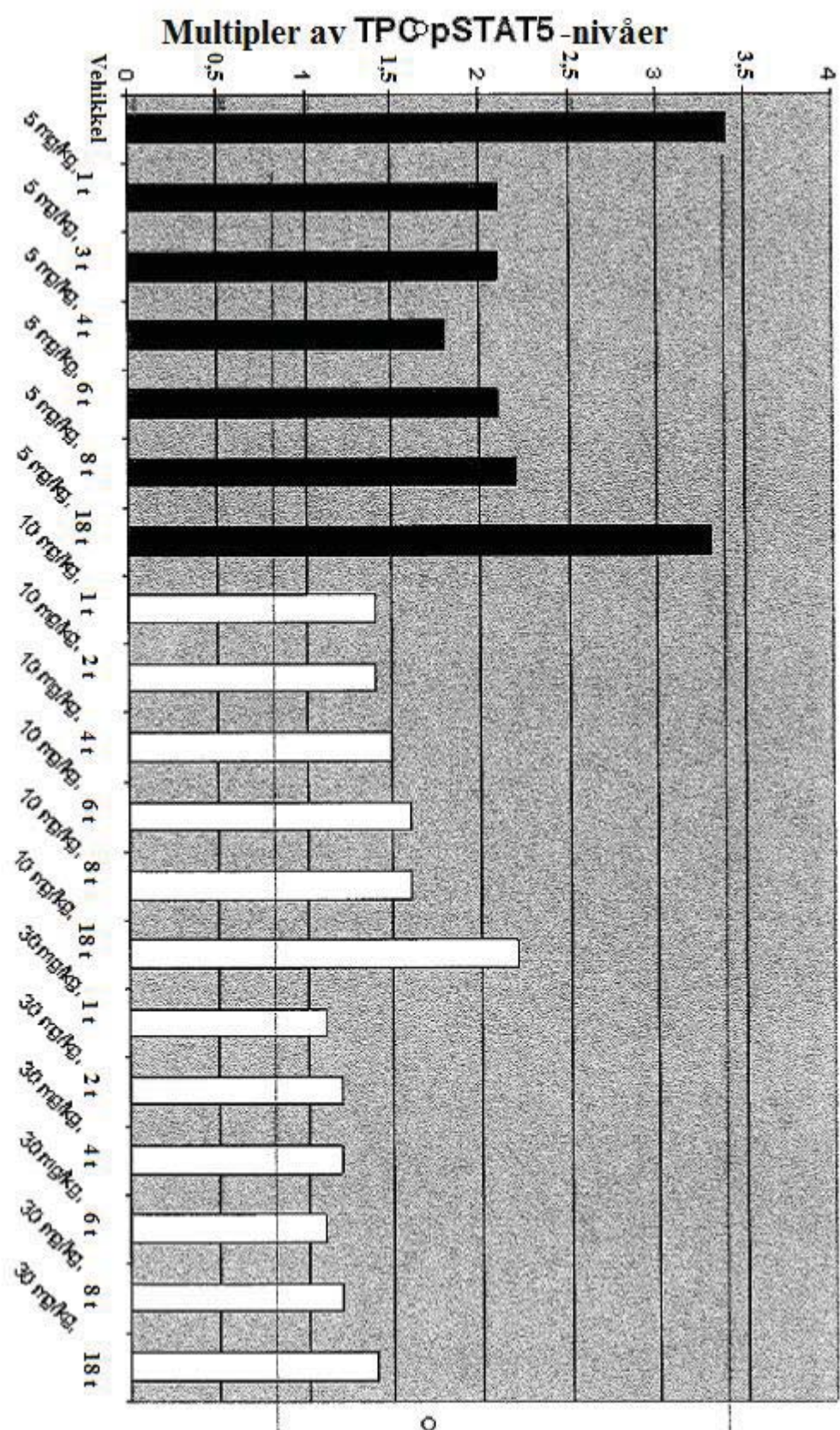


Data for eksempel 26

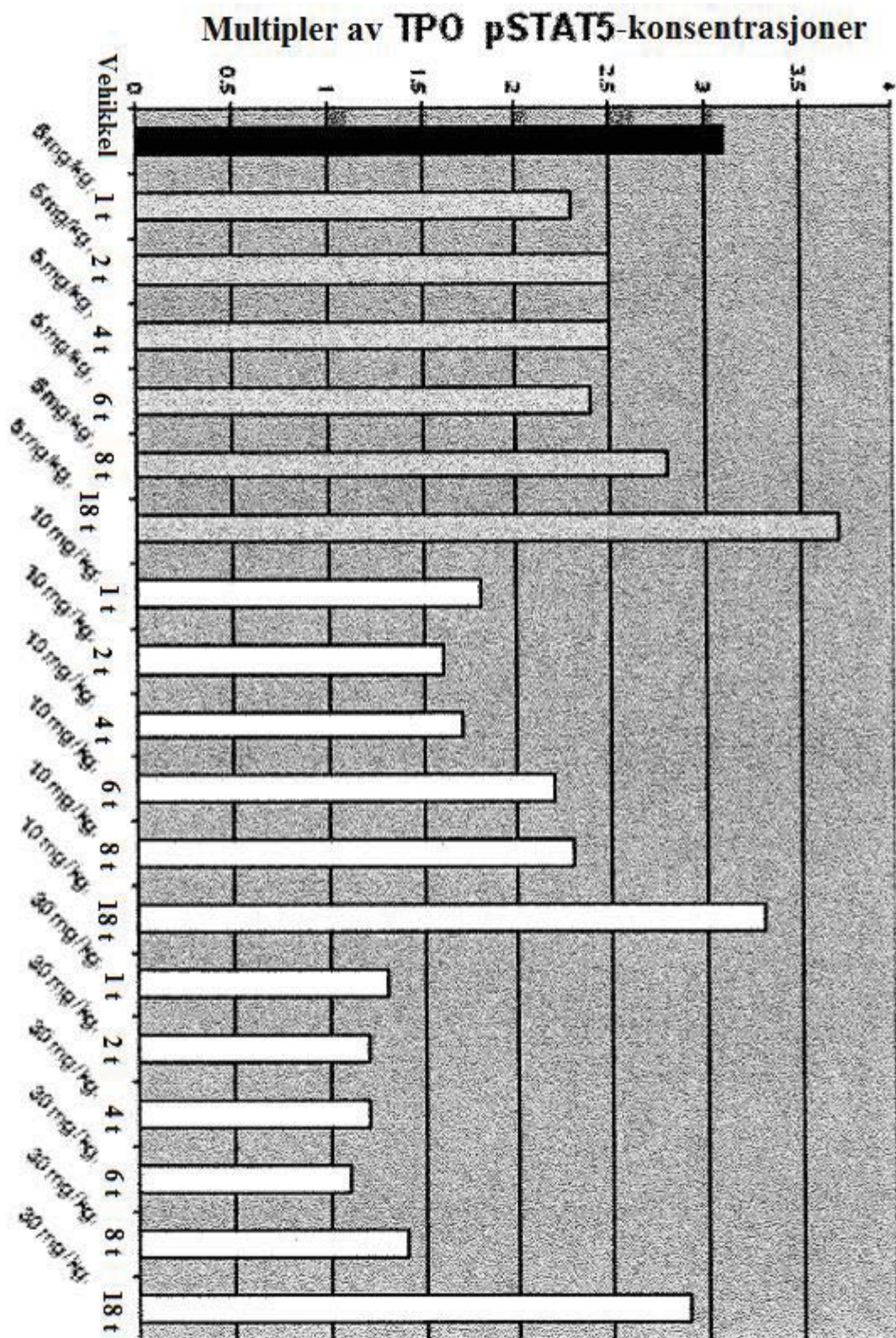
In vivo data for eksempel 73



Data for eksempel 74



Data for eksempel 76



FORKORTELSER

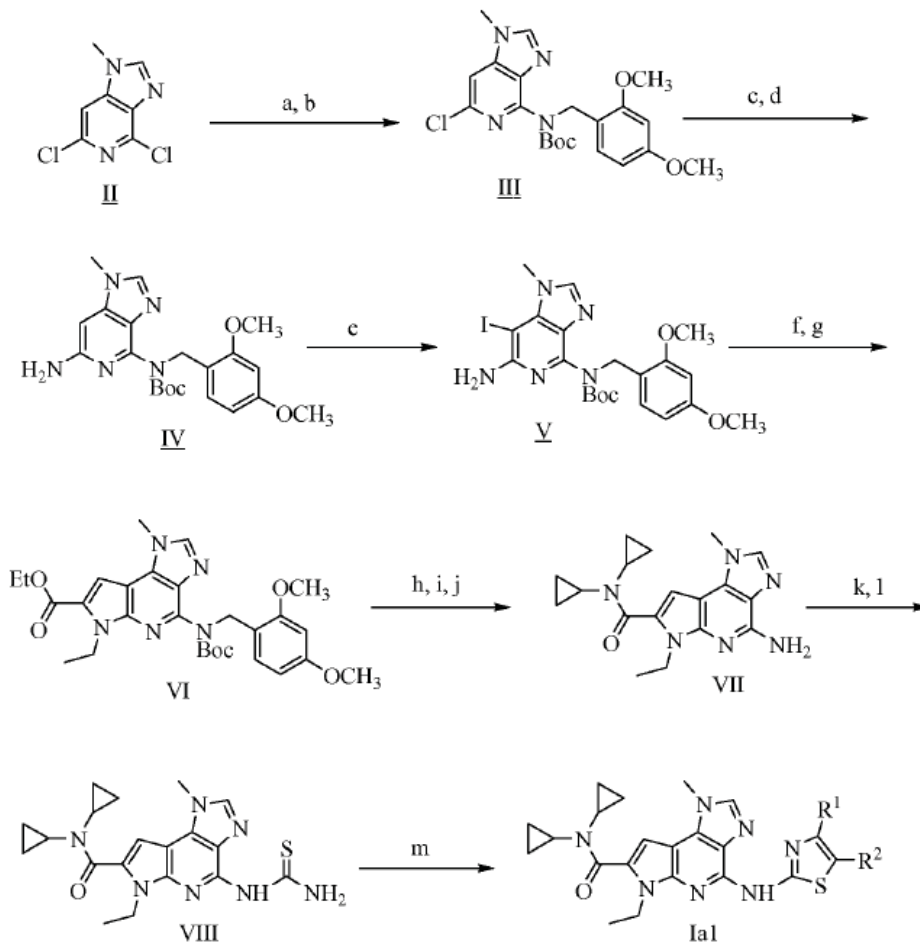
[0099] De følgende forkortelsene kan benyttes i fremgangsmåtene for fremstilling og eksempler:

	t =	timer
5	DCM =	diklormetan
	THF =	tetrahydrofuran
	HPLC =	høyytelsesvæskeskromatografi
	DIEA =	diisopropyletylamin
	i-PrOH =	isopropylalkohol
10	TFA =	trifluoreddiksyre
	Min =	minutter
	DMF =	dimetylformamid
	EDC =	N-(3-dimetylaminopropyl)N'-etylkarbodiimid
	HOBt =	hydroksybenzotriazol
15	NMP =	N-metylpyrolidinon
	EtOAc =	etylacetat
	AcOH =	eddiksyre
	BOP-reagens =	benzotriazol-1-yl-oksy-tris-(dimetylamino)- fosfoniumheksafluorofosfat
20	Brine =	mettet vandig natriumkloridløsning
	Et ₃ N =	trietylamin
	t _R =	retensjonstid
	rt =	romtemperatur
	NCS =	N-klorosuksinamid
25	NBS =	N-bromosuksinamid
	NIS =	N-jodosuksinamid

Fremstillingsfremgangsmåter

[0100] Forbindelser av den generelle formelen I, der R-gruppen er tiazol (som i IaI) og R¹- og R²-gruppene er CF₃ eller alkyl eller sykloalkyl eller kombinert for å danne en mettet karbosyklisk eller heterosyklisk ring, eller der R₂-gruppen er COOR^b kan fremstilles ved å anvende den generelle fremgangsmåten avbildet i skjema 1. Diklormellomprodukt II (fremstilt ved hjelp av prosedyren rapportert i WO200612237) kunne kombineres med en 2,4-dimetoksybenzyl, og det resulterende sekundære aminet dekkes med egnet beskyttende gruppe (Boc) (III). Det andre kloratomet kunne omdannes til det tilsvarende aminet (IV) gjennom benzofenoniminmellomproduktet. Aminoforbindelsen kunne halogeneres til mellomprodukt V. V kunne utsettes for overgangsmetallmediert indolringdannelse, og det resulterende indolnitrogenet dekkes med etyljodid for å gi VI. Esterhydrolyse etterfulgt av amidbindingsdannelse og

spalting av beskyttende grupper med syrebehandling ville gi amin VII. Amin VII kan omdannes til tiourea-VIII først ved kobling med benzoylisotiocyanat, etterfulgt av behandling med vandig base. Dannelse av tiazol kan oppnås ved kondensasjon med et α -bromketonderivat ($R^1CHBrCOR^2$).



5

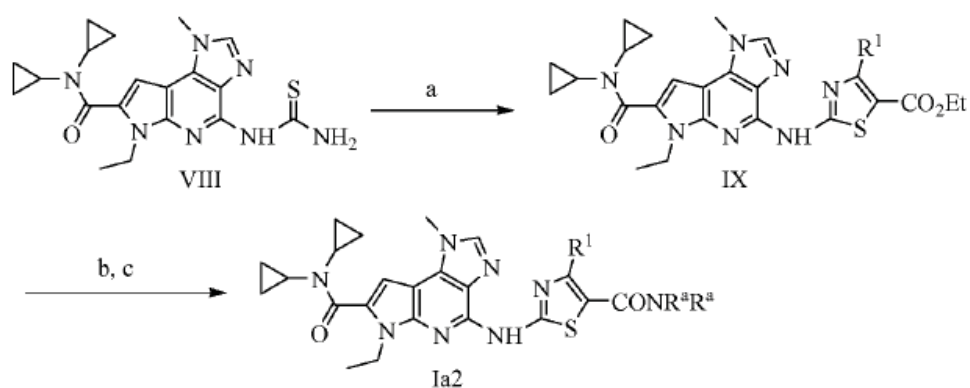
- a) 2,4-dimetoksybenzylamin, varme; b) NaHMDS, Boc_2O ; c) $(Ph)_2=NH$; d) HCl;
 e) NIS; f) $Pd_2(dba)_3$, etylpyruvat; g) EtI, Cs_2CO_3 ; h) NaOH (vandig);
 i) disyklopropylamin HCl, HATU, DIPEA; j) TFA; k) benzoylisotiocyanat;
 l) NaOH (vandig); m) $R^2CHBrCOR^1$

10

Skjema 1

[0101] Forbindelser av den generelle formelen Ia2 der R^1 -gruppen er $CONR^aR^a$ kunne foretas ved hjelp av reaksjonsskjemaet 2. Tioureamellomprodukt (VIII) kunne kombineres med $EtO_2CCHBrCOR^1$ for å gi tiazolesteren (IX). Esteren kunne hydrolyseres og syren kunne kobles med amin for å gi tiazolamidderivat (Ia)

15

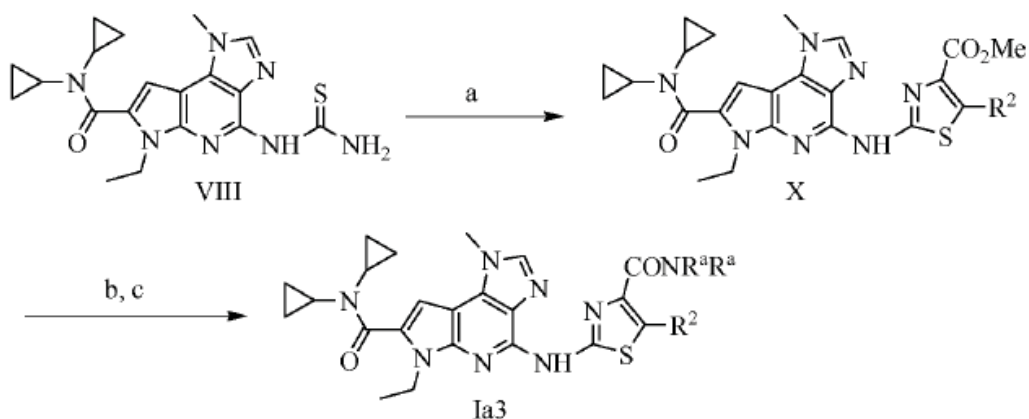


a) $\text{EtO}_2\text{CCHBrCOR}^1$; b) NaOH (vandig); c) HNR^aR^a , HATU, DIPEA

Skjema 2

5

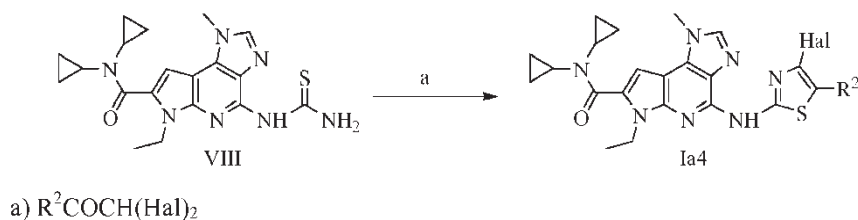
[0102] Tilsvarende kunne forbindelser av generell formel Ia3 der R^1 -gruppen er CONR^aR^a fremstilles ved hjelp av den generelle protokollen avbildet i skjema 3.



a) $\text{R}^2\text{CHBrCOCO}_2\text{Me}$; b) NaOH (vandig); c) HNR^aR^a , HATU, DIPEA

Skjema 3

[0103] Forbindelser av den generelle formelen Ia der R^1 er halogen (Cl, Br eller I) kunne fremstilles ved kondensering av et α, α' -dihaloketon som avbildet i skjema 4.



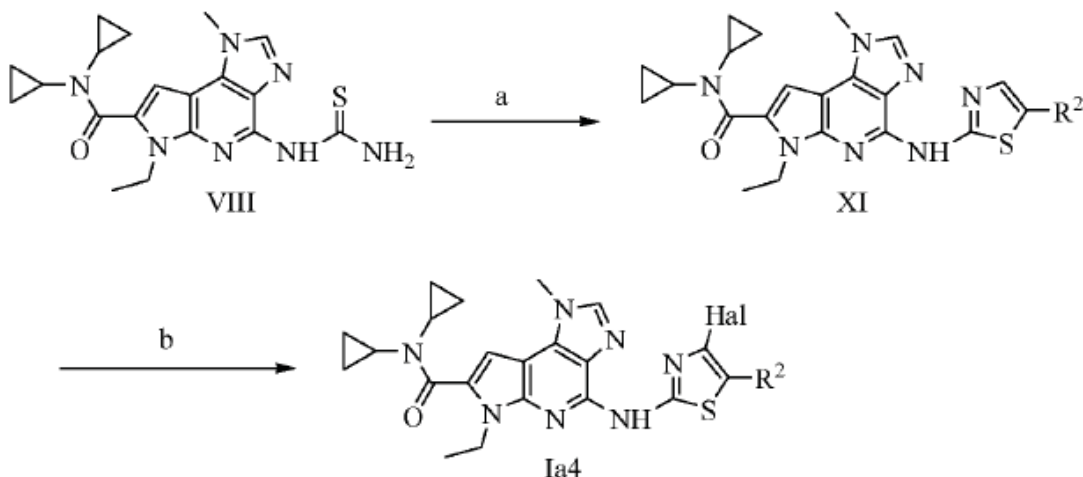
Skjema 4

10

15

[0104] Alternativt kunne tioureaderivatet VIII omdannes ved romtemperatur inn i C-5 usubstituert tiazol XI og deretter halogeneres direkte ved hjelp av elektrofil halogenkilde eller gjennom metallering etterfulgt av bråkjøling med et elektrofil halogeneringsmiddel (skjema 5).

5

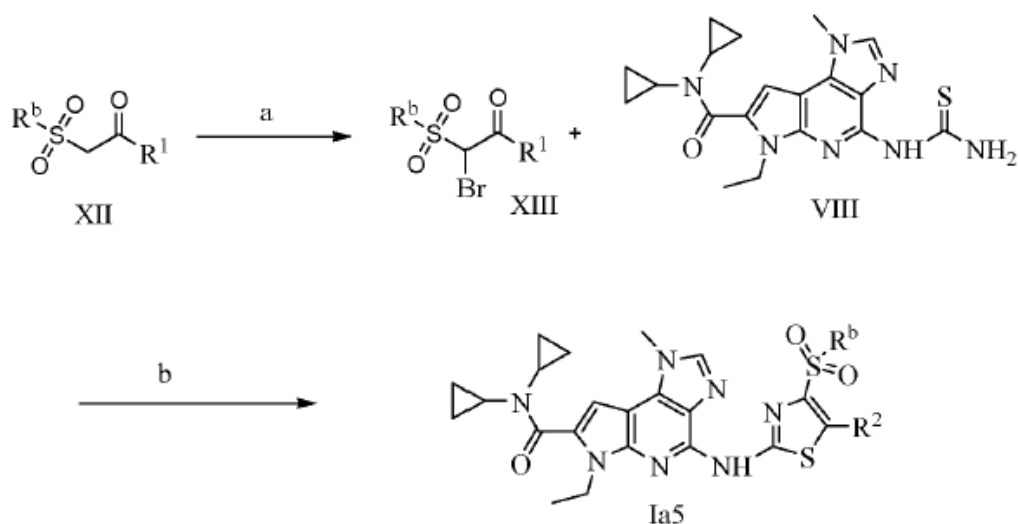


a) $\text{BrCH}_2\text{COR}^2$; b) Selectfluor eller NCS eller NBS eller NIS eller tBuLi etterfulgt av Selectfluor eller NBS eller NCS

Skjema 5

10

[0105] Forbindelser av generell formel Ia5 der R^1 er SO_2R^b kunne syntetiseres ved anvendelse av den generelle syntetiske tilnærmingen vist i skjema 6.

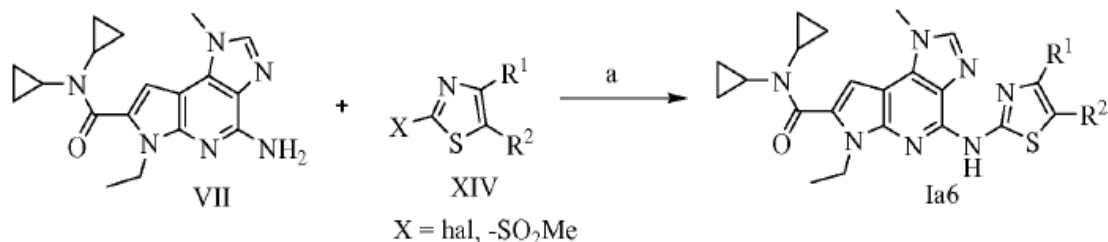


a) Br_2 - eddiksyre ; b) EtOH, varme

Skjema 6

15

[0106] Forbindelser av den generelle formelen Ia, der R^1 og R^2 kombineres for å danne en aromatisk eller heteroaromatisk ring kunne fremstilles ved hjelp av skjema 7.

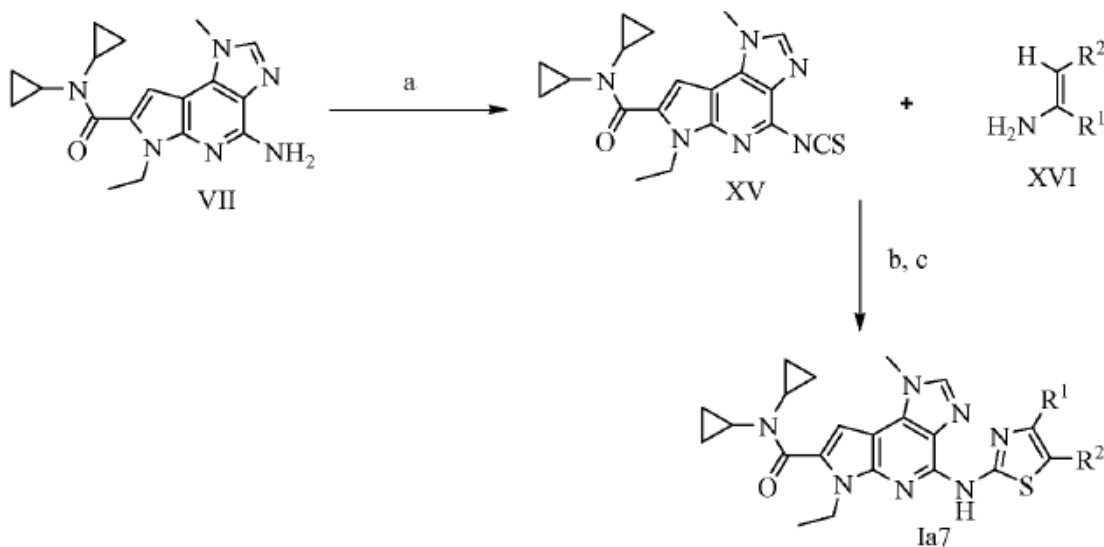


5

a) Pd(0)-katalysator, NaOtBu, fosfinligand, varme

Skjema 7

[0107] Alternativt kunne disse forbindelsene fremstilles ved først kobling av anilin eller heteroanilin (XVI) med isotiocyanat (XV), etterfulgt av oksidativ ringslutning (skjema 8).



