



(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2657233 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.27
(86)	Europeisk søknadsnr	13728918.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2013.01.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.10.30
(30)	Prioritet	2012.01.19, JP, 2012009467
(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 RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP-Japan
(72)	Oppfinner	SAGARA, Takeshi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan ITO, Satoru, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan OTSUKI, Sachie, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan SOOTOME, Hiroshi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	3,5-disubstituert alkynylbenzenforbindelse og salt deriv
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2010/043865, WO-A2-2007/087395, WO-A2-2008/121742 WO-A2-2011/093672, WO-A2-2011/153514 YOUNG-DAE GONG ET AL: "A novel 3-arylethynyl-substituted pyrido[2,3,-]pyrazine derivatives and pharmacophore model as Wnt2/-catenin pathway inhibitors in non-small-cell lung cancer cell lines", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 18, 15 July 2011 (2011-07-15) , pages 5639-5647, XP028389429, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.07.028 [retrieved on 2011-07-23]

Beskrivelse**Teknisk område**

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår en ny 3,5-disubstituert benzenalkynylforbindelse og et salt derav som har fibroblast-vekstfaktorreseptor-hemmende effekter; et farmasøytisk preparat, en FGFR inhibitor og et antitumor-middel, hver omfattende den 3,5-disubstituerte benzenalkynylforbindelsen eller et salt derav som en aktiv bestanddel; en metode for behandling av en tumor, og anvendelse av forbindelsen ved behandling av en tumor.

Kjent teknikk

[0002] Fibroblast-vekstfaktorer (FGFer) er involvert i reguleringen av forskjellige fysiologiske prosesser så som celleproliferasjon, kjemotaksi og differensiering. Den fysiologiske aktivitet til FGFene blir mediert ved fibroblast-vekstfaktorreseptorer (FGFRer), som er spesifikk celleoverflate reseptorer. FGFRer tilhører en reseptorproteintyrosinkinasefamilie og omfatter et ekstracellulært ligandbindingsdomene, et enkelt transmembrandomene og et intracellulært tyrosinkinasedomene. Fire typer av FGFRer (FGFR1, FGFR2, FGFR3 og FGFR4) er hittil identifisert. FGFRer binder til FGFer for å danne dimere og blir aktivert ved fosforylering. Aktivering av reseptorene fremkaller mobilisering og aktivering av spesifikke nedstrøms-signaltransduksjonsmolekyler, og derved utvikling av fysiologiske funksjoner.

[0003] Mange rapporter er gjort angående relasjonen mellom avvikende FGF/FGFR signalering og forskjellige humane cancers (f.eks. NPL 1, NPL 2 og NPL 3). Avvikende aktivering av FGF/FGFR signalering ved human kreft er betraktet å tilskrives en autokrin eller parakrin mekanisme ved overekspresjon av FGFRer og/eller gen-amplifisering, genmutasjon, kromosomal translokasjon eller overproduksjon av FGFer (ligander). Videre, er slik avvikende signalering betraktet å være delvis ansvarlig for terapeutisk resistens mot eksisterende kjemoterapeutiske anticancermedikamenter eller andre reseptor-tyrosinkinaseinhibitorer i human kreft (NPL 4). Videre, er den avvikende signalering kjent å være forbundet med forskjellige sykdommer forårsaket av unormale angiogene prosesser, så som fast tumor, revmatoid artritt, psoriasis, retinopati og aldersrelatert makuladegenerasjon (NPL 5).

[0004] Følgelig, har terapier målrettet for FGF/FGFR signalering ikke bare en direkte antitumor effekt på tumorceller som er meget avhengig av FGF/FGFR signalering, men viser også en hemmende effekt på tumorangiogenese fremkalt by