15

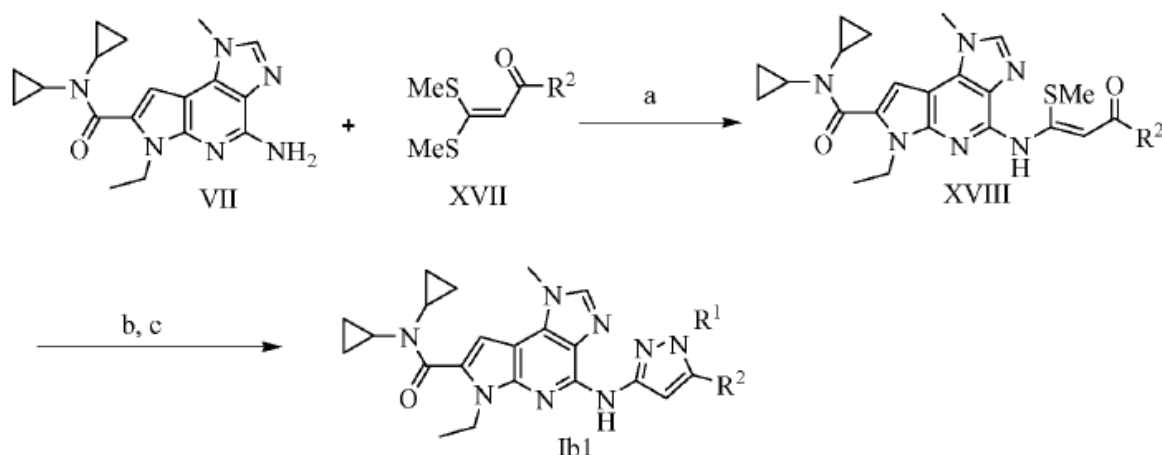
a) 1,1'-tiokarbonyldi-2(1H)-pyridin; b) NaH; c) NIS

Skjema 8

[0108] Forbindelser av den generelle formelen Ib1 kunne fremstilles ved hjelp av den generelle syntetiske tilnærmingen avbildet i skjema 9. Anilinet VII kunne kombineres med γ -ditiometylketonforbindelse XVII, (fremstilt ved hjelp av prosedyren rapportert ved romtemperatur i Synlett, s. 2331 (2008)) i henhold til grunnleggende tilstand for å

20

gi XVIII. Trinnvis kondensering av det Boc-beskyttede hydrazinderivatet ville gi det nødvendige pyrazolet Ib1.



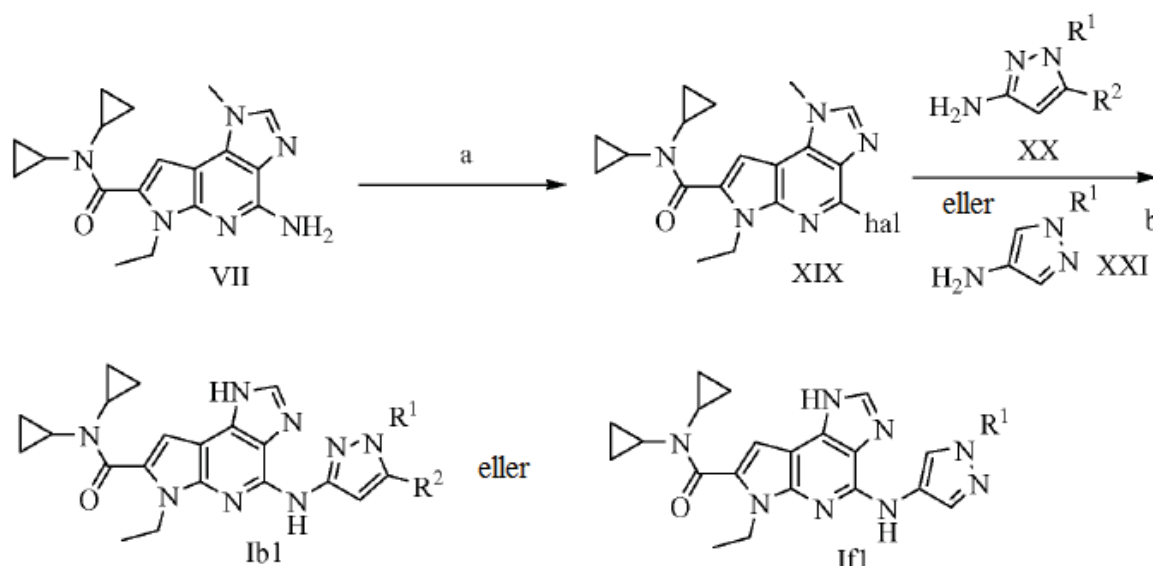
5

a) NaH, THF; b) $R^1N(Boc)NH_2$, AcOH, 35-40 °C; c) HCO_2H eller TFA, 60 °C

Skjema 9

[0109] Forbindelser av den generelle formelen Ib1 eller If1 og 1f kunne også fremstilles ved kobling av C-4-haloderivat (XIX) med et passende substituert 2-aminopyrazolderivat (XX) ved hjelp av en overgangsmetallkatalysert reaksjon (skjema 10).

10

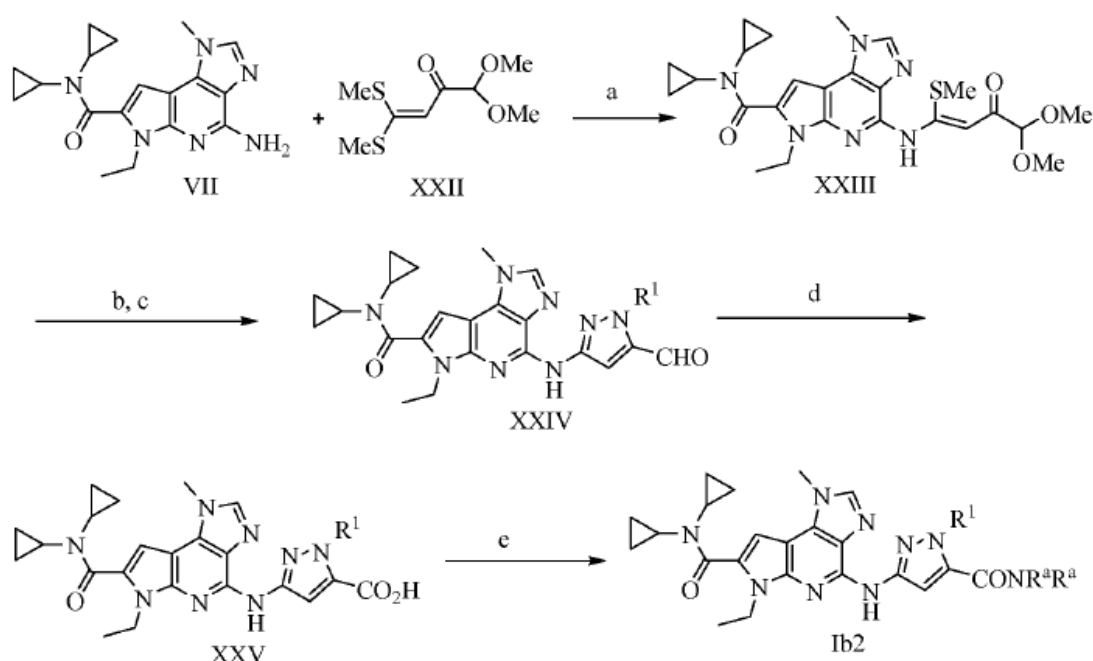


a) isoamylnitritt, CH_2I_2 eller isoamylnitritt, CH_2Br_2 ; b) $Pd_2(dba)_3$, Xanphos, Cs_2CO_3

Skjema 10

15

[0110] Forbindelser av den generelle formelen Ib2 der R²-gruppen er CONR^aR^a kunne syntetiseres ved anvendelse av skjema 11. Anilin VII kunne kombineres med γ -ditiometylketonderivat XXII, (fremstilt ved hjelp av prosedyren fra Tetrahedron, s. 2631 (2003)) for å gi mellomprodukt XXIII. Trinnvis kondensering av Boc-beskyttet hydrazinderivat ville gi det nødvendige pyrazolaldehydet XXIV. Aldehyd kunne oksideres ved hjelp av ozon eller natriumhypokloritt for å gi karboksylsyre XXV. Kobling av syre XXV med amin ville gi pyrazolamid Ib2.

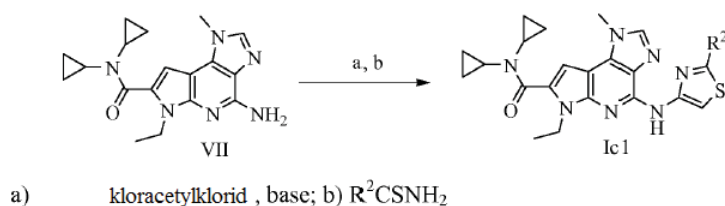


a) NaH, THF, varme; b) R¹N(Boc)NH₂, AcOH; c) TFA; d) okson eller natriumhypokloritt
; e) HNR^aR^a, HATU, DIPEA

Skjema 11

10

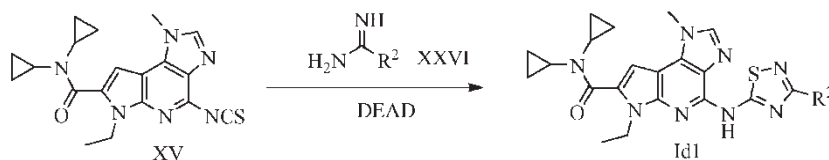
[0111] Forbindelser av generell formel Ic1 kunne fremstilles ved hjelp av den generelle protokollen som vist i skjema 12. Anilin VII kunne kombineres med kloracetylklorid, og det resulterende amidet kunne behandles med tioamid (R²CSNH₂) for å gi tiazol Ic1.



Skjema 12

15

[0112] Forbindelser av den generelle formelen Id1 kunne fremstilles i henhold til skjema 13. Tidligere beskrevet isotiocyanatderivat XV kunne kombineres med amidin XXV i henhold til dehydrerende reaksjonsforhold for å gi 1,2,4-tiadiazol (Id1).

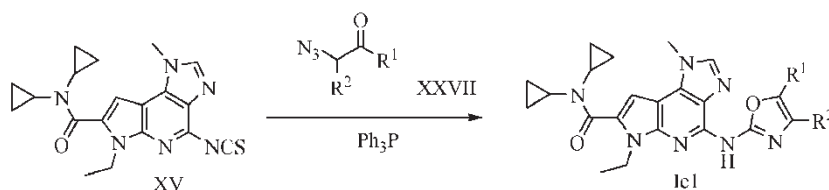


5

Skjema 13

[0113] Forbindelser av den generelle formelen 1e1 kunne fremstilles ved anvendelse av en syntetisk tilnærming som vist i skjema 14. Isotiocyanat XV kunne kombineres med azid XXVI i nærvær av fosfin for å gi 1,3-oksazol 1e1.

10

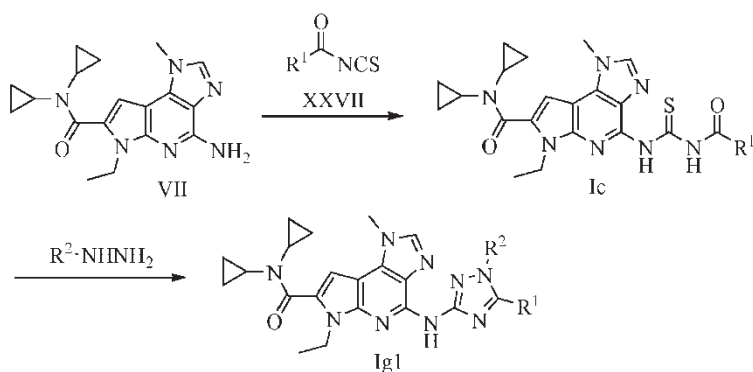


Skjema 14

15

[0114] Forbindelser av den generelle formelen 1g1 kunne fremstilles ved hjelp av en syntetisk tilnærming som vist i skjema 15. Amin VII kunne kombineres med acylisotiocyanat XXVII. Acyltioureaidoet kunne kondenseres med hydrazinderivat for å gi 1,2,4-triazolderivat 1g1.

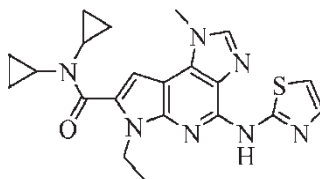
20



Skjema 15

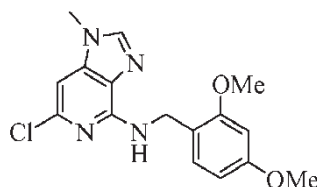
EKSEMPLER

Eksempel 1

[0115]

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

1A Fremstilling av 6-klor-N-(2,4-dimetoksybenzyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin

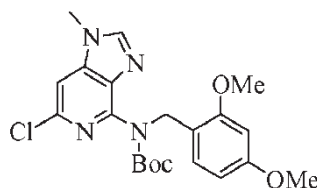
[0116]

[0117] I en 200 ml rundbunnet kolbe ble 4,6-diklor-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (15 g, 74,2 mmol) (fremstilt i henhold til WO2006122137 eksempel A1.5) løst opp i 2,4-dimetoksybenzylamin (25 ml, 166 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 110 °C i 3 timer og avkjølt til romtemperatur. Vann ble tilsatt, og et brunt farget faststoff ble utfelt. Vakuumfiltrering ga et brunt faststoff. Faststoffet ble vasket med etylacetat og heksan for å gi 6-klor-N-(2,4-dimetoksybenzyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (23,459 g, 95 % utbytte) i form av et kremfarget faststoff.

[0118] MS (ESI) m/z 333,0 (M+H).

[0119] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H, J=6,19 Hz), 7,06 (d, 1 H, J=8,25 Hz), 6,87 (s, 1 H), 6,55 (d, 1 H, J=2,47 Hz), 6,42 (dd, 1 H, J=8,52, 2,47 Hz), 4,54 (d, 2 H, J=5,77 Hz), 3,82 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H).

1B Fremstilling av tert-butyl-6-klor-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat

[0120]

[0121] Til en løsning av 6-klor-N-(2,4-dimetoksybenzyl)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amin (eksempel 1A, 0,63 g, 1,893 mmol) i tetrahydrofuran (38 ml) avkjølt

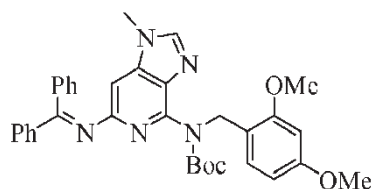
til -78 °C, ble det langsomt tilsatt NaHMDS (1,0 M THF, 2,366 ml, 2,366 mmol). Etter omrøring ved -78 °C i 30 min ble BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol) tilsatt. Kjølebadet ble fjernet og reaksjonen ble tillatt for å oppvarmes til rt ON. Ved HPLC ble det observert ~ 50 % omdanning. Løsningen ble på nytt avkjølt til -78 °C. NaHMDS (1,0 M THF, 2,366 ml, 2,366 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 min før tilsetning av BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol). Kjølebadet ble fjernet og reaksjonen oppvarmet til romtemperatur i 5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket to ganger med vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne ved eluering med 50 – 100 % etylacetat/heksan for å gi tert-butyl-6-klor-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat (0,638 g, 78 % utbytte) i form av et skummende hvitt faststoff.

[0122] MS (ESI) m/z 433,0 (M+H)

[0123] ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H, J=8,31 Hz), 7,19 (s, 1 H), 6,38 (dd, 1 H, J=8,31, 2,52 Hz), 6,32 (d, 1 H, J=2,52 Hz), 5,13 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H).

1C Fremstilling av tert-butyl 2,4-dimetoksybenzyl(6-(difenylmetylenamino)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)karbammat

[0124]



[0125] Vannfritt dioksan (4 ml) ble tilsatt til en blanding av tert-butyl-6-klor-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl-(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat (eksempel 1B, 0,638 g, 1,474 mmol), benzofenonimin (0,297 ml, 1,769 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,270 g, 0,295 mmol), 9,9-dimetyl-4,5-bis(difenylfosfino)xanten (0,256 g, 0,442 mmol) og cesiumkarbonat (0,672 g, 2,063 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90 °C over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket to ganger med vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne ved eluering med 50-100 % etylacetat/heksan for å tilveiebringe tert-butyl 2,4-dimetoksybenzyl(6-(difenylmetylenamino)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)karbammat (0,757 g, 89 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

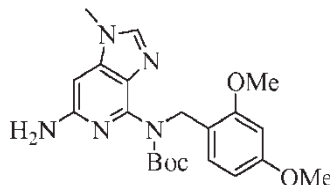
[0126] MS (ESI) m/z 414,0 (M-CPh₂+2H)

[0127] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,67 (dd, 2 H, $J=8,56$, 1,51 Hz), 7,44 - 7,60 (m, 3 H), 7,25 (d, 1 H, $J=8,31$ Hz), 6,96 - 7,11 (m, 4 H), 6,87 (s, 1 H), 6,46 (d, 1 H, $J=2,52$ Hz), 6,33 (dd, 1 H, $J=8,56$, 2,27 Hz), 4,52 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 1,25 (s, 9 H)

5

1D Fremstilling av tert-butyl-6-amino-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl-(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat

[0128]



10

[0129] I en 1000 ml rundbunnet kolbe ble tert-butyl-2,4-dimetoksybenzyl(6-(difenylmetylenamino)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)karbamat (eksempel 1C, 9,2 g, 15,93 mmol) omrørt i THF (50 ml). 1 N HCl (33 ml) ble tilsatt. Etter 2 min ble reaksjonen quenched med 1 N NaOH (65 ml) og etylacetat (100 ml). Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Resten ble tørket under vakuum i 1 time og trituret med eter (4x). Isolert tert-butyl 6-amino-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat (6,587 g, 15,93 mmol, 100 % utbytte) i form av et kremfarget faststoff. Materialet ble brakt videre uten ytterligere rensing.

15

[0130] MS (ESI) m/z 413,0 (M+H)

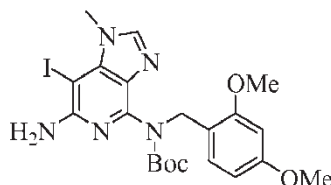
20

[0131] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H, $J=8,31$ 1 Hz), 6,44 (d, 1 H, $J=2,27$ Hz), 6,35 (dd, 1 H, $J=8,56$, 2,27 Hz), 6,25 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,63 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H).

1E Fremstilling av tert-butyl 6-amino-7-jod-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat

25

[0132]



30

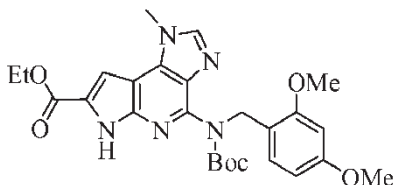
[0133] I en rundbunnet kolbe ble tert-butyl 6-amino-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat (eksempel 1D, 7,887 g, 19,08 mmol) løst opp i MeCN (200 ml) og avkjølt til 0 °C. N-jodsuksinimid (4,51 g, 20,03 mmol) ble løst i det gjenværende MeCN (50 ml) og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen i løpet

av 40 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i ytterligere 10 min og ble quenched med 2 M natriumhydrogensulfitt (125 ml). Omrøring og temperatur ble opprettholdt i 50 min. Blandingen ble overført til en skilletrakt. Det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann og saltløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 120 g kolonne ved eluering med 20-100 % etylacetat/CH₂Cl₂ for å gi tert-butyl 6-amino-7-jod-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat (8,436 g, 82 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0134] MS (ESI) m/z 539,0 (M)

[0135] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H, J=8,06 Hz), 6,43 (d, 1 H, J=2,52 Hz), 6,31 - 6,39 (m, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H)

1F Fremstilling av etyl-4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylat
[0136]



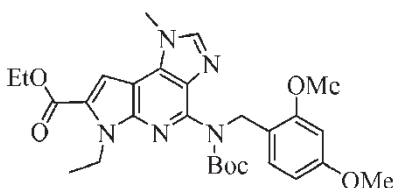
[0137] Til en kolbe fylt med tert-butyl 6-amino-7-jod-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat (eksempel 1E, 3,49 g, 6,47 mmol) i DMA (43,1 ml) ble det tilsatt Pd₂(dba)₃ (0,474 g, 0,518 mmol), etylpyruvat (7,22 ml, 64,7 mmol), og N-metyldisykloheksylamin (2,77 ml, 12,94 mmol).

Reaksjonsblandingen ble spylt med argon i 10 min og varmebehandlet ved 60 °C i 6 timer. Reaksjonen var komplett ved LCMS. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat og mettet, vandig NaHCO₃. Den resulterende emulsjonen ble vakuumfiltrert gjennom en pute av celitt og overført til en skilletrakt. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med 10 % vandig LiCl-løsning (2 x). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Den brune resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 120 g kolonne ved eluering med 40-80 % etylacetat/heksan for å gi etyl-4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylat (2,830 g, 86 % utbytte)

[0138] MS (ESI) m/z 510,0 (M+H)

[0139] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H, $J=8,31$ Hz), 7,39 (d, 1 H, $J=2,27$ Hz), 6,40 (dd, 1 H, $J=8,44$, 2,39 Hz), 6,32 (d, 1 H, $J=2,52$ Hz), 5,16 (s, 2 H), 4,43 (q, 2 H, $J=7,05$ Hz), 4,09 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 1,43 (t, 3 H, $J=7,18$ Hz), 1,40 (s, 9 H)

1G Fremstilling av etyl 4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylat
[0140]

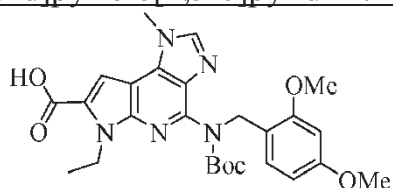


[0141] Til en løsning av etyl-4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylat (eksempel 1F, 5,046 g, 9,90 mmol) i DMF (49,5 ml) ble det tilsatt etyljodid (1,601 ml, 19,81 mmol) og cesiumkarbonat (6,45 g, 19,81 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 60 °C i 60 min og avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vakuumfiltrert for å fjerne cesiumkarbonat. Mettet vandig natriumbikarbonat ble tilsatt og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (2 x). De kombinerte organiske lagene ble vasket med 10 % litiumklorid (3 x), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble videreført.

[0142] MS (ESI) m/z 538,1 ($M+H$)

[0143] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H, $J=8,28$ Hz), 7,43 (s, 1 H), 6,39 (dd, 1 H, $J=8,41$, 2,38 Hz), 6,32 (d, 1 H, $J=2,26$ Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,79 (q, 2 H, $J=7,03$ Hz), 4,41 (q, 2 H, $J=7,28$ Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 1,44 (t, 3 H, $J=7,15$ Hz), 1,41 (s, 9 H), 1,37 (t, 3 H, $J=7,03$ Hz)

1H Fremstilling av 4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylsyre

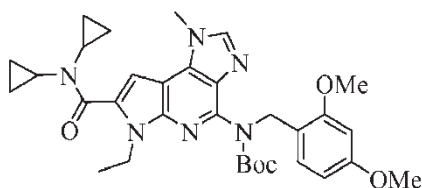


[0145] Til en løsning av etyl-4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksylat (eksempel 1G, 5,32 g, 9,9 mmol) i etanol (49,5 ml) ble det tilsatt 1 N NaOH vandig løsning

(49,5 ml). Reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 60 °C i 3 timer og avkjølt til romtemperatur. Etanol ble fjernet ved konsentrasjon under vakuum. Resten ble surgjort med 1 N HCl, og produktet ble oppsamlet ved vakuumfiltrering. 4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksytsyre (4,3 g, 8,44 mmol, 85 % utbytte over to trinn) ble isolert som et hvitt faststoff etter tørking under vakuum.

[0146] MS (ESI) m/z 510,0 (M+H)

11 Fremstilling av tert-butyl 7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat
[0147]



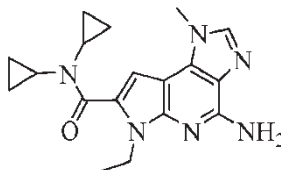
[0148] Til en blanding av 4-(tert-butoksykarbonyl(2,4-dimetoksybenzyl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksytsyre (eksempel 1H, 0,89 g, 1,747 mmol) i acetonitril (17,47 ml) ble det tilsatt disyklopropylaminhydroklorid (0,303 g, 2,271 mmol), N-metylmorfolin (0,499 ml, 4,54 mmol), DMAP (0,021 g, 0,175 mmol) og HATU (0,797 g, 2,096 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og oppvarmet til 50 °C i 45 min. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur. Acetonitril ble fjernet under vakuum, og resten ble fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonat og diklormetan. Det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Det rå faststoffet ble rensert ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 80 g kolonne under eluering med 1-4 % MeOH:CH₂Cl₂ for å gi tert-butyl-7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbammat (0,8 g, 78 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

[0149] MS (ESI) m/z 589,0 (M+H)

[0150] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H, J=8,28 Hz), 6,85 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H, J=8,41, 2,38 Hz), 6,33 (d, 1 H, J=2,51 Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (q, 2 H, J=7,03 Hz), 4,02 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 2,77 - 2,85 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,39 (t, 3 H, J=7,40 Hz), 0,80 - 0,89 (m, 4 H), 0,72 - 0,78 (m, 4 H).

1J Fremstilling av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0151]



5

[0152] Til en løsning av tert-butyl 7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl(2,4-dimetoksybenzyl)karbamat (eksempel 1I, 2,66 g, 4,51 mmol) i diklormetan (33,8 ml) ble det tilsatt TFA (11,28 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 45 min, og ble konsentrert under
 10 vakuum. Den rå resten ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natrium-bikarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (2 x) og de kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Det rå faststoffet ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne under eluering med 4-10 % MeOH:CH₂Cl₂ for å gi 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-
 15 karboksamid (1,2 g, 3,55 mmol, 79 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0153] MS (ESI) m/z 339,2 (M+H)

[0154] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,51 (q, 2 H J=7,13 Hz), 4,04 (s, 3 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H), 0,82 - 0,91 (m, 4 H), 0,70
 20 - 0,81 (m, 4 H).

1 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

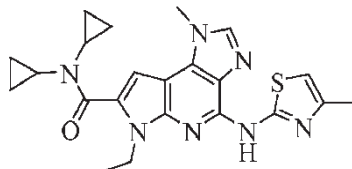
[0155] Til en blanding av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 30 mg,
 25 0,089 mmol) ble 2-bromtiazol (11,98 µl, 0,133 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,18 mg, 0,013 mmol), BINAP (24,84 mg, 0,040 mmol) og natriumtert-butoksid (13,63 mg, 0,142 mmol) tilsatt PhMe (887 µl). Blandingen ble spylt med argon i 5 minutter og oppvarmet til 85 °C i 5,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av
 30 Celite og konsentrert. Den rå resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (4 mg, 10,49 % utbytte) sammen med noe gjenværende utgangsmateriale.

[0156] MS (ESI) m/z 423,0 (M+H)

[0157] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 4,63 (q, 2H, $J = 6,87$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,88 - 2,99 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,64 - 0,70 (m, 4H)

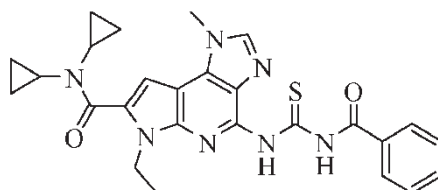
5 Eksempel 2

[0158]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0159] 2A Fremstilling av 4-(3-benzoyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo-4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid



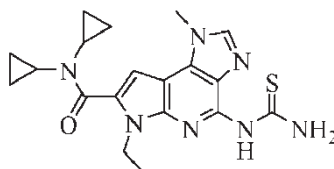
[0160] En løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 234 mg, 0,69 mmol) og benzoylisotiocyanat (0,1 ml, 0,83 mmol) i aceton (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og vann ble tilsatt. Det resulterende brune faststoffet ble oppsamlet ved filtrering og lufttørket for å gi 4-(3-benzoyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (306 mg, 88 % utbytte).

[0161] MS (ESI) $r_t = 1,86$ min, m/z 502 ($M+H$).

[0162] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (br, s., 1H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 1H) 7,58 (t, $J = 7,65$ Hz, 2 H) 7,34 (s, 1H) 4,47 (br, s., 2 H) 4,11 (s, 3 H) 2,90 - 2,99 (m, 2 H) 2,08 (s, 1H) 1,28 (br, s., 3 H) 0,64 - 0,81 (m, 8 H).

32B Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0163]



[0164] 4-(3-benzoyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2A, 306 mg, 0,61 mmol) og 1N NaOH (10 ml, 10,00 mmol) i 10 ml EtOH ble varmebehandlet ved 60 °C i 1 time.

Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Den gjenværende vandige
 5 løsningen ble ekstrahert (3x) med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (diklormetan/metanol 0-4 %) ga N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid i form av et gult faststoff (199 mg, 82 % utbytte).

[0165] MS (ESI) m/z 398 (M+H).

[0166] ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 11,02 (br. s., 1H) 9,27 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,52 (q, J=7,12 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 1,45 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 0,73 - 0,97 (m, 8 H).

2 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0167] N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B, 40 mg, 0,10 mmol) og kloracetone (62,4 mg, 0,40 mmol) i EtOH (2 ml) ble varmebehandlet ved 80 °C i

20 min. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Mettet NaHCO₃-løsning ble tilsatt og det vandige laget ble ekstrahert (3x) med diklormetan. De organiske lagene ble kombinert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble renset ved silikagelkromatografi

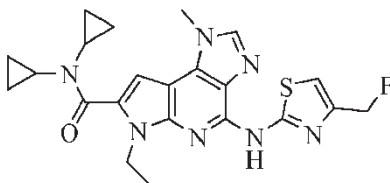
(diklormetan/metanol 0-7 %) for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (9 mg, 12 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0168] MS (CI) m/z 436,1 (M+H)

[0169] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, J= 7,19 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J= 7,15 Hz), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,70 (m, 4H).

Eksempel 3

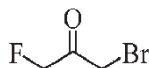
[0170]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-(fluormetyl)thiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

3A Fremstilling av 1-brom-3-fluorpropan-2-on

[0171]



[0172] Bromin (0,36 ml, 7,02 mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av 1-fluorpropan-2-on (0,51 ml, 7,02 mmol) i karbontetraklorid (25 ml). Løsningen ble varmebehandlet ved 45 °C i 3 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og quenched med vann. Etter ekstraksjon med diklormetan (3x), ble de kombinerte organiske fasene tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (0-20 % EtOAc/heksaner) ga 1-brom-3-fluorpropan-2-on i form av en gul olje (118 mg, 65 %).

[0173] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 5,14 (s, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 4,10 (d, J=2,86 Hz, 2 H).

3 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-(fluormetyl)thiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

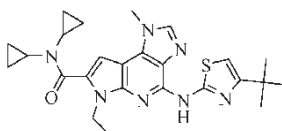
[0174] Fremstilt fra N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) og 1-brom-3-fluorpropan-2-on (eksempel 3A) ved hjelp av den samme prosedyren for 2.

[0175] MS (ESI) rt = 1,94 min, m/z 454 (M+H).

[0176] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 9,34 (br. s., 1H) 7,75 (s, 1H) 6,96 (d, J=3,52 Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 5,27 - 5,53 (m, 2 H) 4,75 (q, J=7,12 Hz, 2 H) 3,98 - 4,11 (m, 3H) 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 1,54 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

Eksempel 4

[0177]



4-(4-tert-butylthiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0178] Fremstilt fra N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) og 1-klor-3,3-dimetylbutan-2-on ved hjelp av den samme prosedyren som er rapportert i 2.

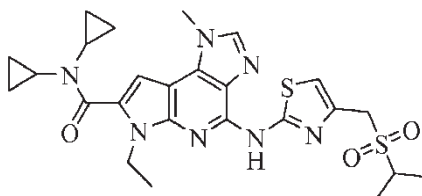
[0179] MS (ESI) $r_t = 1,99$ min, m/z 478 (M+H).

[0180] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7,74 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,74 (q, $J=7,03$ Hz, 1H) 4,04 (s, 3 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 1,53 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,37 (s, 9 H) 0,70 - 0,96 (m, 8 H).

5

Eksempel 5

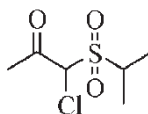
[0181]



10 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-(isopropylsulfonylmetyl)thiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

5A Fremstilling av 1-klor-1-(isopropylsulfonyl)propan-2-on

[0182]



15

[0183] Svovelklorid (0,248 ml, 3,05 mmol) ble tilsatt dråpevis til en løsning av 1-(isopropylsulfonyl)propan-2-on (418 mg, 2,55 mmol) i 1:1 AcOH:DCM (16 ml) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt ved r_t i 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, deretter fortynnet med diklormetan. Det organiske laget ble vasket (2x) med mettet

20 NaHCO_3 -løsning, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å etterlate 800 mg av en fargeløs olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensing.

[0184] ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ ppm 5,19 (s, 1 H) 3,65 (dt, $J=13,66$, 6,90 Hz, 1H) 2,56 (s, 3 H) 1,45 (dd, $J=6,94$, 3,05 Hz, 6 H).

25

5 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-(isopropylsulfonylmetyl)thiazol-2-ylaminol-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0185] Fremstilt fra N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo [4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) og 1-klor-1-(isopropylsulfonyl)propan-2-on (eksempel 5^a) ved å anvende samme prosedyre som rapportert for 2.

30

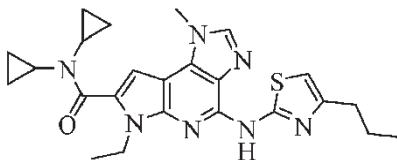
[0186] MS (ESI) $r_t = 1,84$ min, m/z 542 (M+H).

[0187] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7,82 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,73 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,36 (kin, $J=6,88$ Hz, 1H)

2,79 - 2,91 (m, 2 H) 1,53 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,43 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 0,74 - 0,92 (m, 8 H).

Eksempel 6

5 [0188]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-propylthiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

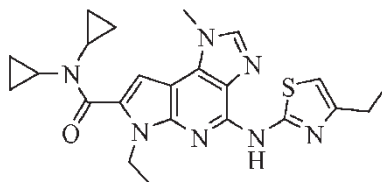
10 [0189] Fremstilt fra N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) og 1-brompentan-2-on ved hjelp av samme prosedyre som rapportert for 2.

[0190] MS (ESI) rt = 1,94 min, m/z 464 (M+H).

15 [0191] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,43 - 9,78 (m, 1H) 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,75 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 2,68 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 1,76 (dq, J=14,94, 7,42 Hz, 2 H) 1,53 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,01 (t, J=7,26 Hz, 3 H) 0,69 - 0,94 (m, 8 H).

Eksempel 7

20 [0192]

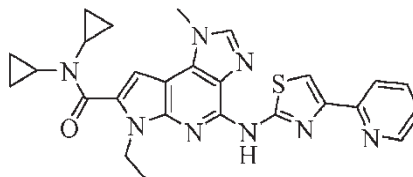


N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etylthiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

25 [0193] Fremstilt fra N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) og 1-brombutan-2-on ved hjelp av samme prosedyre som rapportert for 2.

[0194] MS (ESI) m/z 450 (M+H).

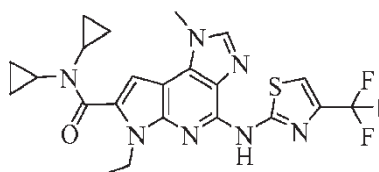
30 [0195] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,49 (s, 1H) 4,75 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 2,75 (q, J=7,45 Hz, 1H) 1,54 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 1,33 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 0,82 (br, s., 8 H).

Eksempel 8**[0196]****N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

[0197] En løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 70 mg, 0,21 mmol) og benzoylisotiocyanat (36 µl, 0,27 mmol) i aceton (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, resten ble tatt opp i EtOH (1,5 ml), og K₂CO₃ (40 mg, 0,290 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble varmebehandlet ved 60 °C i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble 2-brom-1-(pyridin-2-yl)etanon, hydrobromid (139,4 mg, 0,50 mmol) tilsatt og reaksjonen varmebehandlet ved 80 °C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkromatografi (0-7 % MeOH/diklormetan). Re-rensing ved preparativ HPLC ga 10,2 mg (10 % utbytte) av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid i form av et brunt faststoff.

[0198] MS (ESI) rt = 1,78 min, m/z 499 (M+H).

[0199] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,9 (s, 1H), 8,2 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,77 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 2,52-2,81 (m, 7H).

Eksempel 9**[0200]****Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-(trifluormetyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

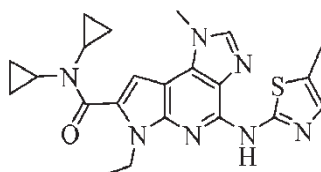
[0201] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av 3-brom-1,1,1-trifluoracetone for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-(trifluormetyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid.

[0202] MS (ESI) m/z 490,0 (M+H).

[0203] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,74 - 0,80 (m, 4H), 0,64 - 0,71 (m, 4H)

5 Eksempel 10

[0204]

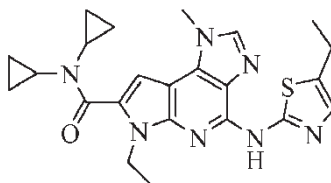


10 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyltiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0205] 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 86,3 mg, 0,255 mmol) ble løst opp i aceton og benzoylisotiocyanat (37,8 μl , 0,281 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble tatt opp i etanol (1500 μl) og K_2CO_3 (49,3 mg, 0,357 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60 $^\circ\text{C}$ i 3 timer. 2-brompropanal (45,4 mg, 0,332 mmol) ble tilsatt. Etter 3 timer ble ytterligere 2-brompropanal (~ 100 mg) tilsatt. Omrørt ved 60 $^\circ\text{C}$ i 16 timer. Ytterligere 2-brompropanal ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 $^\circ\text{C}$ i 3 timer. Etanolen ble fjernet ved konsentrasjon under vakuum. Den urene resten ble renset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 12 g-kolonne eluert med 2 – 10 % MeOH/ CH_2Cl_2). Ytterligere rensing ble oppnådd via preparativ HPLC. N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyltiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (20 mg, 17,47 % utbytte) ble isolert i form av et hvitt faststoff.

[0206] MS (ESI) m/z 436,0 ($\text{M}+\text{H}$).

[0207] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,56 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,87 - 2,99 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,35 - 1,46 (m, 3H), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,59 - 0,71 (m, 4H).

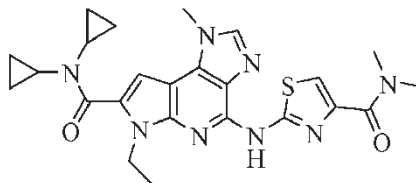
Eksempel 11**[0208]**

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-etyltiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0209] Fremstilt fra 2-brombutanal og 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J) ved hjelp av den samme prosedyren som i eksempel 8.

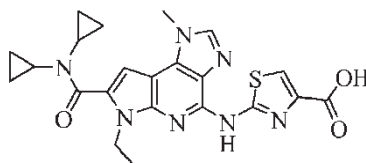
[0210] MS (ESI) $rt = 1,86$ min, m/z 450 ($M+H$).

[0211] 1H NMR (500 MHz, KLOORFORM- d) δ ppm 8,91 - 9,22 (m, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (q, $J=6,94$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 2,80 - 2,89 (m, 4 H) 1,55 (t, $J=5,00$ Hz, 3 H) 1,37 (t, $J=7,49$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,92 (m, 8 H).

Eksempel 12**[0212]**

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N-dimetyltiazol-4-karboksamid

12A Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-4-karboksylsyre

[0213]

[0214] 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (1J, 300 mg, 0,89 mmol) og

benzoylisotiocyanat (0,16 ml, 1,15 mmol) i aceton (4 ml) ble omrørt ved rt i 1,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og resten tatt opp i EtOH

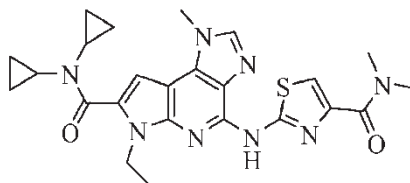
(6 ml). K_2CO_3 (172 mg, 1,241 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble varmebehandlet ved 60 °C i 3 timer. Reaksjonen ble avkjølt til rt og etyl-3-brom-2-oksopropanoat (692 mg, 3,55 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble varmebehandlet ved 70 °C over natten. Etter gjennomføring av ringslutningstrinnet ble 1N NaOH (6,3 ml, 6,30 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen og varmebehandlet ved 60 °C i 4 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet under vakuum. Den gjenværende vandige løsningen ble surgjort til pH 1 og bunnfallet fjernet ved vakuumfiltrering, vasking med vann, EtOAc, og deretter diklormetan for å gi 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-4-karboksytsyre (325 mg, 79 % utbytte) i form av et brunt faststoff.

[0215] MS (ESI) $rt = 1,85$ min, m/z 466 (M+H).

[0216] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,63 (q, $J=6,94$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,36 (br, s., 1H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 1,40 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 0,61 - 0,83 (m, 8 H).

12 Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N-dimetylthiazol-4-karboksamid

[0217]



[0218] Til 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-4-karboksytsyre (eksempel 12A, 44 mg, 0,095 mmol) i DMF (2 ml) ble det tilsatt HATU (108 mg, 0,284 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol), og dimetylamin (0,013 ml, 0,189 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved rt i 3 timer, deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N-dimetylthiazol-4-karboksamid (10 mg, 21 % utbytte) i form av et brunt faststoff.

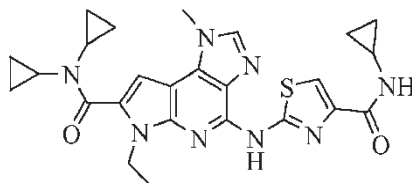
[0219] MS (ESI) m/z 493 (M+H).

[0220] 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 9,45 (br. s., 1H) 7,81 (s, 1H) 7,43 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,74 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,31 (br., s., 3 H) 3,13 (br., s., 3 H) 2,75 - 2,90 (m, 2 H) 1,54 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H) 0,65 - 0,96 (m, 8 H).

Eksemplene **13-17** ble fremstilt ved hjelp av prosedyren som er beskrevet for eksempel 12.

Eksempel 13

5 **[0221]**

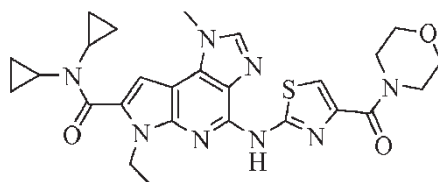


10 **N-syklopropyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-4-karboksamid**
[0222] MS (ESI) $r_t = 1,99$ min, m/z 505 ($M+H$).

[0223] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,07 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,73 (q, $J=7,03$ Hz, 1H) 4,13 (s, 3 H) 2,94 - 3,04 (m, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 1H) 1,51 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 0,67 - 0,95 (m, 12 H).

Eksempel 14

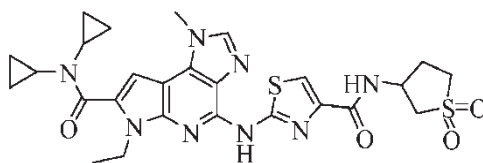
15 **[0224]**



20 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-(morfolin-4-karbonyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

[0225] MS (ESI) $r_t = 1,87$ min, m/z 535 ($M+H$).

25 **[0226]** 1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM- d) δ ppm 9,21 (br., s., 1H) 7,76 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 6,81 - 6,94 (m, 1H) 4,74 (q, $J=7,11$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 3,79 (br., s., 4 H) 3,50 (d, $J=4,52$ Hz, 2 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 1,60 (s, 2 H) 1,54 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

Eksempel 15**[0227]**

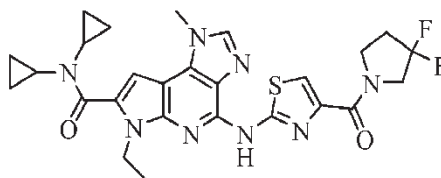
5

N,N-disyklopropyl-4-((4-((1,1-dioksidotetrahydro-3-tiofenyl)karbamoyl)-1,3-tiazol-2-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0228] MS (ESI) $rt = 1,88$ min, m/z 583 (M+H).

[0229] 1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 9,31 (br. s., 1H) 7,77 (s, 1H) 7,69 - 7,75 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 4,85 - 4,99 (m, 1H) 4,64 - 4,81 (m, 2 H) 4,07 (s, 3H) 3,45 - 3,61 (m, 2 H) 3,35 (br., s., 1H) 3,19 (dt, $J=13,36$, 8,12 Hz, 2 H) 2,75-2,91 (m, 2 H) 2,57 - 2,72 (m, 1H) 2,42 (ddd, $J=14,49$, 7,53, 7,34 Hz, 1H) 1,54 (t, $J=6,90$ Hz, 3 H) 0,69 - 0,94 (m, 8 H).

15

Eksempel 16**[0230]**

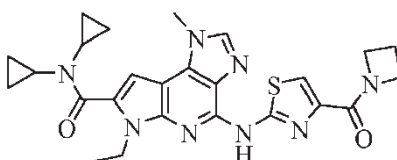
20

N,N-disyklopropyl-4-(4-(3,3-difluorpyrrolidin-1-karbonyl)tiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo [4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0231] MS (ESI) $rt = 2,05$ min, m/z 555 (M+H).

[0232] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,70 (s, 1 H) 7,19 (s, 1H) 4,68 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,51 (t, $J=12,80$ Hz, 1H) 4,34 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3,96 (t, $J=13,18$ Hz, 1H) 3,86 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 2,34 - 2,59 (m, 2 H) 1,45 (t, $J=6,90$ Hz, 3 H) 0,72 - 0,95 (m, 8 H).

25

Eksempel 17**[0233]**

30

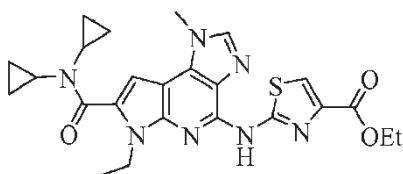
(4-(azetidin-1-karbonyl)thiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0234] MS (ESI) $rt = 1,95$ min, m/z 505 (M+H).

[0235] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,03 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 4,78 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H) 4,69 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,19 (t, $J=7,78$ Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 2,95 (ddd, $J=7,22, 3,45, 3,14$ Hz, 2 H) 2,27 - 2,48 (m, 2 H) 1,47 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 0,69 - 0,93 (m, 8 H).

Eksempel 18

[0236]



Etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-4-karboksylat

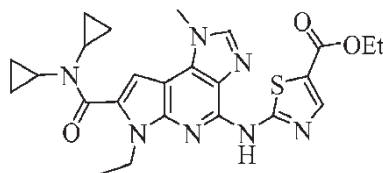
Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av etylbrompyruvat og N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) for å gi etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-4-karboksylat i form av et gult faststoff.

[0238] MS (ESI) m/z 494,1 (M+H).

[0239] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,42 (br. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (q, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,15$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,74 - 0,80 (m, 4H), 0,64 - 0,70 (m, 4H)

Eksempel 19

[0240]



Etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylat

[0241] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 20 ved anvendelse av

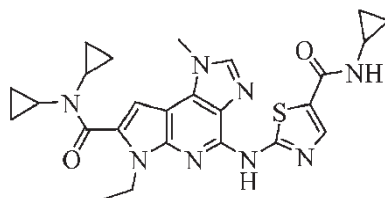
etyl-2-klor-2-formylacetat og N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B) for å gi etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylat (18,5 mg, 17 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0242] MS (ESI) m/z 494,0 (M+H).

[0243] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,28 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88 - 3,00 (m, 2H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,70 (m, 4H).

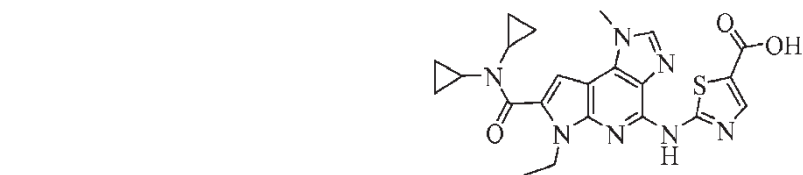
Eksempel 20

[0244]



N-syklopropyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksamid

20A Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylsyre



[0246] Til en løsning av etyl 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylat (eksempel 19, 14,6 mg, 0,030 mmol) i EtOH (296 μl) ble det tilsatt 1 N NaOH vandig løsning (296 μl). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og omrørt ved 50 $^{\circ}\text{C}$ i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble etanol fjernet ved konsentrasjon under vakuum. Resten ble surgjort med 1 N HCl, og det faste produktet ble oppsamlet ved filtrering. 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-

d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksytsyre ble isolert som et lysegult faststoff som ble anvendt rått i den neste reaksjonen.

[0247] MS (ESI) m/z 465,9 (M+H).

20 Fremstilling av N-syklopropyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksamid

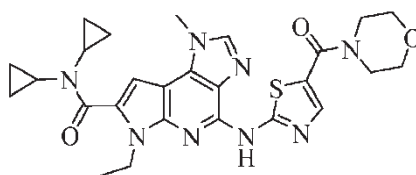
[0248] Til en blanding av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksytsyre (eksempel 20A, 13,97 mg, 0,030 mmol) i DMF (300 μ l) ble det tilsatt syklopropylamin (4,16 μ l, 0,060 mmol), HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) og Hünigs base (15,72 μ l, 0,090 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og konsentrert under vakuum. Resten ble tatt opp i MeOH og renset ved preparativ HPLC. N-syklopropyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksamid (3 mg, 19,82 % utbytte) ble isolert i form av et hvitt faststoff.

[0249] MS (ESI) m/z 505,0 (M+H).

[0250] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,36 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 3,00 (m, 2H), 2,76 (tq, 1H, $J = 7,25, 3,70$ Hz), 1,41 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,74 - 0,81 (m, 4H), 0,64-0,72 (m, 6H), 0,51 - 0,59 (m, 2H).

Eksempel 21

[0251]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-(morfolin-4-karbonyl)tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

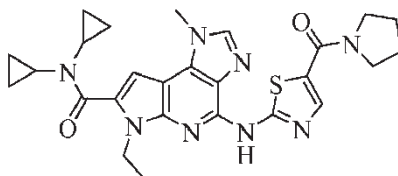
[0252] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 20 ved anvendelse av morfolin og 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksytsyre (eksempel 20A) for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-(morfolin-4-karbonyl)tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid i form av et hvitt faststoff.

[0253] MS (ESI) m/z 535,1 (M+H).

[0254] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,79 - 7,93 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,74 (q, 2H, $J = 7,28$ Hz), 4,12 (s, 3H), 3,81 - 3,88 (m, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 2H), 2,91 - 3,02 (m, 2H), 1,52 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,83 - 0,93 (m, 4H), 0,72-0,84 (m, 4H).

5 Eksempel 22

[0255]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-(pyrrolidin-1-karbonyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

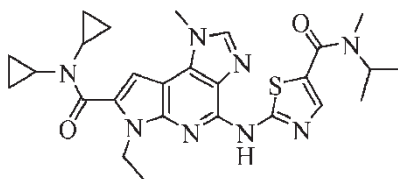
[0256] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 20 ved å anvende pyrrolidin og 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylsyre (eksempel 20 A) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-(pyrrolidin-1-karbonyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0257] MS (ESI) m/z 519,1 (M+H).

[0258] ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,71 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 - 0,95 (m, 4H), 0,80 - 0,86 (m, 4H).

Eksempel 23

[0259]



2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-isopropyl-N-metyltiazol-5-karboksamid

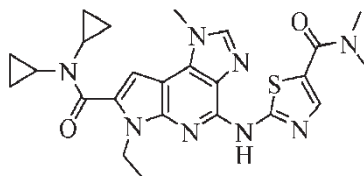
[0260] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 20 ved anvendelse av N-metylpropan-2-amin og 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)thiazol-5-karboksylsyre (eksempel 20A) for å tilveiebringe 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-isopropyl-N-metyltiazol-5-karboksamid

[0261] MS (ESI) m/z 521,1 (M+H).

[0262] ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,68 (s, 1H), 7,87 (s., 1H), 7,32 (s, 1H), 4,74 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,18 (br., s., 3H), 2,99 - 3,06 (m, 2H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,89 - 0,96 (m, 4H), 0,81 - 0,88 (m, 4H)

5 Eksempel 24

[0263]



2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N-dimetyltiazol-5-karboksamid

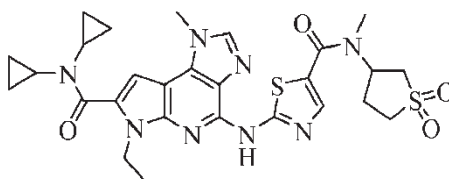
[0264] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 20 ved anvendelse av N,N-dimetylamin og 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)tiazol-5-karboksylsyre (eksempel 20A) for å gi 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N-dimetyltiazol-5-karboksamid.

[0265] MS (ESI) m/z 493,1 (M+H).

[0266] ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,72 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,15 - 3,45 (br., S, 6 H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,88 - 0,95 (m, 4H), 0,80 - 0,86 (m, 4H).

Eksempel 25

[0267]



2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-(1,1-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-N-metyltiazol-5-karboksamid

[0268] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 20.

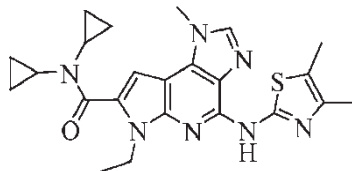
[0269] MS (ESI) m/z 597,0 (M+H).

[0270] ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,34 - 5,45 (m, 1H), 4,78 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 3,22 - 3,33 (m, 1H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,47 - 2,66 (m, 2H), 1,57 (t,

J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 - 1,45 (M, 1H), 0,91 - 0,99 (m, J = 6,5 Hz, 4H), 0,83 - 0,90 (m, 4H)

Eksempel 26

[0271]



N,N-disyklopropyl-4-(4,5-dimetyltiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

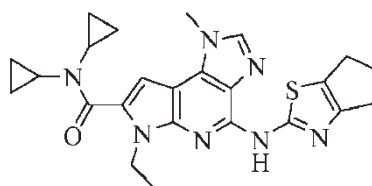
[0272] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 2 ved anvendelse av 3-brom-2-butanon (0,034 ml, 0,323 mmol) for å gi N,N-disyklopropyl-4-(4,5-dimetyltiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (59,17 mg, 44,3 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0273] MS (ESI) m/z 450,1 (M+H).

[0274] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, J = 7,03 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,73 - 0,80 (m, 4H), 0,62 - 0,71 (m, 4H).

Eksempel 27

[0275]

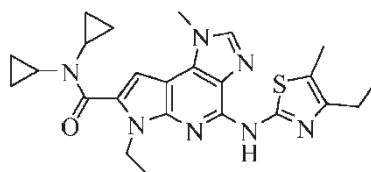


N,N-disyklopropyl-4-(5,6-dihydro-4H-syklopenta[d]tiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0276] Fremstilt ved hjelp av tilsvarende prosedyre som den i eksempel 2.

[0277] MS (ESI) rt = 1,95 min, m/z 462 (M+H).

[0278] ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 4,68 (q, J = 7,12 Hz, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 2,86 - 3,02 (m, 4 H) 2,80 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,43 - 2,61 (m, 2 H) 1,46 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 0,70 - 0,90 (m, 8 H).

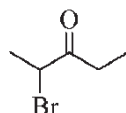
Eksempel 28**[0279]**

5

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etyl-5-metyltiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

28A Fremstilling av 2-brompentan-3-on

10

[0280]

[0281] Fremstilt i henhold til prosedyren til Chem. Comm. 2004, 470-471.

15

28 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etyl-5-metyltiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

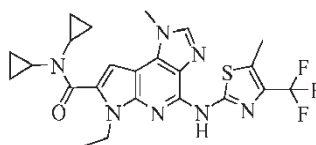
[0282] Fremstilt fra eksempel 26A ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som den i eksempel 2.

20

[0283] MS (ESI) m/z 464 (M+H).

[0284] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,81 - 9,19 (m, 1H) 7,69 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 2,63 (q, $J=7,48$ Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,53 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,26 (t, $J=7,48$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,95 (m, 8 H).

25

Eksempel 29**[0285]**

30

Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-4-(trifluormetyl)tiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0286] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 2 ved anvendelse av

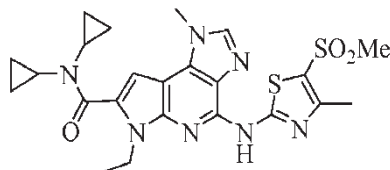
3-brom-1,1,1-trifluorbutan-2-on for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-4-(trifluormetyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid i form av et hvitt faststoff.

[0287] MS (ESI) m/z 504,0 (M+H).

[0288] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J = 6,97$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,73-0,80 (m, 4H), 0,65 - 0,71 (m, 4H).

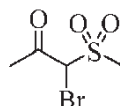
Eksempel 30

[0289]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyl-5-(metylsulfonyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

30A Fremstilling av 1-brom-1-(metylsulfonyl)propan-2-on
[0290]



[0291] Til en løsning av metansulfonylacetone (0,5 g, 3,67 mmol) i AcOH (7,34 ml) og diklormetan (11,02 ml) i en rundbunnet kolbe ble det tilsatt bromin (0,189 ml, 3,67 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 90 min. Løsningsmiddel ble fjernet under vakuum. Resten ble tatt opp i eter og vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (2 x). De organiske stoffene ble konsentrert under vakuum. 1-brom-1-(metylsulfonyl)propan-2-on (0,332 g, 42 % utbytte) ble isolert som en olje.

[0292] MS (CI) m/z 215,0 (M+H)

30 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyl-5-(metylsulfonyl)thiazol-2-ylaminol-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0293] Denne forbindelsen ble fremstilt i samsvar med eksempel 1 ved anvendelse av 1-brom-1-(metylsulfonyl)propan-2-on (28A, 32,5 mg, 0,151 mmol) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyl-5-(metylsulfonyl)thiazol-2-ylamino)-1,6-

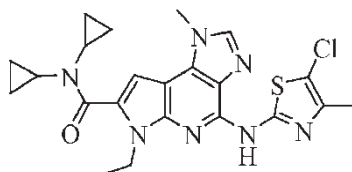
dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (12,5 mg, 0,023 mmol, 30,6 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

[0294] MS (ESI) m/z 514,1 (M+H).

[0295] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,00 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,59 (q, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,06 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 6,90$ Hz), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,71 (m, 4H).

Eksempel 31

[0296]



Fremstilling av 4-(5-klor-4-metyltiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

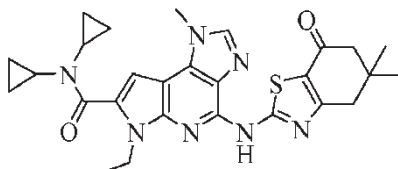
[0297] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 2 ved anvendelse av 1,1-diklorpropan-2-on (14,26 μl , 0,147 mmol) for å tilveiebringe 4-(5-klor-4-metyltiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (4,35 mg, 18,9 % utbytte) som et lysegrønt faststoff.

[0298] MS (ESI) m/z 470,1 (M+H).

[0299] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (q, 2H, $J = 7,28$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,90$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,70 (m, 4H).

Eksempel 32

[0300]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(5,5-dimetyl-7-okso-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo [2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0301] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 2 ved anvendelse av 2-klor-5,5-dimetylsykloheksan-1,3-dion (34,9 mg, 0,200 mmol) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-4-(5,5-dimetyl-7-okso-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-

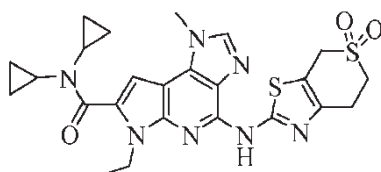
ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (11,24 mg, 21,7 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0302] MS (ESI) m/z 518,2 (M+H).

[0303] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,41 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,09 (s, 6H), 0,73 - 0,80 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H).

Eksempel 33

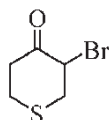
[0304]



Fremstilling av 4-(5,5-diokso-4,5,6,7-tetrahydro-5 λ ⁶-tiopyrano[4,3-d]thiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydro-1,3,5,6-tetraaza-as-indacen-7-karboksytsyredisyklopropylamid

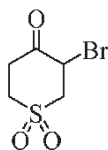
33A Fremstilling av 3-bromdihydro-2H-tiopyran-4(3H)-on

[0305]



[0306] Til en blanding av tetrahydrotiopyran-4-on (0,5 g, 4,30 mmol) i diklormetan (51,2 ml) og metanol (20,49 ml) ble det tilsatt tetra-*n*-butylammoniumtribromid (2,283 g, 4,73 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt 3,5 t. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Det rå faststoffet ble trituret med eter (3 x). De kombinerte eterlagene ble tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Produktet ble isolert som en lyseoransje olje. Materialet ble anvendt umiddelbart i den neste reaksjonen.

33B Fremstilling av 3-brom-1,1-diokso-tetrahydro-1 λ^6 -tiopyran-4-on
[0307]



5

[0308] Til avkjølt (0 °C) 3-bromdihydro-2H-tiopyran-4(3H)-on (eksempel 33A, 0,791 g, 4,05 mmol) i diklormetan (20,27 ml) ble det langsomt tilsatt mCPBA (1,749 g, 10,14 mmol). Reaksjonsblandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble quenched med mettet, vandig natriumbikarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (2 x). De kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi 3-brom-1,1-diokso-tetrahydro-1 λ^6 -tiopyran-4-on i form av et hvitt faststoff som ble anvendt umiddelbart i den neste reaksjonen.

10

15 **33** Fremstilling av 4-(5,5-diokso-4,5,6,7-tetrahydro-5 λ^6 -tiopyrano[4,3-d]tiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydro-1,3,5,6-tetraaza-as-indacen-7-karboksyisyredisyklopropylamid

[0309] Denne forbindelsen ble fremstilt i samsvar med eksempel 1 ved anvendelse av 3-brom-1,1-diokso-tetrahydro-1 λ^6 -tiopyran-4-on (eksempel 33B, 32,5 mg, 0,151 mmol) for å tilveiebringe 4-(5,5-diokso-4,5,6,7-tetrahydro-5 λ^6 -tiopyrano[4,3-d]tiazol-2-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydro-1,3,5,6-tetraaza-as-indacen-7-karboksyisyredisyklopropylamid (9 mg, 17,56 % utbytte) i form av et lysebrunt faststoff.

20

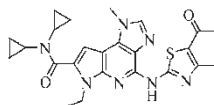
[0310] MS (ESI) m/z 526,2 (M+H).

[0311] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, J= 6,78 Hz), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49, (7, 2H, J= 6,02 Hz), 3,16 (t, 2H, J= 8,16 Hz), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J= 7,03 Hz), 0,73 - 0,79 (m, 4H), 0,61-0,70 (m, 4H)

25

Eksempel 34

[0312]



Fremstilling av 4-(5-acetyl-4-metyltiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0313] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av 3-klor-2,4-pentandion (36,0 μl, 0,302 mmol) for å tilveiebringe 4-(5-acetyl-4-metyltiazol-2-

35

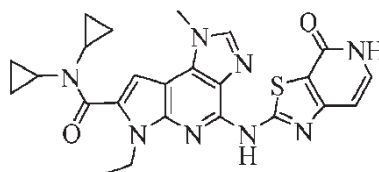
ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (76 mg, 100 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0314] MS (ESI) m/z 478,2 (M+H).

[0315] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,89 - 2,99 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,64 - 0,72 (m, 4H).

Eksempel 35

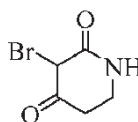
[0316]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-okso-4,5-dihydrotiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

35A Fremstilling av 3-brompiperidin-2,4-dion

[0317]



[0318] Til en blanding av piperidin-2,4-dion (0,072 g, 0,637 mmol) i eddiksyre (1,591 ml) ble det tilsatt bromin (0,033 ml, 0,637 mmol) dråpevis.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 70 min. Diklormetan ble tilsatt, og den tåkete blandingen ble konsentrert under vakuum. Den gjenværende løsningen ble behandlet med etyleter. Et hvitt faststoff falt raskt ut og AcOH/eteren ble dekantert. Det hvite faststoffet, som ble antatt å være produktet, ble anvendt videre. Det hvite faststoffet begynte å flyte ut og ble raskt rødt når det ble utsatt for lys og henstand.

35 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-okso-4,5-dihydrotiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0319] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av 3-brompiperidin-2,4-dion (eksempel 35A) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-okso-4,5-dihydrotiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (4,51 mg, 12,3 % utbytte) i

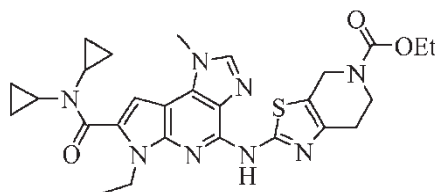
form av et hvitt faststoff som inneholdt 10 % N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-okso-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid.

[0320] MS (ESI) m/z 489,1 (M+H).

[0321] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, $J = 7,03$ Hz), 4,66 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,07 (s, 3H), 2,88-3,06 (m, 2H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72 - 0,85 (m, 4H), 0,60 - 0,72 (m, 4H).

Eksempel 36

[0322]



Fremstilling av etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-karboksylat

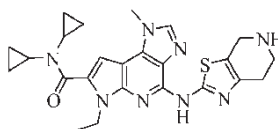
[0323] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av 3-brom-4-okso-piperidin-1-karboksylsyreetyler for å gi etyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-karboksylat (5 mg, 15,36 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0324] MS (ESI) m/z 549,2 (M+H).

[0325] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 4H), 4,10 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,04 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, $J = 5,52$ Hz), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,64 - 2,73 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,71 - 0,81 (m, 4H), 0,60 - 0,71 (m, 4H).

Eksempel 37

[0326]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0327] Denne forbindelsen ble fremstilt ifølge eksempel 2 ved anvendelse av 3-brompiperidin-4-on, hydrobromid (33,8 mg, 0,130 mmol) for å tilveiebringe

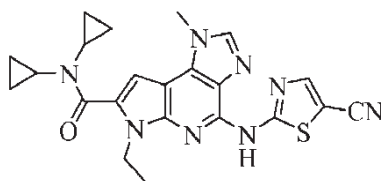
N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahydropyridino[5,4-c]pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (30 mg, 60 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0328] MS (ESI) m/z 477,3 (M+H).

5 **[0329]** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,08 (br s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,38 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,85 - 2,98 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,71 (m, 4H).

Eksempel 38

10 **[0330]**

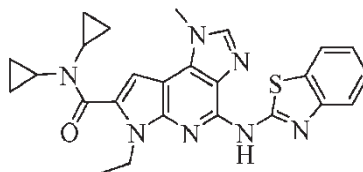


15 **4-(5-cyanotiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

[0331] Til en blanding av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 60 mg, 0,177 mmol), 2-klortiazol-5-karbonitril (38,5 mg, 0,266 mmol), Pd2(dba)3 (24,4 mg, 0,027 mmol), BINAP (49,7 mg, 0,080 mmol) og natrium-tert-butoksid (27,3 mg, 0,284 mmol) ble det tilsatt DME (1 ml). Blandingen ble renset med argongass i 5 minutter og oppvarmet til 85 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen viste ~60 % omdanning ved hjelp av HPLC og ble filtrert gjennom en plugg av Celite og konsentrert. Det urene produktet ble renset ved preparativ HPLC for å gi 4-(5-cyanotiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid i form av et off-white faststoff.

[0332] MS (ESI) m/z 447,2 (M+H).

25 **[0333]** ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD-CDCl₃) δ : 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,13 (s, 1H), 4,71 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 1,52 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 5H), 0,74 - 0,80 (m, 4H).

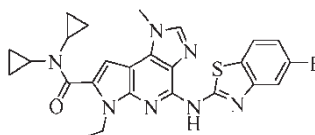
Eksempel 39**[0334]**

4-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0335] Til en løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 21,2 mg, 0,063 mmol) i DMF (626 µl) ble det tilsatt natriumhydrid (10,02 mg, 0,251 mmol) i én andel. Etter 20 min ble det tilsatt 2-brom-1,3-benzotiazol (53,6 mg, 0,251 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble quenched med vann og fortynnet med etylacetat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med 10 % LiCl, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensed ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 4 g kolonne eluert med 0-5 % MeOH:CH₂Cl₂ for å gi 4-(benzo[d]tiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (6,8 mg, 21,87 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

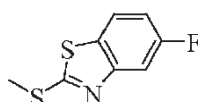
[0336] MS (ESI) m/z 472,2 (M+H).

[0337] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,97 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,97 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 8,52 Hz), 4,70 (q, 2H, J = 7,06 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88 - 2,99 (m, 2H), 1,65 (br s, 1H), 1,45 (t, 3H, J = 7,01 Hz), 0,74 - 0,84 (m, 4H), 0,64 - 0,73 (m, 4H).

Eksempel 40**[0338]**

Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-fluorbenzo[d]tiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0339] 40A Fremstilling av 5-fluor-2-(metyltio)benzo[d]tiazol



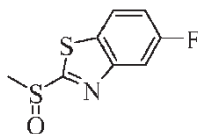
[0340] Til en løsning av 5-fluor-2-merkaptobenzotiazol (0,15 g, 0,810 mmol) i THF (8,10 ml) avkjølt til 0 °C ble det tilsatt natriumhydrid (0,036 g, 0,891 mmol). Etter omrøring i 10 min ble jodmetan (0,076 ml, 1,215 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. Reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og quenched med mettet vandig natriumbikarbonat. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. 5-fluor-2-(metyltio)benzo[d]tiazol (0,178 g, 110 % utbytte) ble isolert i form av et hvitt faststoff. Dette materialet ble anvendt uten noen ytterligere rensing.

[0341] MS (ESI) m/z 200,0 (M+H).

[0342] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,68 (dd, 1H, J = 8,81, 5,04 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 9,57, 2,52 Hz), 7,07 (td, 1H, J = 8,81, 2,52 Hz), 2,80 (s, 3H).

40B Fremstilling av 5-fluor-2-(metylsulfinyl)benzo[d]tiazol

[0343]



[0344] 5-fluor-2-(metyltio)benzo[d]tiazol (eksempel 40A, 0,178 g, 0,893 mmol) ble løst i CH_2Cl_2 (5,96 ml). mCPBA (0,154 g, 0,893 mmol) ble tilsatt i én andel og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur. Reaksjonen ble quenched med mettet, vandig natriumbikarbonat og fortynnet med diklormetan. Det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (2 x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. 5-fluor-2-(metylsulfinyl)benzo[d]tiazol (0,180 g, 94 % utbytte) ble isolert i form av et hvitt faststoff og anvendt uten ytterligere rensing.

[0345] MS (ESI) m/z 216,0 (M+H).

[0346] ^1H NMR (500 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,97 (dd, 1H, J = 9,07, 4,95 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 9,07, 2,47 Hz), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 3,10 (s, 3H).

40 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-fluorbenzo[d]tiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

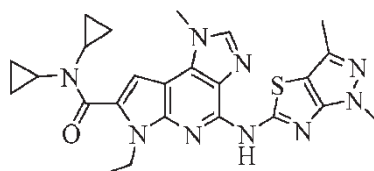
[0347] Til en løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 50 mg, 0,148 mmol) i DMF (1,5 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (17,73 mg, 0,443 mmol). Etter 20 min ble 5-fluor-2-(metylsulfinyl)benzo[d]tiazol (eksempel 40B, 95 mg, 0,443 mmol) tilsatt i én andel. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og quenched med vann. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (2 x). De kombinerte organiske lagene ble vasket

med 10 % litiumkloridløsning (2 x), tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensset ved flashkromatografi ved anvendelse av en Isco 12 g kolonne ved eluering med 0-5 % MeOH:CH₂Cl₂ for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-fluorbenzo[d]tiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (13 mg, 17,07 % utbytte).
 5 [0348] MS (CI) m/z 490,2 (M+H).

[0349] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,53 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 9,82 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 8,18 Hz), 4,69 (q, 2H, J = 7,13 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,89 - 3,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, J = 7,05 Hz), 0,74 - 0,81
 10 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H).

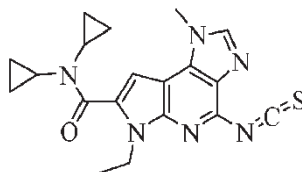
Eksempel 41

[0350]



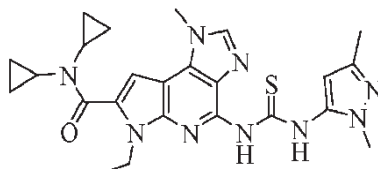
15 **Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]tiazol-5-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

20 **41A Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanato-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**
 [0351]



25 [0352] Til en blanding av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (194,5 mg, 0,575 mmol) i diklormetan (2874 µl) i en rundbunnet kolbe under nitrogen ble det tilsatt 1,1'-tiokarbonyldi-2(1H)-pyridon (133 mg, 0,575 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under
 30 redusert trykk. N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanato-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid ble isolert som et gult, klebrig faststoff. Materialet ble anvendt som sådan i de etterfølgende reaksjonene.
 [0353] MS (ESI) m/z 381,1 (M+H).

41B Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)tioureido)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid [0354]



[0355] Til en kolbe fylt med N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanto-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 41A, 0,0342 g, 0,090 mmol) ble det tilsatt THF (0,449 ml). 5-amino-1,3-dimetylpyrazol (0,012 g, 0,108 mmol) ble tilsatt etterfulgt av natriumhydrid (3,60 mg, 0,090 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og quenched med mettet vandig natriumbikarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Det rå materialet ble anvendt uten ytterligere rensing.

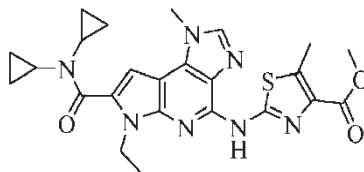
[0356] MS (ESI) m/z 492,2 (M+H).

41 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]tiazol-5-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0357] N,N-disyklopropyl-4-(3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)tioureido)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 41B, 41 mg, 0,083 mmol) ble løst i kloroform (2780 μ l) og avkjølt i 0 °C. NIS (18,76 mg, 0,083 mmol) ble langsomt tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert. Metanol og eter ble tilsatt, og blandingen ble filtrert. Etter en ukes henstand falt produktet ut av løsningen. Produktet ble trituret med metanol. N,N-disyklopropyl-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]tiazol-5-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid ble isolert i form av et lysegult faststoff (8,1 mg, 20 % utbytte).

[0358] MS (ESI) m/z 490,3 (M+H).

[0359] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (q, 2H, J = 7,03 Hz), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H) 2,88 - 3,00 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,72 - 0,82 (m, 4H), 0,61 - 0,73 (m, 4H).

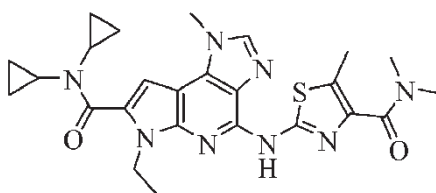
Eksempel 42**[0360]****Metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylat**

[0361] Metyl-3-brom-2-oksobutanoat (320 mg, 1,642 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B, 435 mg, 1,094 mmol) i EtOH (10 ml), og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 65 °C i 2 timer.

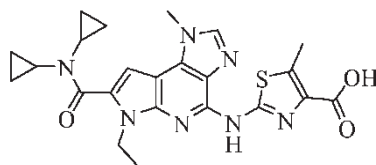
Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og resten ble renset ved silikagelkromatografi (2-10 % MeOH:diklormetan) for å gi metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylat (380 mg, 70 % utbytte) i form av et gult faststoff.

[0362] MS (ESI) $rt = 0,87$ min, m/z 494 (M+H).

[0363] 1H NMR (KLOROFORM- d) δ : 9,41 (br, s., 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

Eksempel 43**[0364]****2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N,5-trimetyltiazol-4-karboksamid**

43A Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylsyre

[0365]

[0366] 1N vandig NaOH (0,962 ml, 0,962 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylat (eksempel 41, 0,19 g, 0,385 mmol) i etanol (2 ml), og blandingen ble varmebehandlet ved 60 °C i 2 timer. Reaksjonen ble
 5 avkjølt til romtemperatur og surgjort med 1N HCl til pH 4. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten tritureret 5x med metanol. De kombinerte metanolvaskinger ble konsentrert, og det gjenværende faststoffet ble vasket 3x med 2:1 eter/diklormetan ga 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylsyre (105 mg, 57 % utbytte).

[0367] MS (ESI) $rt = 0,79$ min, m/z 480 (M+H).

43 Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N,5-trimetyltiazol-4-karboksamid

[0368] En blanding av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-5-metyltiazol-4-karboksylsyre (43A, 30 mg, 0,063 mmol), dimetylamin, 40 % vandig (0,016 ml, 0,125 mmol) og HATU (35,7 mg, 0,094 mmol) i DMF (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble fordampet av og resten ble rensset ved silikagelkromatografi
 20 (2-10 % MeOH/diklormetan). Materialet ble ytterligere rensset ved preparativ HPLC for å gi 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N,5-trimetyltiazol-4-karboksamid (20 mg, 62,5 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

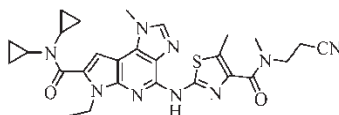
[0369] MS (ESI) m/z 507 (M+H).

[0370] 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ : 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 - 0,91 (m, 4H), 0,74 - 0,80 (m, 4H).

[0371] Eksemplene 44-49 ble fremstilt ved anvendelse av den tilsvarende protokollen som beskrevet i eksempel 42.

Eksempel 44

[0372]



N-(2-cyanoetyl)-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,5-dimetyltiazol-4-karboksamid

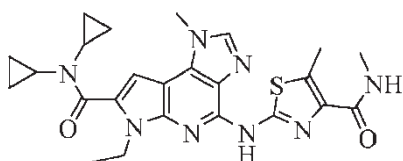
[0373] MS (ESI) m/z 546 (M+H).

[0374] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 9,34 (br, s., 1 H) 7,75 (d, $J=5,94$ Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,80 (t, $J=6,71$ Hz, 2 H) 3,11 - 3,32 (m, 3 H) 2,95 (t, $J=6,71$ Hz, 2 H) 2,78 - 2,91 (m, 2 H) 2,58 (d, $J=15,85$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

5

Eksempel 45

[0375]



10

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,5-dimetyltiazol-4-karboksamid

[0376] MS (ESI) m/z 493 (M+H).

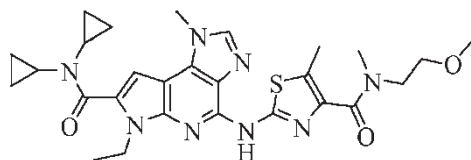
15

[0377] ^1H NMR (500 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,84 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=4,99$ Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,73 (q, $J=6,94$ Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 2,99 (d, $J=4,99$ Hz, 3 H) 2,73 - 2,91 (m, 5 H) 2,14 (s, 1 H) 1,53 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,66 - 0,97 (m, 8 H).

Eksempel 46

20

[0378]



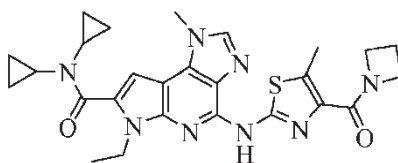
25

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-(2-metoksyetyl)-N,5-dimetyltiazol-4-karboksamid

[0379] MS (ESI) m/z 551 (M+H).

30

[0380] ^1H NMR (500 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,73 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,72 (dd, $J=113,73$, 4,58 Hz, 2 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 3,57 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H) 3,27 - 3,45 (m, 3 H) 3,17 (d, $J=8,32$ Hz, 3 H) 2,79 - 2,88 (m, 2 H) 2,54 (d, $J=5,83$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,92 (m, 8 H).

Eksempel 47**[0381]**

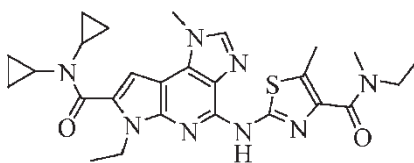
5

4-(4-(azetidin-1-karbonyl)-5-metyltiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0382] MS (ESI) m/z 519 (M+H).

[0383] ^1H NMR (500 MHz, KLOOROFORM- d) δ ppm 8,50 - 9,65 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 4,68 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,59 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,18 (t, $J=7,77$ Hz, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 2,78 - 2,89 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 2,30 (kin, $J=7,70$ Hz, 2 H) 1,49 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,72 - 0,92 (m, 8 H).

10

Eksempel 48

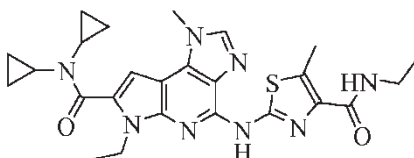
15

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-etyl-N,5-dimetyltiazol-4-karboksamid

[0385] MS (ESI) m/z 521 (M+H).

[0386] ^1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM- d) δ ppm 7,77 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 3,36 - 3,66 (m, 2 H) 3,07 (d, $J=14,09$ Hz, 3 H) 2,72 - 2,90 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 2,11 (s, 1 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,13 - 1,35 (m, 3 H) 0,66 - 0,90 (m, 8 H).

20

Eksempel 49**[0387]**

25

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-etyl-5-metyltiazol-4-karboksamid

[0388] MS (ESI) m/z 508 (M+H).

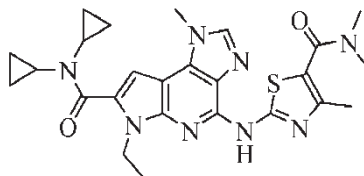
30

[0389] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,78 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,73 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,42 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,78 - 2,91 (m, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,15 (s, 1 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,44 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,68 - 0,91 (m, 8 H).

5

Eksempel 50

[0390]

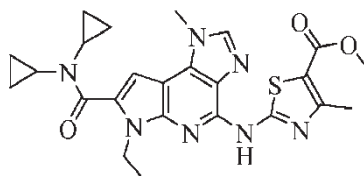


10

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N,4-trimetyltiazol-5-karboksamid

50A Fremstilling av metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-metyltiazol-5-karboksylat **[0391]**

15



20

[0392] Metyl-2-brom-3-oksobutanoat (213 mg, 1,094 mmol, fremstilt etter prosedyren beskrevet av Abu T. Khan et al. i Tetrahedron Letters 2006, 47, 2751-2754) ble tilsatt til en suspensjon av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B, 290 mg, 0,730 mmol) i etanol (5 ml) og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 65 °C i 2 timer. LC/MS viser fullførelse av reaksjonen (reaksjonen forble som suspensjonen hele tiden). Reaksjonsblandingen ble konsentrert for å fjerne etanol, og tatt opp i diklormetan. Løsningen ble vasket med mettet natriumbikarbonat, og det vandige laget ble tilbakeekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (40 g kolonne, eluert med 0-5 % metanol/diklormetan) for å gi metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-

25

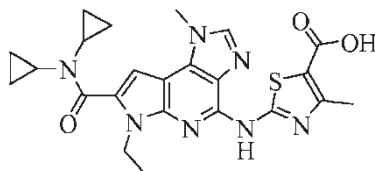
30

metyltiazol-5-karboksylat (301 mg, 0,610 mmol, 84 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0393] MS (ESI) m/z 494,4 (M+H).

[0394] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ : 7,75 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,85 - 0,93 (m, 4H), 0,75 - 0,82 (m, 4H).

50B Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-metyltiazol-5-karboksylsyre
[0395]



[0396] En blanding av metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-metyltiazol-5-karboksylat (eksempel 50A, 288 mg, 0,583 mmol) og 1N NaOH (5,83 ml, 5,830 mmol) i metanol (5 ml) ble varmebehandlet ved 65 °C i 18 timer. Metanol ble fordampet og den vandige løsningen ble surgjort til pH 4 med 1N HCl, faststoffene falt raskt ut av løsningen og ble beholdt etter filtrering for å gi den ønskede syren i ren form. Den vandige blandingen ble deretter ekstrahert med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensed ved flashkromatografi ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (40 g kolonne, eluert med 0-8 % metanol/diklormetan). Totalt 260 mg av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-metyltiazol-5-karboksylsyren (93 % utbytte) ble oppnådd i form av et gult faststoff.

[0397] MS (ESI) m/z 480,2 (M+H).

[0398] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,03 (br, s., 1H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 0,45 - 0,50 (m, 4H).

50 Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-NN,4-trimetyltiazol-5-karboksamid

[0399] En blanding av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-metyltiazol-5-karboksylsyre

(eksempel 50B, 51 mg, 0,106 mmol), dimetylamin (40 % i vann, 0,027 ml, 0,213 mmol), HATU (52,6 mg, 0,138 mmol) og 2,6-lutidin (0,025 ml, 0,213 mmol) i DMF (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble renset ved flashkromatografi på silikagel under anvendelse av et automatisert

5 ISCO-system (24 g kolonne, eluert med 2-8 % metanol/diklormetan). Produktet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC. 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,N,4- trimetyltiazol-5-karboksamid (17 mg, 0,032 mmol, 30,0 % utbytte) ble oppnådd i form av et off-white faststoff.

10 **[0400]** MS (ESI) m/z 507,1 (M+H).

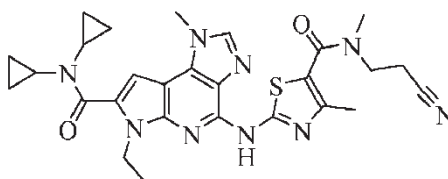
[0401] ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,66 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 - 0,93 (m, 4H), 0,78 - 0,84 (m, 4H).

[0402] Eksemplene 51-55 ble syntetisert ved hjelp av den samme fremgangsmåten

15 som ble anvendt for 50.

Eksempel 51

[0403]



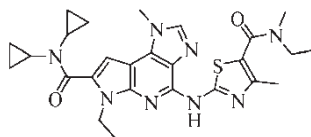
N-(2-cyanoethyl)-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,4-dimetyltiazol-5-karboksamid

25 **[0404]** MS (ESI) m/z 546,1 (M+H).

[0405] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,78 - 2,86 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

Eksempel 52

[0406]



2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-etyl-N,4-dimetyltiazol-5-karboksamid

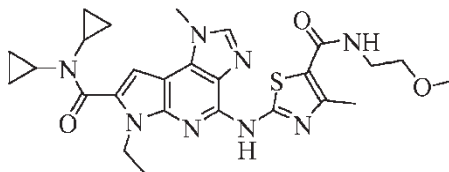
35 **[0407]** MS (ESI) m/z 521,1 (M+H).

[0408] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

5

Eksempel 53

[0409]



10

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N-(2-metoksyetyl)-4-metyltiazol-5-karboksamid

[0410] MS (ESI) m/z 537,1 (M+H).

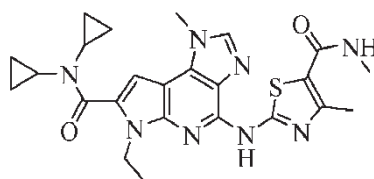
15

[0411] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,13 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,74 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

20

Eksempel 54

[0412]



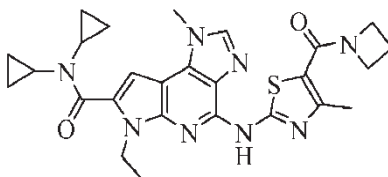
25

2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-N,4-dimetyltiazol-5-karboksamid

[0413] MS (ESI) m/z 493,1 (M+H).

30

[0414] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,87 - 5,94 (m, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

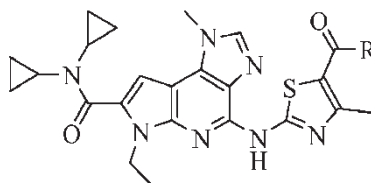
Eksempel 55**[0415]**

4-(5-(azetidin-1-karbonyl)-4-metyltiazol-2-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

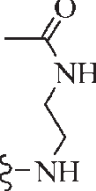
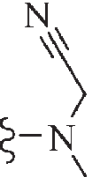
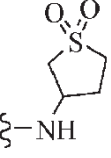
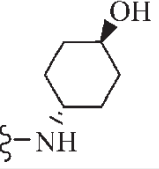
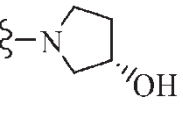
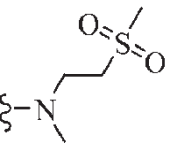
[0416] MS (ESI) m/z 519,1 (M+H).

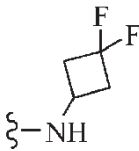
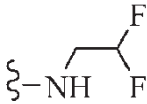
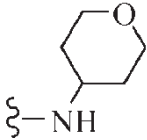
[0417] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,33 (br, s., 4H), 4,05 (s, 3H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,33 - 2,43 (m, 2H), 1,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

[0418] Eksemplene 56-70 ble syntetisert ved anvendelse av samme prosedyre som anvendes for 50.



Eks. nr.	R	Navn	Reten-sjonstid ((min))	MS (ESI) m/z
56		N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((4-metyl-5-((4-metyl-1-piperazinyl)karbonyl) - 1,3-tiazol-2-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,43	562,31
57		N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((4-metyl-5-(4-morfolinylkarbonyl)-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,70	549,25
58		N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((4-metyl-5-((2-(4-morfolinyl)etyl)karbamoyl)-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,46	592,3

Eks. nr.	R	Navn	Reten-sjonstid ((min)	MS (ESI) m/z
59		4-((5-((2-acetamidoetyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,51	564,27
60		4-((5-((cyanometyl)(metyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,78	532,25
61		4-((5-((cyanometyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,72	518,24
62		N,N-disyklopropyl-4-((5-((1,1-dioksidotetrahydro-3-tiofenyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,68	597,24
63		N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-((5-((trans-4-hydroksysykloheksyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,60	577,3
64		N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-((5-(((3S)-3-hydroksy-1-pyrrolidiny)karbonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,51	549,28
65		N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((4-metyl-5-(metyl(2-(metylsulfonyl)etyl)karbamoyl)-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,59	599,26
66		N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-((5-((3-metoksy-1-azetidiny)karbonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,80	549,28

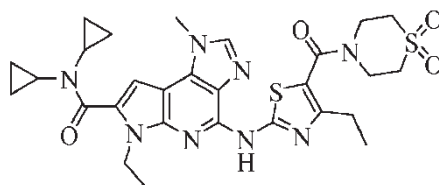
Eks. nr.	R	Navn	Reten-sjonstid ((min)	MS (ESI) m/z
67		N,N-disyklopropyl-4-((5-((3,3-difluorsyklobutyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	2,06	569,27
68		N,N-disyklopropyl-4-((5-((2,2-difluoretyl)karbamoyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,88	543,23
69		N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((4-metyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylkarbamoyl)-1,3-tiazol-2-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,87	563,26
70		N,N-disyklopropyl-4-((5-((1,1-dioksido-4-tiomorfolinyl)karbonyl)-4-metyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid	1,66	597,26

[0419] Analyseforhold- Kolonne- Mac-Mod Halo 4,6 x 50 mm 2,7 µm; gradient-4 min fra 0 % B til 100 % B; strømningshastighet- 4 ml/min; løsningsmiddel- A = 5:95 acetonitril:vann; B = 90:5 acetonitril:vann; modifikasjonsmiddel = 10 mM NH₄OAc

5

Eksempel 71

[0420]

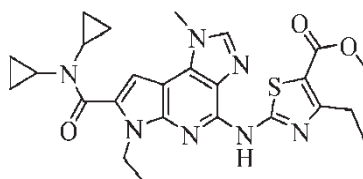


10 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etyl-5-(1,1-dioksotiomorfolin-4-karbonyl)thiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

71A Fremstilling av metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etyltiazol-5-karboksylat

15

[0421]



5

[0422] Til en omrørt suspensjon av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (103 mg, 0,259 mmol) i EtOH (5 ml) ble det tilsatt nylig fremstilt metyl-2-brom-3-okso-pentanoat¹ (81 mg, 0,389 mmol) ved romtemperatur. Oppslemmingen ble deretter omrørt ved 65 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum for å gi et gult faststoff. Faststoffet ble deretter tatt opp i metylenklorid og vasket med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble deretter rensed ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert fra 0-5 % metanol/metylenklorid for å tilveiebringe metyl-2-(7-

10 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum for å gi et gult faststoff. Faststoffet ble deretter tatt opp i metylenklorid og vasket med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble deretter rensed ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert fra 0-5 % metanol/metylenklorid for å tilveiebringe metyl-2-(7-

15 (disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etylthiazol-5-karboksylat (37,5 mg, 28,5 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

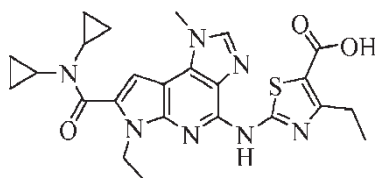
[0423] MS (ESI) m/z 508,4 (M+H).

[0424] ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9,38 (br s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,76 (q, 2 H, J= 6,94 Hz), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (q, 2H, J= 7,68 Hz), 2,85 (m, 2H), 1,59 (t, 3H, J= 6,94 Hz), 1,34 (t, 3H, J= 7,49 Hz), 0,78-0,91 (m, 8H).

71B Fremstilling av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-

dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etylthiazol-5-karboksylsyre

[0425]



30

[0426] Til en omrørt løsning av metyl-2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etylthiazol-5-karboksylat (eksempel 71A, 103 mg, 0,203 mmol) i MeOH (2 ml) ble det tilsatt NaOH (1,420 ml, 1,420 mmol). Løsningen ble deretter omrørt ved 65 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen

ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum for å gi en gul oppslemming. Blandingen ble deretter fortynnet med vann, brakt til pH 4 med 1 N HCl, og bunnfallet ble oppsamlet ved vakuumfiltrering. Filtratet ble deretter ekstrahert med CH₂Cl₂; det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble deretter renset ved
 5 silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert fra 0-8 % MeOH;CH₂Cl₂. De ønskede fraksjonene ble kombinert med det samlede bunnfallet og konsentrert for å gi 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etyltiazol-5-karboksylsyre
 10 (126 mg, 126 % utbytte) i form av et oransje/gult faststoff.

[0427] MS (ESI) m/z 494,2 (M+H).

[0428] ¹H NMR (CDC13) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2 H, J= 6,94 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,04 (q, 2H, J= 7,49 Hz), 3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, J= 7,07 Hz), 1,23 (t, 3H, J= 7,63 Hz), 0,67-0,79 (m, 8H).

71 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etyl-5-(1,1-dioksotiomorfolin-4-karbonyl)tiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0429] Til en omrørt løsning av 2-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etyltiazol-5-karboksylsyre
 20 (eksempel 69B, 33 mg, 0,067 mmol), HATU (50,8 mg, 0,134 mmol), 2,6-lutidin (0,020 ml, 0,174 mmol) og DMF (1 ml) ble det tilsatt tiomorfolin-1,1-dioksid (27,1 mg, 0,201 mmol). Løsningen ble deretter omrørt ved 50 °C i 1,5 timer.

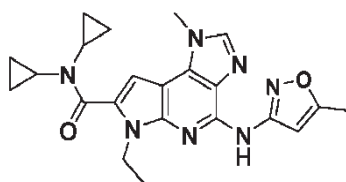
Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med metylenklorid. Løsningen ble deretter vasket med mettet vandig natriumbikarbonat,
 25 10 % LiCl i H₂O, og mettet vandig natriumbikarbonat på nytt. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble deretter renset ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert fra 0-6 % MeOH/CH₂Cl₂ for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(4-etyl-5-(1,1-dioksotiomorfolin-4-karbonyl)tiazol-2-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-
 30 d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (21,7 mg, 52,6 % utbytte) i form av et lysegult faststoff.

[0430] MS (ESI) m/z 611,3 (M+H).

[0431] ¹H NMR (CDC13) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, J = 7,04),
 35 4,13 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,68 (q, 2H, J = 7,56 Hz), 1,46 (t, 3H, J= 7,04 Hz), 1,25 (t, 3H, J= 7,59 Hz), 0,68-0,80 (m, 8H).

Eksempel 72

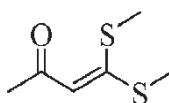
[0432]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

5

72A Fremstilling av 4,4-bis(metyltio)but-3-en-2-on
[0433]



10

[0434] En løsning av aceton (2,205 ml, 30,0 mmol) i karbondisulfid (1,81 ml, 30,0 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av natriumtert-butoksid (5,76 g, 60,0 mmol) i benzen (30 ml) mens reaksjonstemperaturen ikke overskred 10 °C.

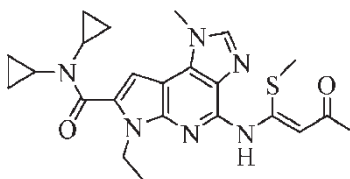
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og jodmetan (3,75 ml, 60,0 mmol) ble tilsatt ved 10 °C. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket to ganger med vann. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble renset ved flashkromatografi på silikagel under anvendelse av et automatisert ISCO-system (80 g kolonne, eluert med 10-35 % etylacetat/heksaner) for å gi 4,4-bis(metyltio)but-3-en-2-on (3,456 g, 71,0 % utbytte) i form av et gult faststoff.

20

[0435] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,04 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

25

72B Fremstilling av (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-(metyltio)-3-oksobut-1-etyl-amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid
[0436]



30

[0437] Natriumhydrid (2,84 g, 71,1 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 8,02 g, 23,70 mmol) i DMF (60 ml) og

reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 4,4-bis(metyltio)but-3-en-2-on (eksempel 70A, 5,77 g, 35,5 mmol) i DMF (10 ml) ble tilsatt og omrøringen fortsatte i tre dager. LC/MS viste omtrent 75 % ferdigstillelse. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vann ble tilsatt. Et off-hvite bunnfall ble dannet og ble
 5 oppsamlet ved filtrering for å gi 5,1 g av produktet. Filtratet ble overført til en skilletrakt. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (3 x 50 ml), de kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et ISCO-system (220 g
 10 kolonne, eluert med 2-8 % metanol/diklormetan) for å gi (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (6,6 g, 61,5 % utbytte) sammen med 2,2 g gjenvunnet 1J.

[0438] MS (ESI) m/z 453,3 (M+H).

15 **[0439]** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,71 - 0,80 (m, 4H), 0,63 - 0,70 (m, 4H).

72 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

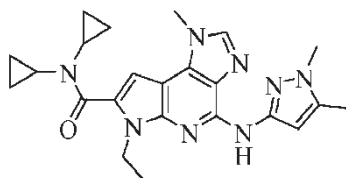
20 **[0440]** En blanding av (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (22 mg, 0,049 mmol) og hydroksylamin (50 % vandig løsning, 3,13 μl , 0,051 mmol) i etanol (1 ml) ble varmebehandlet ved tilbaketilbake i 3 timer og LC/MS viste fullføring av reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metanol og rensset ved preparativ
 25 HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (9 mg, 43,3 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0441] MS (ESI) m/z 420,1 (M+H).

30 **[0442]** ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,85 - 0,92 (m, 4H), 0,77 - 0,84 (m, 4H).

Eksempel 73

35 **[0443]**



N,N-disyklopropyl-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0444] En blanding av (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 72B, 70 mg, 0,155 mmol) og tert-butyl-1-metylhydrazinkarboksylat (0,046 ml, 0,309 mmol) i eddiksyre (1 ml) ble omrørt ved 35 °C i 4 timer (overvåket ved LC/MS inntil det ikke var noe utgangsmateriale igjen). Maursyre (0,5 ml) ble tilsatt og omrørt ved 60 °C i 6 timer. Løsningsmidlet ble fordampet og råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (12 g kolonne, eluert med 2-10 % metanol/diklormetan). Det urene produktet ble videre rensset ved preparativ HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (45 mg, 63,9 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

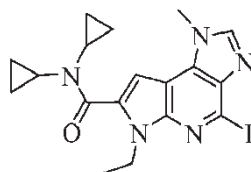
[0445] MS (ESI) m/z 433,2 (M+H).

[0446] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 - 0,87 (m, 4H), 0,72 - 0,78 (m, 4H).

Alternativ syntese av eksempel 73

73A Fremstilling av 4-jod-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0447]



[0448] Til en omrørt suspensjon av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (34,4 mg, 0,102 mmol) i dijodmetan (102 μl) ved 60 °C ble det langsomt tilsatt isoamylnitritt (27,4 μl , 0,203 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i 5 timer. Etter avkjøling til rt ble reaksjonsblandingen fortynnet med diklormetan. Mettet vandig natriumbikarbonat ble tilsatt og det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (3x). De kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble plassert på pumpen i 16 timer for å fjerne eventuelt ytterligere dijodmetan. LCMS ble ansett ren nok til å føres videre uren. Produktet ble umiddelbart anvendt i neste reaksjon.

[0449] MS (ESI) m/z 450,1 (M+H).

73 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylaminol-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0450] Til en kolbe inneholdende 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin (13,60 mg, 0,122 mmol) ble $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,67 mg, 5,10 μmol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μmol), og cesiumkarbonat (100 mg, 0,306 mmol) tilsatt N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-jod-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (45,8 mg, 0,102 mmol) i DME (1020 μl). Reaksjonsblandingen ble spylt med argon i 5 min, det ble satt hette på glasset, og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 90 °C i 1 time.

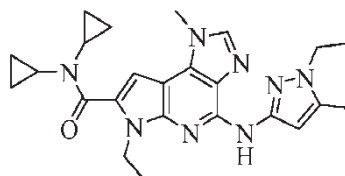
Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan og vakuumfiltrert gjennom Celite. Filtratet ble konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensert ved flashkolonnekromatografi ved anvendelse av en ISCO 12 g kolonne ved eluering med 1-10 % MeOH: CH_2Cl_2). N,N-disyklopropyl-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (14 mg, 31,7 % utbytte) ble isolert i form av et off-white faststoff.

[0451] MS (ESI) m/z 433,2 (M+H).

[0452] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82 - 0,87 (m, 4H), 0,72 - 0,78 (m, 4H).

Eksempel 74

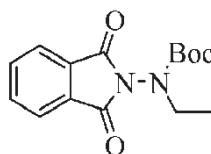
[0453]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

74A Fremstilling av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(etyl)karbamat

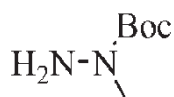
[0454]



[0455] Diisopropylazodikarboksylat (2,92 ml, 15,00 mmol) ble tilsatt i en andel til en løsning av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-ylkarbamat (2,62 g, 10 mmol, fremstilt etter prosedyren beskrevet av Nicolas Brosse et al. i Eur. J. Org. Chem. 4757-4764, 2003), trifenylfosfin (3,93 g, 15,00 mmol) og etanol (0,691 g, 15,00 mmol) i THF (20 ml) ved 0 °C og reaksjonsløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time (overvåket ved TLC inntil ferdigstillelse). Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (80 g kolonne, eluert med 5-35 % etylacetat/heksaner) for å gi tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(etyl)karbamat (2,6 g, 90 % utbytte) i form av et hvitt faststoff som ble anvendt som det er i det neste trinnet.

74B Fremstilling av tert-butyl-1-etylhydrazinkarboksylat

[0456]



[0457] Metylhydrazin (1,415 ml, 26,9 mmol) ble tilsatt til en løsning av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(etyl)karbamat (eksempel 74A, 5,2 g, 17,91 mmol) i THF (40 ml) ved 0 °C og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Det dannet seg et hvitt bunnfall og dette ble filtrert gjennom en pute av Celite. Filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst opp i etylacetat (50 ml) og ekstrahert med IN HCl (3 x 30 ml), det sure laget ble vasket med etylacetat (50 ml) og gjort basisk til pH 10 ved tilsetning av 20 % NaOH. Den basiske løsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml) og de kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi tert-butyl-1-etylhydrazinkarboksylat (2,5 g, 87 % utbytte) som en fargeløs olje.

[0458] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (br, s., 2H), 3,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

74 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0459] En blanding av (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 74B, 70 mg, 0,155 mmol) og tert-butyl-1-etylhydrazinkarboksylat (49,6 mg, 0,309 mmol) i eddiksyre (1 ml) ble omrørt ved 35 °C i 4 timer (overvåket ved LC/MS inntil det var intet utgangsmateriale igjen). Maursyre (1 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i 6 timer. Løsningsmidlet ble fordampet, og råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (12 g kolonne, eluert med 2-10 % metanol/diklormetan).

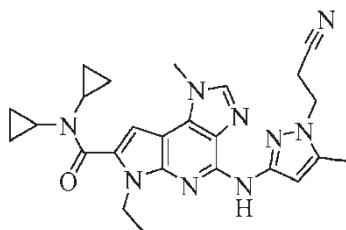
Materialet ble ytterligere rensset ved preparativ HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (38 mg, 53,4 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

[0460] MS (ESI) m/z 447,3 (M+H).

[0461] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 - 0,87 (m, 4H), 0,72 - 0,78 (m, 4H).

Eksempel 75

[0462]



4-(1-(2-cyanoethyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

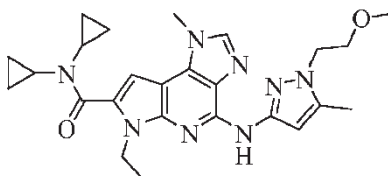
[0463] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved hjelp av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 74.

[0464] MS (ESI) m/z 472,2 (M+H).

[0465] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,80 (m, 4H).

Eksempel 76

[0466]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-metoksyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

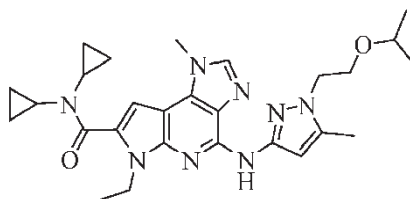
[0467] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes til å fremstille eksempel 74.

[0468] MS (ESI) m/z 477,2 (M+H).

[0469] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81 - 0,89 (m, 4H), 0,71 - 0,80 (m, 4H).

Eksempel 77

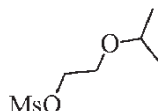
[0470]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-isopropoksyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

77A Fremstilling av 2-isopropoksyetylmetsulfonat

[0471]

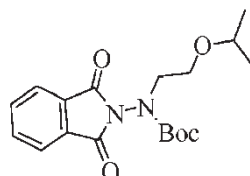


[0472] En rundbunnet kolbe ble fylt med 2-isopropoksyetanol (0,5 ml, 4,34 mmol) og diklormetan (21,68 ml) og ble avkjølt til 0 °C. Trietylamin (1,208 ml, 8,67 mmol) ble tilsatt sammen med en spiss av DMAP. Metansulfonylchlorid (0,338 ml, 4,34 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble sakte varmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen ble quenched med mettet vandig ammoniumklorid, og overført til en skilletrakt. Det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (2 x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. 2-isopropoksyetylmetsulfonat (1 g) ble isolert som en klar olje og ble anvendt umiddelbart i den neste reaksjonen.

[0473] ^1H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d) δ ppm 4,34 - 4,40 (m, 2H), 3,67 - 3,71 (m, 2H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 8,0$ Hz).

77B Fremstilling av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(2-isopropoksyetyl)karbamat

[0474]



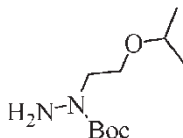
[0475] En rundbunnet kolbe fylt med 2-isopropoksyetylmetansulfonat (eksempel 77A, 0,791 g, 4,34 mmol) i acetonitril (21,70 ml) ble omrørt under en atmosfære av nitrogen. tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-ylkarbammat (1,138 g, 4,34 mmol) ble tilsatt sammen
 5 med kaliumkarbonat (2,399 g, 17,36 mmol) og benzyltrietylammmoniumklorid (0,198 g, 0,868 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 50 °C i 24 timer og avkjølt til romtemperatur over helgen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vann. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, vakuumfiltrert gjennom
 10 en plugg av silikagel og konsentrert under vakuum. Den rå oljen ble anvendt uten ytterligere rensing (1,26 g, 83 % utbytte).

[0476] MS (ESI) m/z 249,2 ($M-C_4H_9CO_2$).

[0477] 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) som en blanding av rotomerer δ ppm
 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,86 - 7,94 (m, 2 H), 7,73 - 7,82 (m,
 15 2 H), 3,79 - 3,90 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,41 - 3,55 (m, 1 H), 1,31 - 1,56 (m, 9 H), 0,87 - 1,05 (m, 6 H).

77C Fremstilling av tert-butyl-1-(2-isopropoksyetyl)hydrazinkarboksylat

[0478]



[0479] Til en løsning av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(2-isopropoksyetyl)karbammat (eksempel 77B, 1,262 g, 3,62 mmol) i tetrahydrofuran
 25 (24,15 ml) ved 0 °C ble det langsomt tilsatt metylhydrazin (0,289 ml, 5,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne det hvite bunnfallet og filtratet ble konsentrert under vakuum. Det halvfastestoffet ble triturerert med etylacetat (2 x) og trituranter ble konsentrert under vakuum. Denne prosessen ble gjentatt for til slutt å gi tert-butyl-1-(2-isopropoksyetyl)hydrazinkarboksylat (0,665 g, 84 % utbytte) som en gul olje.

[0480] 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 3,52 - 3,65 (m, 5 H), 1,48 (s, 9 H), 1,15 (d, 6 H, $J = 6,27$ Hz)

77 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-isopropoksyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

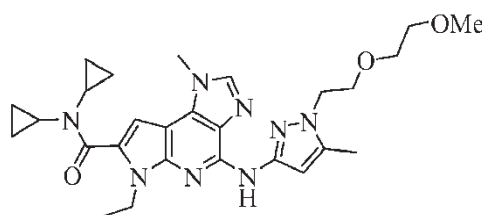
[0481] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 73 ved anvendelse av tert-butyl-1-(2-isopropoksyetyl)hydrazinkarboksylat (eksempel 77C, 29,8 mg, 0,137 mmol) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-isopropoksyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (16,72 mg, 48,7 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0482] MS (ESI) m/z 505,4 (M+H).

[0483] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, J= 7,03 Hz), 4,22 (t, 2H, J= 5,27 Hz), 4,06 (s, 3 H), 3,78 (t, 2H, J= 5,27 Hz), 3,52 (dt, 1H, J= 12,11, 6,12 Hz), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (t, 3 H, J= 7,03 Hz), 1,09 (d, 6H, J= 6,27 Hz), 0,82 - 0,91 (m, 4 H), 0,71 - 0,81 (m, 4 H).

Eksempel 78

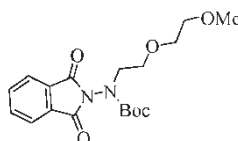
[0484]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

78A Fremstilling av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(2-(2-metoksyetoksy)etyl)karbammat

[0485]



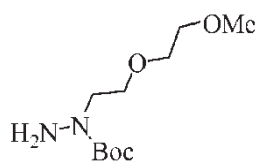
[0486] Forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 77B ved anvendelse av 1-brom-2-(2-metoksyetoksy)etan (0,259 ml, 1,906 mmol) for å tilveiebringe tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(2-(2-metoksyetoksy)etyl)karbammat (0,583 g, 84 % utbytte) i form av en lysegul olje.

[0487] MS (ESI) m/z 265,2 (M-C₄H₉CO₂).

[0488] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) som en blanding av rotomerer δ ppm 7,85 - 7,94 (m, 2 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 3,83 - 3,93 (m, 2 H), 3,67 - 3,74 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 3,30 - 3,43 (m, 2 H), 3,16 - 3,28 (m, 3 H), 1,29 - 1,55 (m, 9 H).

78B Fremstilling av tert-butyl-1-(2-(2-etoksyetoksy)etyl)hydrazinkarboksylat

[0489]



[0490] Forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 77C ved anvendelse av tert-butyl-1,3-dioksoisindolin-2-yl(2-(2-metoksyetoksy)etyl)karbamat (0,583 g,

5 1,600 mmol) for å tilveiebringe tert-butyl-1-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)hydrazinkarboksylat (0,4 g, 107 % utbytte) i form av en gul olje.

[0491] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 3,51 - 3,70 (m, 8 H), 3,39 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).

10 **78** Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0492] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 74 ved anvendelse av tert-butyl-1-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)hydrazinkarboksylat (eksempel 78B, 43,2 mg,

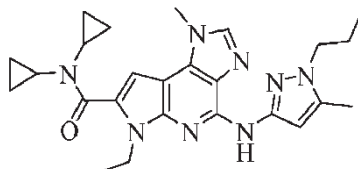
15 0,184 mmol) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-(2-metoksyetoksy)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (17,34 mg, 36 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0493] MS (ESI) m/z 521,4 (M+H).

20 [0494] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 7,85 (br s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, $J = 7,03$ Hz), 4,20 (t, 2 H, $J = 5,27$ Hz), 4,05 (s, 3 H), 3,87 (t, 2 H, $J = 5,65$ Hz), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,50 (ddd, 2 H, $J = 5,40, 2,89, 2,76$ Hz), 2,77 - 2,87 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,50 (t, 3 H, $J = 7,03$ Hz), 0,82 - 0,91 (m, 4 H), 0,71 - 0,79 (m, 4 H).

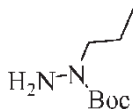
25 **Eksempel 79**

[0495]



30 **Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-1-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

79A Fremstilling av tert-butyl-1-propylhydrazinkarboksylat

[0496]

5 **[0497]** Til en løsning av propylhydrazin, oksalsyresalt (0,5 g, 3,05 mmol) i etanol (3 ml) i en rundbunnet kolbe under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (0,425 ml, 3,05 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og BOC₂O (0,707 ml, 3,05 mmol) løst opp i etanol (1 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur i 16 timer. Etanol ble
10 fjernet ved konsentrasjon under vakuum. Resten ble tatt opp i vann og etylacetat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske stoffene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Det urene produktet ble anvendt som sådan i neste reaksjon.

15 **[0498]** ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 1,59 (dq, 3 H, J=14,40, 7,33 Hz), 1,48 (s, 9 H), 0,88 (t, 3 H, J=7,40 Hz)

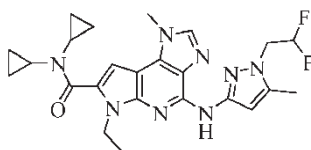
79 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-1-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

20 **[0499]** Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 74 ved å anvende tert-butyl-1-propylhydrazinkarboksylat (eksempel 79A, 19,87 mg, 0,114 mmol) for å tilveiebringe N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-1-propyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (15,6 mg, 59 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0500] MS (ESI) m/z 461,4 (M+H).

25 **[0501]** ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 7,74 (br s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,66 (q, 2 H, J= 7,11 Hz), 4,03 (s, 3 H), 3,95 (t, 2 H, J= 7,15 Hz), 2,78 - 2,87 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,87 (dq, 3 H, J= 14,49, 7,30 Hz), 1,50 (t, 3 H, J= 7,15 Hz), 0,96 (t, 3 H, J= 7,40 Hz), 0,83 - 0,89 (m, 4 H), 0,72 - 0,79 (m, 4 H).

30 **Eksempel 80**

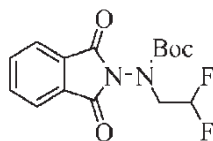
[0502]

N,N-disyklopropyl-4-(1-(2,2-difluoretyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

35

80A Fremstilling av tert-butyl-2,2-difluoretyl(1,3-dioksoisindolin-2-yl)karbammat

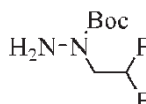
[0503]



[0504] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 77A.

5 **80B** Fremstilling av tert-butyl-1-(2,2-difluoretyl)hydrazinkarboksylat

[0505]



10 [0506] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 77B.

[0507] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ : 5,94 (tt, $J = 56,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,74 (td, $J = 13,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

15 **80** Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(1-(2,2-difluoretyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

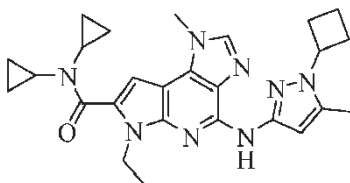
[0508] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 73.

[0509] MS (ESI) m/z 483,3 (M+H).

20 [0510] ^1H NMR 500 MHz, (Kloroform-d) δ : 8,17 (br, s., 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,05 (tt, $J = 56,0, 4,4$ Hz, 1H), 4,65 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,30 (td, $J = 13,2, 4,3$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,79 (m, 4H).

25 **Eksempel 81**

[0511]

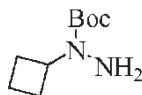


4-(1-syklobutyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

30

81A Fremstilling av tert-butyl-1-syklobutylhydrazinkarboksylat

[0512]



[0513] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å følge prosedyren beskrevet av So Ok Park et al. i J. Comb. Chem. 11, 315-326, 2009.

5 **81** Fremstilling av 4-(1-syklobutyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0514] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 73.

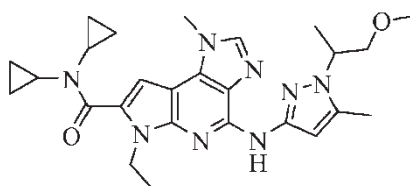
10 **[0515]** MS (ESI) m/z 473,4(M+H).

[0516] ^1H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ : 8,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,68 (kin, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,78 - 1,98 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,82 - 0,91 (m, 4H), 0,72 - 0,80 (m, 4H).

15

Eksempel 82

[0517]



20

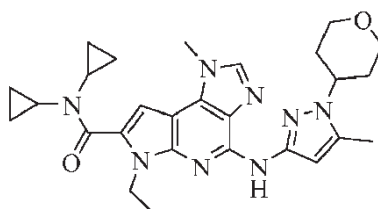
[0518] N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(1-metoksypropan-2-yl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid
Fremstilt som beskrevet i eksempel 77.

[0519] MS (ESI) m/z 491 (M+H).

25 **[0520]** ^1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,18 (br, s., 1 H) 7,63 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,29 - 4,48 (m, $J=13,31$, 6,82, 6,82, 6,71 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,55 - 3,79 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 2,72 - 2,92 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,49 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,46 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 0,68 - 0,93 (m, 8 H).

Eksempel 83

[0521]



30

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

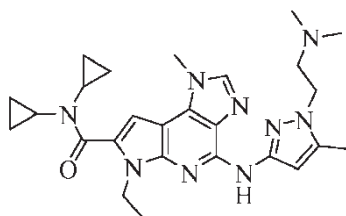
[0522] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre for eksempel 77.

[0523] MS (ESI) m/z 503 (M+H).

[0524] ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,12 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 4,66 (q, J=7,21 Hz, 2 H) 4,09 - 4,23 (m, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 3,55 (td, J=12,00, 1,80 Hz, 2 H) 2,73 - 2,89 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,25 - 2,36 (m, 2 H) 1,84 (dd, J=12,76, 2,22 Hz, 2 H) 1,50 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 0,71 - 0,91 (m, 8 H).

Eksempel 84

[0525]



N,N-disyklopropyl-4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

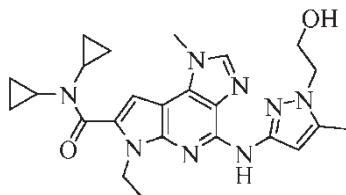
[0526] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

[0527] MS (ESI) m/z 490 (M+H).

[0528] ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,08 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 4,65 (q, J=7,21 Hz, 2 H) 4,24 (br. s., 2 H) 4,01 (s, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 2 H) 2,70 - 2,89 (m, 2 H) 2,50 (br. s., 6 H) 2,37 (s, 3 H) 1,49 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 0,71 - 0,91 (m, 8 H).

Eksempel 85

[0529]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(2-hydroksyetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

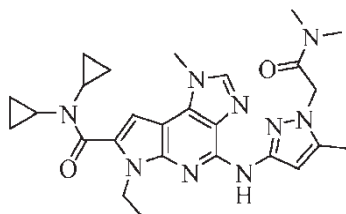
[0530] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

[0531] MS (ESI) m/z 463 (M+H).

[0532] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 4,60 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,09 (t, $J=5,55$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,88 (t, $J=5,55$ Hz, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,43 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,62 - 0,98 (m, 8 H).

5 Eksempel 86

[0533]



N,N-disyklopropyl-4-(1-(2-(dimetyl-amino)-2-oksoetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

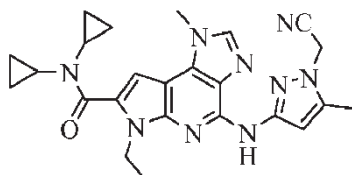
[0534] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

[0535] MS (ESI) m/z 504 (M+H).

[0536] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 4,61 (q, $J=6,94$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,79 - 2,97 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 1,44 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,72 - 0,91 (m, 8 H).

Eksempel 87

[0537]



4-(1-(cyanometyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

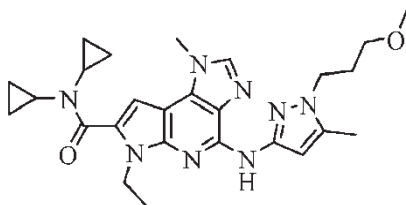
[0538] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

[0539] MS (ESI) m/z 458 (M+H).

[0540] ^1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM- d)TM ppm 8,17 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 4,93 (s, 2 H) 4,65 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 1,50 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,68 - 0,93 (m, 8 H).

Eksempel 88

[0541]



[0542] N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-(3-metoksypropyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

5 Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

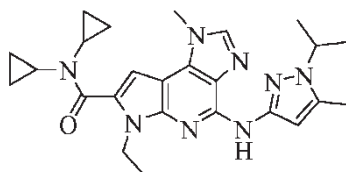
[0543] MS (ESI) m/z 491 (M+H).

[0544] ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d)TM ppm 8,11 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 1 H) 4,66 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 4,06 (t, J=6,60 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 3,29 - 3,39 (m, 4 H) 2,75 - 2,91 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,08 (dq, J=6,38, 6,16 Hz, 2 H) 1,50 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

10

Eksempel 89

[0545]



15

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-isopropyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0546] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

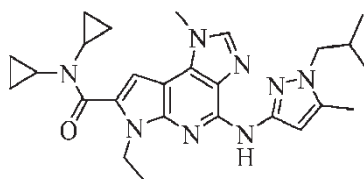
[0547] MS (ESI) m/z 461 (M+H).

[0548] ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,25 - 4,48 (m, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 2,66 - 2,90 (m, J=7,13, 7,13, 3,85, 3,47 Hz, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 1,38 - 1,58 (m, 9 H) 0,68 - 0,91 (m, 8 H).

20

Eksempel 90

[0549]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-isobutyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

30

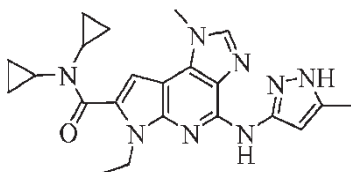
[0550] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som for eksempel 77.

[0551] MS (ESI) m/z 475 (M+H).

[0552] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,11 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=7,48$ Hz, 2 H) 2,74 - 2,89 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 1,50 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,94 (d, $J=6,60$ Hz, 6 H) 0,72 - 0,88 (m, 8 H).

Eksempel 91

[0553]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

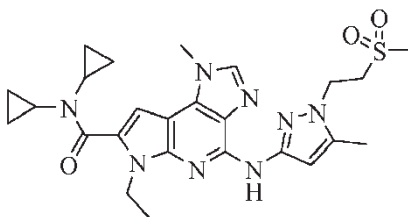
[0554] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende protokoll som for eksempel 72 fra hydrazin.

[0555] MS (ESI) m/z 419,3 (M+H).

[0556] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,70 (br s, 1 H), 7,91 (br s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,09 (br s, 1 H), 4,64 (q, 2 H, $J=7,03$ Hz), 4,08 (s, 3 H), 2,74 - 2,95 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,51 (t, 3 H, $J=7,15$ Hz), 0,81 - 0,95 (m, 4 H), 0,70 - 0,81 (m, 4 H).

Eksempel 92

[0557]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((5-metyl-1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0558] Fremstilt ved anvendelse av samme prosedyre som den som anvendes for eksempel 77.

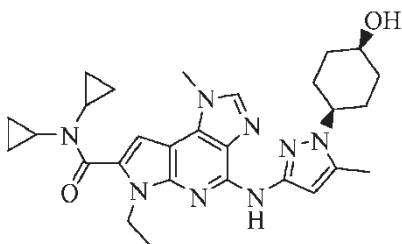
[0559] MS (ESI) m/z 525,3 (M+H).

[0560] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,25 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,54 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4,36 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,75-0,78 (m, 4H), 0,67-0,71 (m, 4H).

5

Eksempel 93

[0561]



10

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-((1-(cis-4-hydroksysykloheksyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0562] Fremstilt ved anvendelse av samme prosedyre som den som anvendes for eksempel 77.

15

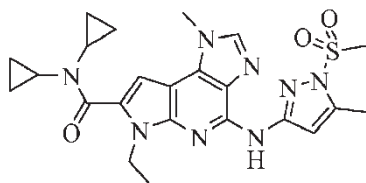
[0563] MS (ESI) m/z 517,4 (M+H).

[0564] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,14 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,59 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 4H), 1,42 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,73-0,78 (m, 4H), 0,66-0,70 (m, 4H).

20

Eksempel 94

[0565]



25

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((5-metyl-1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

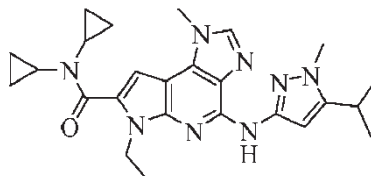
[0566] Fremstilt ved anvendelse av samme prosedyre som den som anvendes for eksempel 77.

30

[0567] MS (ESI) m/z 497,3 (M+H)

[0568] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,46 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,54 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72-2,76 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,72-0,78 (m, 4H), 0,66-0,69 (m, 4H).

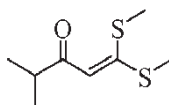
5 **Eksempel 95**
[0569]



10 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-isopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

95A Fremstilling av 4-metyl-1,1-bis(metyltio)pent-1-en-3-on
[0570]

15



[0571] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte som er analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 70A.

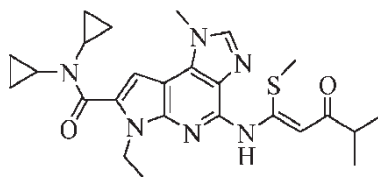
20 **[0572]** ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6,08 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

95B Fremstilling av (Z)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(4-metyl-1-(metyltio)-3-okso-pent-1-enylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-

25

karboksamid

[0573]



30 **[0574]** Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 70B.

[0575] MS (ESI) m/z 481,4 (M+H).

95 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-isopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

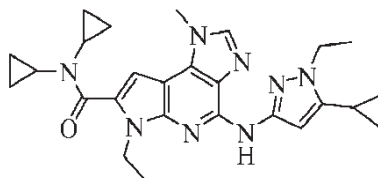
[0576] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 73.

[0577] MS (ESI) m/z 461,4 (M+H).

[0578] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,93 - 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,82 - 0,89 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H).

Eksempel 96

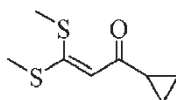
[0579]



N,N-disyklopropyl-4-(5-syklopropyl-1-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

96A Fremstilling av 1-syklopropyl-3,3-bis(metyltio)prop-2-en-1-on

[0580]

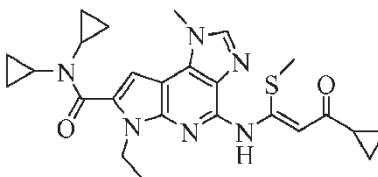


[0581] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 72A.

[0582] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,23 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 1,09 (kin, $J = 3,7$ Hz, 2H), 0,82 - 0,88 (m, 2H).

96B Fremstilling av (Z)-N,N-disyklopropyl-4-(3-syklopropyl-1-(metyltio)-3-oksoprop-1-enylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0583]



[0584] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte som er analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 72B.

[0585] MS (ESI) m/z 479,3 (M+H).

[0586] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,17 - 1,28 (m, 2H), 0,69 - 0,91 (m, 10H).

5 96 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(5-syklopropyl-1-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

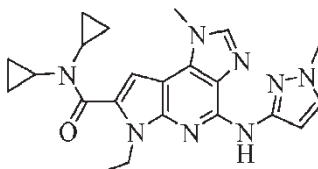
[0587] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte som er analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 73.

[0588] MS (ESI) m/z 473,3 (M+H).

10

Eksempel 97

[0589]



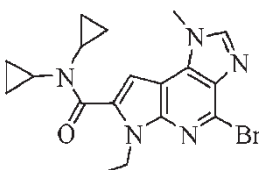
15

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

97A Fremstilling av 4-brom-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

20

[0590]



25

[0591] En rundbunnet kolbe fylt med 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (134,4 mg, 0,397 mmol) under en atmosfære av nitrogen ble behandlet med dibrommetan (397 μl).

Isoamylnitrat (107 μl , 0,794 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 60 $^{\circ}\text{C}$ i 3,5 timer og avkjølt til romtemperatur.

30

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet vandig natriumbikarbonat. De organiske stoffene ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. 4-brom-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (0,156 g, 0,388 mmol,

98 % utbytte) ble isolert i form av et brunt glassaktig faststoff. Produktet ble umiddelbart anvendt i neste reaksjon.

[0592] MS (ESI) m/z 404,2 (M+H)

97 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylaminol-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

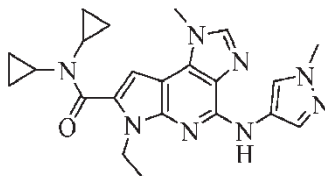
[0593] Til en kolbe inneholdende 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (11,89 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,67 mg, 5,10 μmol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μmol) og cesiumkarbonat (100 mg, 0,306 mmol) ble det tilsatt 4-brom-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 97A, 41,0 mg, 0,102 mmol) i DME (1020 μl). Reaksjonsblandingen ble spylt med argon i 5 min, det ble satt hette på glasset, og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 60 °C i 4 timer og 80 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert med 0 – 5 % MeOH/CH₂Cl₂, etterfulgt av ytterligere rensing med preparativ HPLC. N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (13 mg, 0,030 mmol, 29,5 % utbytte) ble isolert i form av et hvitt faststoff.

[0594] MS (ESI) m/z 419,3 (M+H).

[0595] ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H, J = 2,26 Hz), 7,16 (d, 1 H, J = 2,26 Hz), 6,86 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, J = 7,03 Hz), 4,01 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,78 - 2,87 (m, 2 H), 1,49 (t, 3 H, J = 7,15 Hz), 0,81 - 0,89 (m, 4 H), 0,71 - 0,80 (m, 4 H).

Eksempel 98

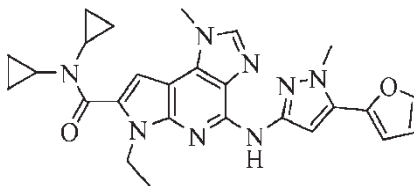
[0596]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0597] Fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som den som anvendes for eksempel 97.

[0598] ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ: 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (br, s., 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

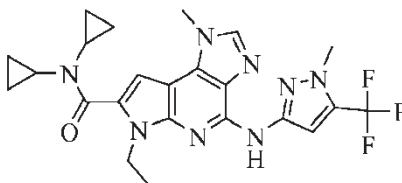
Eksempel 99**[0599]**

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-((5-(2-furyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0600] Fremstilt i en tilsvarende fremgangsmåte som den som anvendes for eksempel 73.

[0601] MS (ESI) m/z 485,4 (M+H).

[0602] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,03 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,47 (m, 1H), 4,58 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,44 (t, 3H), 0,69-0,79 (m, 8H).

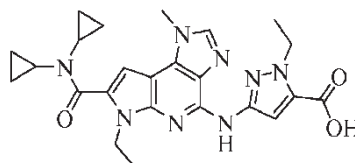
Eksempel 100**[0603]**

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-((1-metyl-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0604] Fremstilt i en tilsvarende fremgangsmåte som den som anvendes for eksempel 73.

[0605] MS (ESI) m/z 487,3 (M+H).

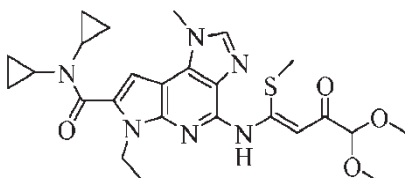
[0606] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,67-0,80 (m, 8H).

Eksempel 101**[0607]**

3-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-etyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

101A Fremstilling av (Z)-N,N-disyklopropyl-4-(4,4-dimetoksy-1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

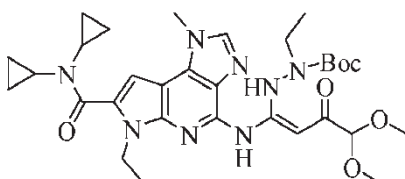
[0608]



[0609] Natriumhydrid (142 mg, 3,55 mmol) ble tilsatt til 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 400 mg, 1,182 mmol) i DMF (7 ml) ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 30 min, 1,1-dimetoksy-4,4-bis(metyltio)but-3-en-2-on (394 mg, 1,773 mmol) ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann, 10 % litiumklorid og vann. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (80 g kolonne, eluert med 2-5 % metanol/diklormetan). (Z)-N,N-disyklopropyl-4-(4,4-dimetoksy-1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (484 mg, 0,944 mmol, 80 % utbytte) ble oppnådd i form av et gult faststoff.

101B Fremstilling av (Z)-tert-butyl-2-(1-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4,4-dimetoksy-3-oksobut-1-enyl)-1-etylhydrazinkarboksylat

[0610]

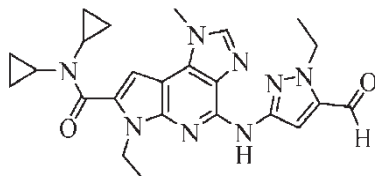


[0611] En blanding av (Z)-N,N-disyklopropyl-4-(4,4-dimetoksy-1-(metyltio)-3-oksobut-1-enylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 101A, 160 mg, 0,312 mmol) og tert-butyl-1-etylhydrazinkarboksylat (125 mg, 0,780 mmol) i eddiksyre (2 ml) og omrørt ved 35 °C over natten. Løsningsmidlet ble fordampet, og råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (40 g kolonne, eluert med 2-8 % metanol/diklormetan). (Z)-tert-butyl-2-(1-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4,4-dimetoksy-3-oksobut-1-enyl)-1-etylhydrazinkarboksylat (195 mg, 0,312 mmol, 100 % utbytte) ble oppnådd i form av et gult faststoff.

[0612] MS (ESI) m/z 625,5 (M+H).

101C Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-formyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0613]



[0614] En blanding av (Z)-tert-butyl-2-(1-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4,4-dimetoksy-3-oksobut-1-enyl)-1-etylhydrazinkarboksylat (187 mg, 0,299 mmol) og TFA (25 % i dikloretan, 1,0 ml, 2,99 mmol) ble varmebehandlet ved 60 °C i 0,5 t og LC/MS viste fullføring av reaksjonen. Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble fordelt mellom mettet natriumbikarbonat og diklormetan. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan to ganger til. Det kombinerte organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (24 g kolonne, eluert med 1-5 % metanol/diklormetan). N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-formyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (80 mg, 0,174 mmol, 58,0 % utbytte) ble oppnådd i form av et gult faststoff.

[0615] MS (ESI) m/z 461,4 (M+H).

[0616] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,80 - 2,86 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

101 Fremstilling av 3-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-etyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0617] En blanding av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-formyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 101C, 27 mg, 0,059 mmol) og OZON (79 mg, 0,129 mmol) i DMF ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan 3 ganger. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble renset med preparativ HPLC for å gi 3-(7-

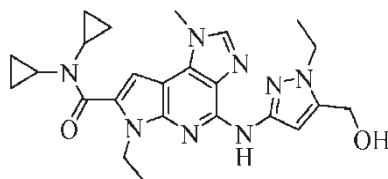
(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-etyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (20 mg, 98 % utbytte).

[0618] MS (ESI) m/z 477,4 (M+H).

[0619] ^1H NMR (500 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,70 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 1,45 (t, J = 6,94 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,21 Hz, 3H), 0,85 - 0,92 (m, 4H), 0,77 - 0,82 (m, 4H).

Eksempel 102

[0620]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

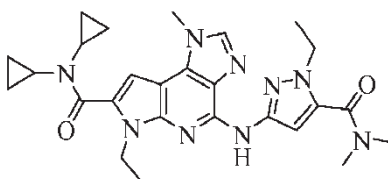
[0621] Natriumborholdig hydrid (10 vekt-% på aluminiumoksid, 13,14 mg, 0,035 mmol) ble tilsatt til N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-formyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 101C, 16 mg, 0,035 mmol) i metanol (1 ml) ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 0,5 timer. Det faste aluminiumoksidet ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (4 g kolonne, eluert med 2-10 % metanol/diklormetan). N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (14 mg, 86 % utbytte) ble oppnådd i form av et hvitt faststoff.

[0622] MS (ESI) m/z 563,4 (M+H).

[0623] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,72 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,57 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76 - 2,84 (m, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 - 0,87 (m, 4H), 0,71 - 0,76 (m, 4H).

Eksempel 103

[0624]



N,N-disyklopropyl-4-(5-(dimetylkarbamoyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0625] En blanding av 3-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-etyl-1H-pyrazol-5-karboksytsyre (eksempel 101, 28 mg, 0,059 mmol), HATU (26,8 mg, 0,071 mmol) og dimetylamin (2M i THF, 59 µl, 0,118 mmol) i DMF (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat 3 ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket to ganger med 10 % litiumklorid, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum.

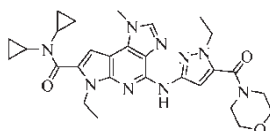
Råproduktet ble rensset ved preparativ HPLC (Phenomenex Luna 5u C18-kolonne, 21,2 x 250 mm kolonne, retensjonstid 15,317 min, gradient 30-100 % vandig metanol i løpet av 20 minutter inneholdende 10 mM ammoniumacetat, strømningshastighet 20 ml/min og overvåking ved 254 nm). N,N-disyklopropyl-4-(5-(dimetylkarbamoyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (20 mg, 66,9 % utbytte) ble oppnådd i form av et off-white faststoff.

[0626] MS (ESI) m/z 504,5 (M+H).

[0627] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (br, s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,0 Hz, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 0,83 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,78 (m, 4H).

Eksempel 104

[0628]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(morfolin-4-karbonyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

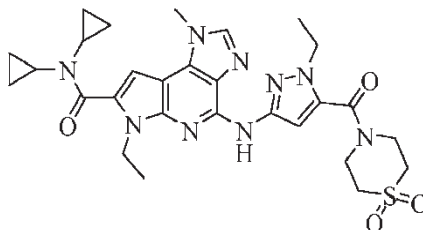
[0629] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0630] MS (ESI) m/z 546,5 (M+H).

[0631] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,60 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,82 (br, s., 5H), 3,76 (br, s., 3H), 2,74 - 2,93 (m, 4H), 1,48 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 0,84 - 0,90 (m, 4H), 0,74 - 0,78 (m, 4H).

Eksempel 105

[0632]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(tiomorfolin-1,1-dioksid-4-karbonyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

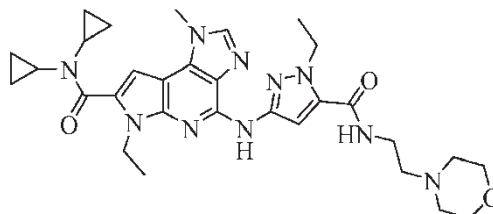
5 **[0633]** Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0634] MS (ESI) m/z 594,5 (M+H).

[0635] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,55 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,20 - 4,34 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,13 (br, s., 4H), 2,77-2,89 (m, 2H),
10 1,46 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 0,82 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,77(m, 4H).

Eksempel 106

[0636]



15 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(2-morfolinoetylkarbamoyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

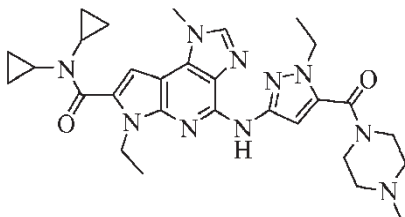
[0637] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

20 **[0638]** MS (ESI) m/z 589,6 (M+H).

[0639] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,64 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (br, s., 4H), 3,61 (br, s., 2H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,67 (br, s., 2H), 2,57 (br, s., 3H), 1,71 (br, s., 3H), 1,53 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,84 - 0,90 (m, 4H), 0,74 - 0,79
25 (m, 4H).

Eksempel 107

[0640]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid
[0641] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog

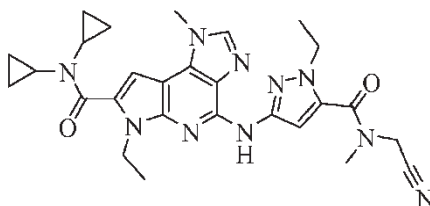
med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0642] MS (ESI) m/z 559,5 (M+H).

[0643] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,63 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (br, s., 4H), 2,80 - 2,86 (m, 2H), 2,54 (br, s., 4H), 2,40 (br, s., 3H), 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,82 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

Eksempel 108

[0644]

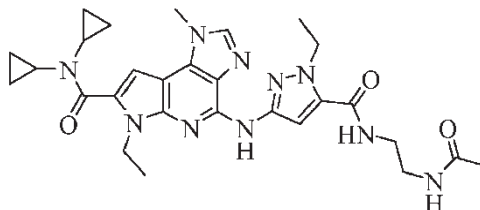


4-(5-((cyanometyl)(metyl)karbamoyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0645] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0646] MS (ESI) m/z 529,3 (M+H).

[0647] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (br, s., 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,54 (br, s., 2H), 4,27 - 4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,41 (br, s., 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,83 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,78 (m, 4H).

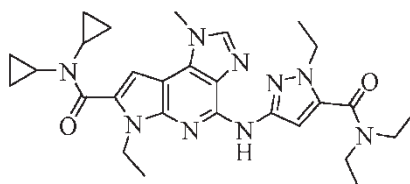
Eksempel 109**[0648]**

4-((5-((2-acetamidoethyl)karbamoyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0649] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0650] MS (ESI) m/z 561,5 (M+H).

[0651] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (br, s., 2H), 7,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,61 - 3,66 (m, 2H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (s, 1H), 0,82 - 0,90 (m, 4H), 0,70 - 0,77 (m, 4H)

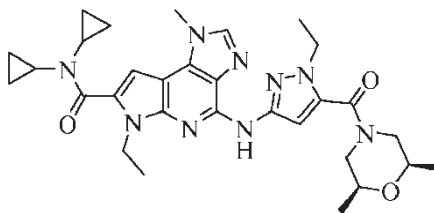
Eksempel 110**[0652]**

N,N-disyklopropyl-4-((5-(dietylkarbamoyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0653] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

[0654] MS (ESI) m/z 532,4 (M+H).

[0655] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (br, s., 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,51 - 3,62 (m, 4H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 1,40 - 1,47 (m, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,80 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,77 (m, 4H).

Eksempel 111**[0656]**

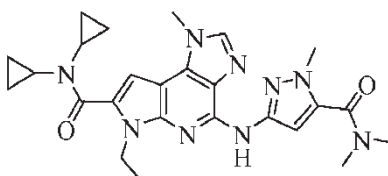
5 **N,N-disyklopropyl-4-(((5-(((2R,6S)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl)karbonyl)-1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

[0657] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 103.

10 **[0658]** MS (ESI) m/z 574,4 (M+H).

[0659] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (br, s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 2H), 4,07 - 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (br, s, 2H), 2,91 (br, s, 1H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 2,60 (br, s, 1H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 - 1,36 (m, 6H), 0,81 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,78 (m, 4H).

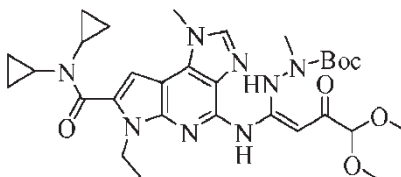
15

Eksempel 112**[0660]**

20 **N,N-disyklopropyl-4-(5-(dimetylkarbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

112A Fremstilling av (Z)-tert-butyl-2-(1-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylaminol-4,4-dimetoksy-3-oksobut-1-enyl)-1-metylhydrazinkarboksylat

25

[0661]

[0662] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 101B.

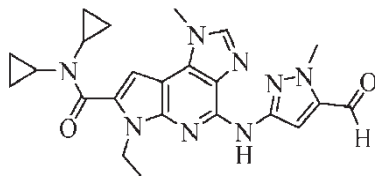
30

[0663] MS (ESI) m/z 611,7 (M+H).

112B Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylaminol-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0664]

5



[0665] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 101C.

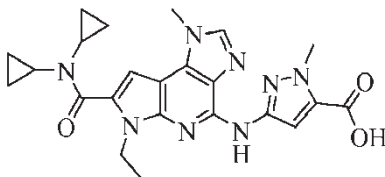
[0666] MS (ESI) m/z 447,3 (M+H).

10

112C Fremstilling av 3-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre

[0667]

15



[0668] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte som er analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 101.

20

[0669] MS (ESI) m/z 463,3 (M+H).

112 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(5-(dimetylkarbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

25

[0670] En blanding av 3-(7-(disyklopropylkarbamoyl)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylsyre (39,8 mg, 0,086 mmol), HATU (49,0 mg, 0,129 mmol) og dimetylamin, 2M i THF (0,086 ml, 0,172 mmol) i DMF (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat 3 ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket to ganger med 10 % litiumklorid, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensset ved preparativ HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-4-(5-(dimetylkarbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (23 mg, 54,1 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

30

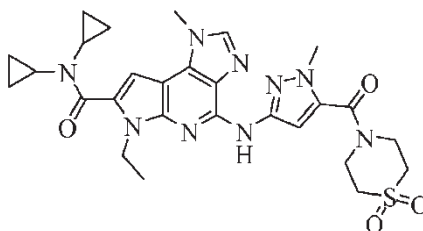
[0671] MS (ESI) m/z 490,2 (M+H).

[0672] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 - 0,89 (m, 4H), 0,72 - 0,79 (m, 4H).

5

Eksempel 113

[0673]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-metyl-5-(tiomorfolin-1,1-dioksid-4-karbonyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

10

[0674] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 112.

[0675] MS (ESI) m/z 580,3 (M+H).

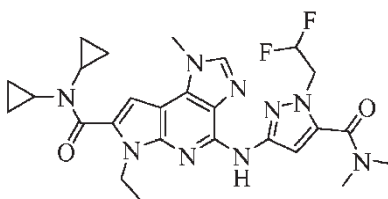
15

[0676] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (s., 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,31 (br. s., 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,15 (br. s., 4H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,80 - 0,91 (m, 4H), 0,69 - 0,80 (m, 4H).

20

Eksempel 114

[0677]



N,N-disyklopropyl-4-(1-(2,2-difluoretyl)-5-(dimetylkarbamoyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

25

[0678] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille eksempel 112; bortsett for benyttelse av eksempel 80A.

[0679] MS (ESI) m/z 540,4(M+H).

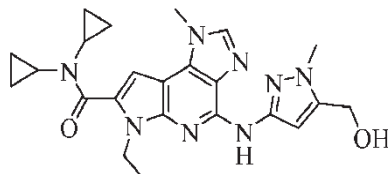
30

[0680] ^1H NMR (400 MHz, KLOROFORM-d) δ : 8,41 (br. s., 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,17 (tt, $J = 55,9, 4,2$ Hz, 1H), 4,57 - 4,72 (m, 4H), 4,01 (s, 3H),

3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,80-0,89 (m, 4H), 0,71 - 0,80 (m, 4H).

Eksempel 115

[0681]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-(hydroksymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

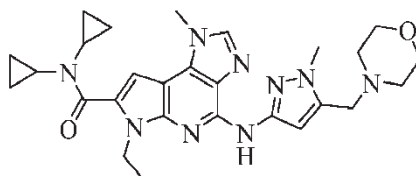
[0682] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende den som anvendes for eksempel 102.

[0683] MS (ESI) m/z 449,3 (M+H)

[0684] ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,11 (br s, 1H), 7,67 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,75 (d, 2 H, J = 5,94 Hz), 4,67 (q, 2H, J = 7,26 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,68 (t, 3H, J = 6,16 Hz), 1,50 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 0,75-0,89 (m, 8H).

Eksempel 116

[0685]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-5-(morfolinometyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0686] Til en omrørt løsning av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(5-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 112B, 22 mg, 0,049 mmol) og molekylsikter 4Å (30 mg) i MeOH (2 ml) ble det tilsatt morfolin (0,017 ml, 0,197 mmol). Etter at løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer ble natriumborhydrid (7,46 mg, 0,197 mmol) deretter tilsatt og omrørt i 3 timer. Løsningen ble brakt til pH = 4 med 1 N HCl, nøytralisert med mettet, vandig natriumbikarbonat og deretter ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en Isco 40 g kolonne eluert fra 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂ for å gi N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-5-(morfolinometyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (14,3 mg, 0,027 mmol, 54,9 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

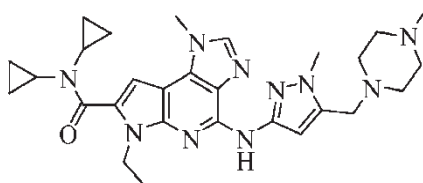
[0687] MS (ESI) m/z 518,3 (M+H).

[0688] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,99 (br s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,56 (q, 2 H J = 7,04 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,42 (t, 3H J = 7,02 Hz), 0,66-0,80 (m, 8H).

5

Eksempel 117

[0689]



10 **N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(1-metyl-5-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

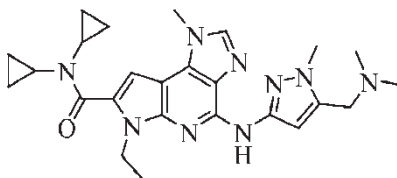
[0690] Syntetisert ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes for å fremstille 116.

15 **[0691]** MS (ESI) m/z 531,4 (M+H).

[0692] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,05 (br s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,56 (q, 2 H J = 6,75 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J = 7,04 Hz), 0,67-0,80 (m, 8H)

20 Eksempel 118

[0693]



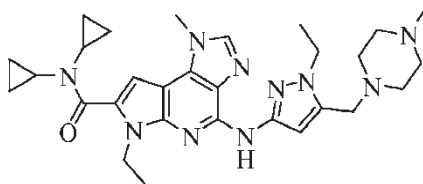
N,N-disyklopropyl-4-(5-((dimetyl amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

25 **[0694]** Syntetisert ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med den som anvendes til å fremstille eksempel 116.

[0695] MS (ESI) m/z 476,4 (M+H)

[0696] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,52 (q, 2H, J = 7,04 Hz), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 6,82 Hz), 0,64-0,87 (m, 8H).

30

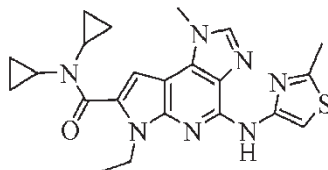
Eksempel 119**[0697]**

N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(1-etyl-5-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0698] Fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt 101B og prosedyren som anvendt for eksempel 116.

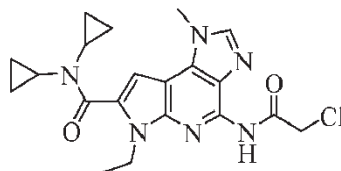
[0699] MS (ESI) m/z 545,4 (M+H)

[0700] ¹H NMR (CDC13) δ ppm 8,03 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,55 (q, 2 H, J= 7,04 Hz), 4,03 (q, 2H, J= 5,72 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,93 (br s, 3H), 2,63-2,84 (br m, 10H), 1,42 (t, 3H, J= 7,04 Hz), 1,35 (t, 3H, J= 7,26 Hz), 0,69-0,79 (m, 8H).

Eksempel 120**[0701]**

N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(2-metylthiazol-4-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

120A Fremstilling av 4-(2-kloracetamido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0702]

[0703] Til en rundbunnet kolbe fylt med 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 47,2 mg, 0,139 mmol) ble det tilsatt diklormetan (697 µl) og trietylamin (35,0 µl, 0,251 mmol). Kloracetylklorid (12,20 µl, 0,153 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 timer. Ytterligere kloracetylklorid (12,20 µl, 0,153 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan. De organiske stoffene ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum.

4-(2-kloracetamido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (58,5 mg, 101 % utbytte) ble isolert i form av en oransje pasta. Materialet ble anvendt i påfølgende reaksjoner uten noen ytterligere rensing.

[0704] MS (ESI) m/z 415,0 (M+H)

[0705] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,04 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,24 (s, 3H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 1,47 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,83 - 0,92 (m, 4H), 0,71 - 0,80 (m, 4H).

120 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(2-metyltiazol-4-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0706] Til en løsning av 4-(2-kloracetamido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (58,5 mg, 0,141 mmol) i DMF (176 μl) ble det tilsatt tioacetamid (12,71 mg, 0,169 mmol). Det ble satt hette på glasset og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 80 °C i 3 timer.

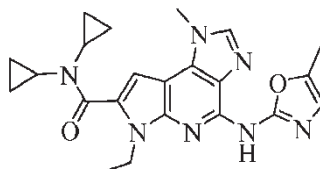
Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum. Den rå resten ble tatt opp i MeOH og renses ved prep-HPLC. N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(2-metyltiazol-4-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (4,05 mg, 6,6 % utbytte) ble isolert i form av et off-white faststoff.

[0707] MS (ESI) m/z 436,0 (M+H)

[0708] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,03 (s, 3H), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,69 (m, 4H).

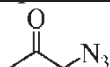
Eksempel 121

[0709]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyloksazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0710] **121A Fremstilling av 1-azidopropan-2-on**



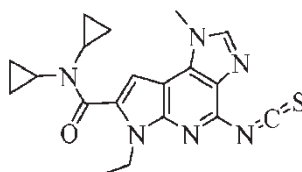
[0711] Til en løsning av kloraceton (0,680 ml, 8,53 mmol) i aceton (10 ml) og vann (5,00 ml) ble det tilsatt natriumazid (0,555 g, 8,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Den gjenværende vandige løsningen ble ekstrahert med diklormetan (2 x). De

kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi 1-azidopropan-2-on (0,641 g, 6,47 mmol, 76 % utbytte) i form av en brun olje. Dette materialet ble anvendt uten rensing.

[0712] ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 3,96 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)

121B Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanto-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0713]



[0714] Til en blanding av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 194,5 mg, 0,575 mmol) i diklormetan (2874 μl) i en rundbunnet kolbe under nitrogen ble det tilsatt 1,1'-tiokarbonyldi-2(1H)-pyridon (133 mg, 0,575 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanto-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (180 mg, 94 % utbytte) ble isolert som et gult klebrig faststoff. Materialet ble anvendt som sådan i de etterfølgende reaksjonene.

[0715] MS (ESI) m/z 381,1 ($M+H$).

121 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyloksazol-2-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0716] Til en løsning av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanto-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 121B, 45,7 mg, 0,120 mmol) i dioksan (343 μl) ble det tilsatt 1-azidopropan-2-on (14,28 mg, 0,144 mmol) og trifenyfosfin (37,8 mg, 0,144 mmol). Innholdet i kolben ble nedsenket i et forvarmet oljebad i 35 min og avkjølt til romtemperatur. Resten ble fortynnet med etylacetat og quenched med mettet vandig natriumbikarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den urene resten ble rensed ved flashkromatografi på en Isco 12 g kolonne ved eluering med 1-10 % MeOH/ CH_2Cl_2 . Det lysegule faststoffet ble tatt opp i MeOH og ytterligere rensed ved preparativ HPLC. N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(5-metyloksazol-2-

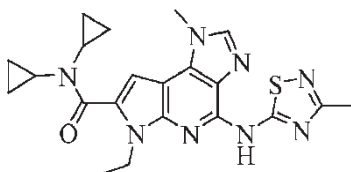
ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid ble isolert (10 mg, 25 % utbytte) i form av et hvitt faststoff.

[0717] MS (ESI) m/z 420,0 (M+H).

[0718] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 1,51 Hz), 4,41 (q, 2H, J = 7,28 Hz), 4,02 (s, 3H), 2,85 - 2,98 (m, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 0,71 - 0,80 (m, 4H), 0,60-0,70 (m, 4H)

Eksempel 122

[0719]



N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0720] En blanding av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-isotiocyanto-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 121B, 0,042 g, 0,111 mmol), acetamidinhydroklorid (10,49 mg, 0,111 mmol), og Hünigs base (0,058 ml, 0,333 mmol) i DMF (0,617 ml) ble omrørt ved rt ON.

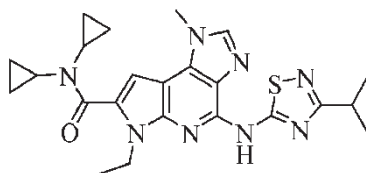
Dietylazodikarboksylat (0,088 ml, 0,222 mmol) ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og renset ved preparativ HPLC. N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (4,32 mg, 9 % utbytte) ble isolert i form av et lysegult faststoff.

[0721] MS (ESI) m/z 437,1 (M+H).

[0722] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,73 (q, 2 H, J = 7,19 Hz), 4,13 (s, 3 H), 2,93 - 3,01 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 1,53 (t, 3 H, J = 7,03 Hz), 0,83 - 0,92 (m, 4 H), 0,76 - 0,83 (m, 4 H).

Eksempel 123

[0723]



Fremstilling av N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(3-isopropyl-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0724] Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til eksempel 122 ved anvendelse av isobutyrimidamidhydroklorid (15,08 mg, 0,123 mmol) og disopropylazodikarboksylat

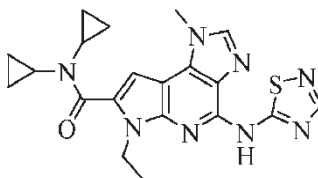
(47,8 μ l, 0,246 mmol). N,N-disyklopropyl-6-etyl-4-(3-isopropyl-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (21 mg, 34,9 % utbytte) ble isolert i form av et off-white faststoff.

[0725] MS (ESI) m/z 465,3 (M+H)

5 **[0726]** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,64 (q, 2H, J = 6,94 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,10 (ddd, 1H, J = 13,93, 6,90, 6,78 Hz), 2,86 - 3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H).

10 Eksempel 124

[0727]



4-(1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-

15 **dihydroimidazo [4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

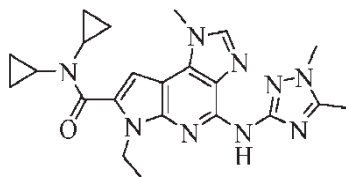
[0728] En blanding av N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-4-tioureido-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 2B, 30 mg, 0,075 mmol) og 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (1 g, 8,39 mmol) ble varmebehandlet ved 50 °C i 2 timer. Overskytende 1,1-dimetoksy-N,N-

20 dimetylmetanamin ble fordampet under vakuum og det urene eksempelet ble løst i diklormetan (1 ml) og O-(mesitylsulfonyl)hydroksylamin (24,4 mg, 0,113 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Vann ble tilsatt og lagene ble separert. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den rå resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi

25 4-(1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (7 mg, 19,20 % utbytte) i form av et gult faststoff.

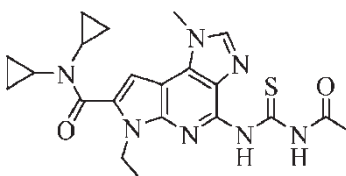
[0729] MS (ESI) m/z 423,0 (M+H).

30 **[0730]** ^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ : 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,74 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,82 - 0,89 (m, 4H), 0,75 - 0,82 (m, 4H).

Eksempel 125**[0731]**

5 **N,N-disyklopropyl-4-(1,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid**

125A Fremstilling av 4-(3-acetyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0732]

[0733] Til en løsning av 4-amino-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 1J, 60 mg, 0,177 mmol) i aceton (1,182 ml) ble det tilsatt acetylisotiocyanat (0,020 ml, 0,230 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 t. LC/MS viste at halvparten av utgangsmaterialet fortsatt var igjen. Ytterligere 0,5 ekvivalent acetylkloridisotiocyanat ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble varmebehandlet ved 35 °C over natten. Løsningsmidlet ble fordampet, og råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved anvendelse av et automatisert ISCO-system (24 g kolonne, eluert med 2-8 % metanol/diklormetan). 4-(3-acetyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (34 mg, 43,6 % utbytte) ble oppnådd i form av et gult faststoff.

[0734] MS (ESI) m/z 440,1 (M+H).

25

125 Fremstilling av N,N-disyklopropyl-4-(1,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid

[0735] En blanding av 4-(3-acetyltioureido)-N,N-disyklopropyl-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (eksempel 125A, 17 mg, 0,039 mmol) og metylhydrazin (2,486 µl, 0,046 mmol) i eddiksyre (0,5 ml) ble varmebehandlet ved 80 °C i 4 timer, LC/MS viste at utgangsmaterialet fremdeles var igjen. Ytterligere metylhydrazin (2,486 µl, 0,046 mmol) ble tilsatt og oppvarmingen fortsatte i ytterligere 2 timer, reaksjonen var fullstendig. Løsningsmidlet ble fordampet og råproduktet ble rensset ved preparativ HPLC for å gi N,N-disyklopropyl-4-(1,5-

30

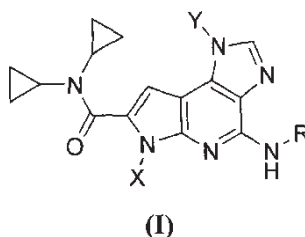
dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-6-etyl-1-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-karboksamid (5,2 mg, 30,7 % utbytte) i form av et off-white faststoff.

[0736] MS (ESI) m/z 434,3 (M+H).

5 **[0737]** ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,77 - 2,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,79 - 0,86 (m, 4H), 0,71 - 0,77 (m, 4H).

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formelen

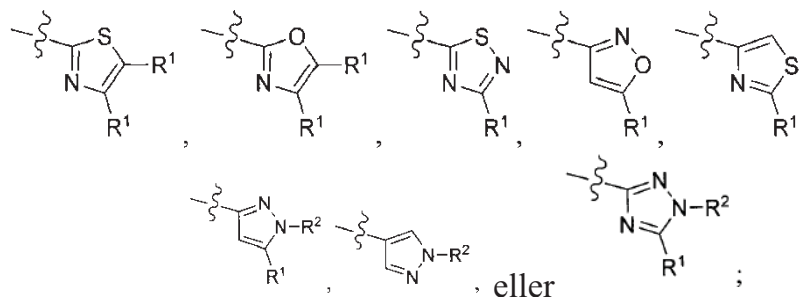


eller en stereoisomer, tautomer eller farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der

X er C₁₋₄-alkyl;

Y er C₁₋₄-alkyl;

R er



en hvilken som helst av disse er eventuelt kondensert med en 5- eller 6-leddet

karbocyklus eller heterocyklus, heterocyklusen har ett heteroatom valgt fra NR³ og S, den kondenserte karbocyklusen eller heterocyklusen er eventuelt substituert med 0-3 R¹;

R¹ er H, halo, CN, C₁₋₆-alkyl substituert med 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, NR^aR^a, COOR^b, SO₂-C₁₋₄-alkyl, C(O)R^d, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e, furanyl, tetrahydropyranyl eller pyridinyl;

R² er H, C₁₋₆-alkyl substituert med 0-3 R^c, C(O)O-C₁₋₄-alkyl, SO₂-C₁₋₄-alkyl, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e, tetrahydropyranyl eller R² er fraværende;

R³ er H, C(O)O-C₁₋₄-alkyl eller R³ er fraværende;

R^a er H, C₁₋₆-alkyl substituert med 0-3 R^e, C₃₋₆-sykloalkyl substituert med 0-3 R^e, tetrahydropyranyl eller dioksotetrahydropyridinyl;

R^b er H eller C₁₋₆-alkyl;

R^c er H, halo, CN, OH, O-C₁₋₄-alkyl, O-C₁₋₄-alkyl-O-C₁₋₄-alkyl, NH₂, N(C₁₋₄-alkyl)₂, C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, SO₂-C₁₋₄-alkyl, eller morfolinyl eller piperazinyl, hvilken som helst av disse er eventuelt substituert med 0-1 C₁₋₄-alkyl;

R^d er C_{1-6} -alkyl, eller azeridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, piperaziny, dioksidotiormofoliny eller tetrahydropyrany, hvilken som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ; og

R^e er H, halo, CN, C_{1-4} -alkyl, OH, O- C_{1-4} -alkyl, SO_2 - C_{1-4} -alkyl, $NHC(O)$ - C_{1-4} -alkyl, morfoliny, $OC(O)$ - C_{1-4} -alkyl, $C(O)N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$ eller O- C_{1-4} -alkyl-O- C_{1-4} -alkyl.

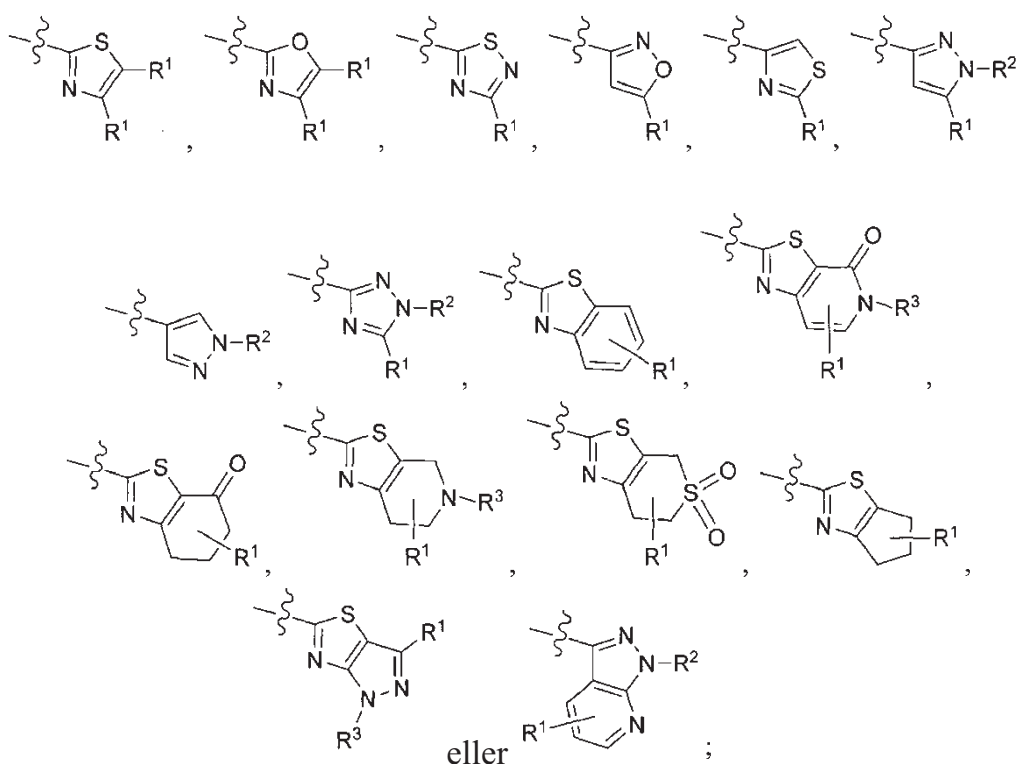
2. Forbindelsen ifølge krav 1,

der

X er etyl;

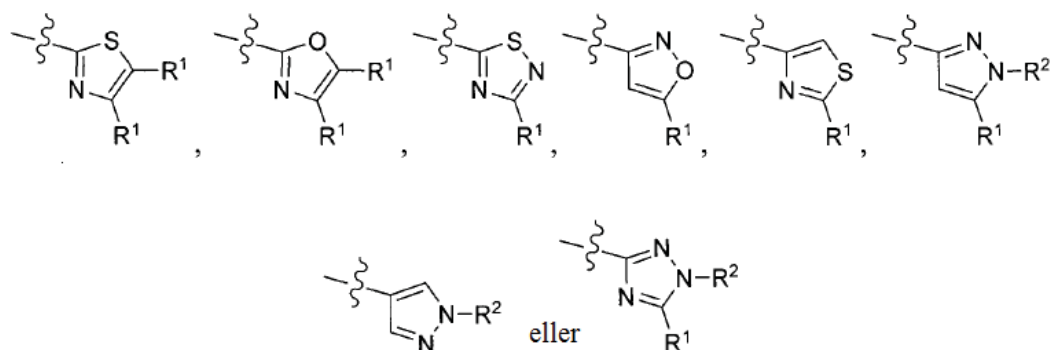
Y er metyl; og

R er



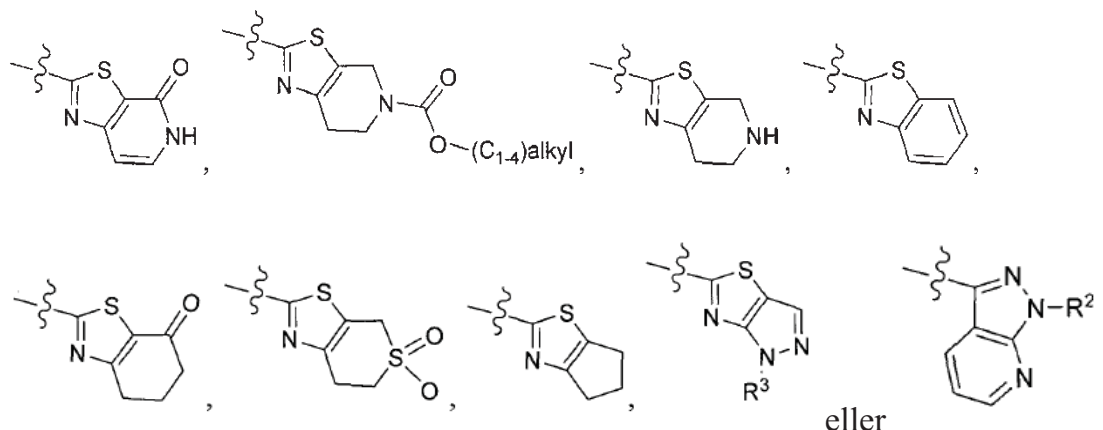
3. Forbindelsen ifølge krav 3, der

R er



4. Forbindelsen ifølge krav 2, der

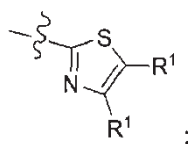
R er



en hvilken som helst av disse er eventuelt substituert med 0-2 R^1

5. Forbindelsen ifølge krav 2, der

R er



R^1 er H, halo, CN, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, SO_2-C_{1-4} alkyl, $C(O)R^d$, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , eller pyridinyl;

R^a er H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^e , C_{3-6} -sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , tetrahydropyranyl eller dioksotetrahydropyrenyl;

R^b er H eller C_{1-6} -alkyl;

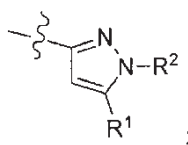
R^c er H, halo, OH, $O-C_{1-4}$ -alkyl, SO_2-C_{1-4} -alkyl eller morfolinyl;

R^d er C_{1-6} -alkyl, eller azetidiny, pyrrolidinyl, morfolinyl, piperazinyl eller dioksidotiomorfolinyl, hvilken som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ; og

R^e er H, halo, CN, OH, $O-C_{1-4}$ -alkyl, SO_2-C_{1-4} -alkyl, $NHC(O)-C_{1-4}$ -alkyl eller morfolinyl; eller en stereoisomer, tautomer, eller farmasøytisk akseptabelt salt av disse.

6. Forbindelsen ifølge krav 2, der

R er



R^1 er H, halo, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, $C(O)R^d$, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e eller furanyl;

R^2 er H, C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c , SO_2 - C_{1-4} -alkyl, sykloalkyl substituert med 0-3 R^e , eller tetrahydropyranyl;

R^a er H eller C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^e ;

R^b er H eller C_{1-6} -alkyl;

5 R^c er H, halo, CN, OH, O- C_{1-4} -alkyl, O- C_{1-4} -alkyl-O- C_{1-4} -alkyl, NH_2 , $N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$, $C(O)N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$, SO_2 - C_{1-4} -alkyl, eller morfolinyl eller piperazinyl, hvilken som helst av disse er eventuelt substituert med 0-1 C_{1-4} -alkyl;

R^d er C_{1-6} -alkyl, eller morfolinyl, piperazinyl eller dioksidotiomorfolinyl, hvilken som helst av disse er substituert med 0-2 R^e ;

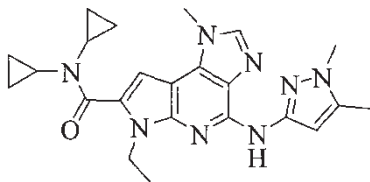
10 R^e er H, C_{1-4} -alkyl, CN, OH, $NHC(O)$ - C_{1-4} -alkyl eller morfolinyl;
eller en stereoisomer, tautomer, eller farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, der

R^1 er C_{1-6} -alkyl substituert med 0-3 R^c ; og

15 R^2 er C_{1-6} -alkyl.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, som er



20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt,
tautomer eller stereoisomer av denne.

9. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, eller farmasøytisk
25 akseptable salter, tautomerer eller stereoisomerer av disse.

10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, eller farmasøytisk akseptable salter, tautomerer eller stereoisomerer av disse, for anvendelse i terapi.

30 11. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, eller farmasøytisk akseptable salter, tautomerer eller stereoisomerer av disse, for fremstilling av et medikament for behandling av myeloproliferative sykdommer eller kreft.

35 12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 11, der kreften er valgt fra faste tumorer i bukspyttkjertelen, prostata, lunge, hode og nakke, bryst, tykktarm, eggstokk, magekreft, multipelt myelom, melanom, nevroblastom, glioblastom, systemisk

mastocytose og hematologiske kreftformer, slik som akutt myelogen leukemi (inkludert refraktær akutt myeloid leukemi) og akutt lymfoid leukemi eller den myeloproliferative sykdommen er polycytemi vera, essensiell trombocytopeni eller primær myelofibrose.

5

13. Én eller flere forbindelse(r) i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandling av myeloproliferative sykdommer eller kreft hos et pattedyr.

10

14. Én eller flere forbindelse(r) for anvendelse ifølge krav 13, der kreften er valgt fra faste tumorer i bukspyttkjertelen, prostata, lunge, hode og nakke, bryst, tykktarm, eggstokk, magekreft, multippel myelom, melanom, nevroblastom, glioblastom, systemisk mastocytose, og hematologiske kreftformer, som f.eks. akutt myelogen leukemi (inkludert refraktær akutt myelogen leukemi) og akutt lymfoid leukemi.

15

15. Én eller flere forbindelse(r) for anvendelse ifølge krav 13, der den myeloproliferative sykdommen er polycytemi vera, essensiell trombocytopeni eller primær myelofibrose.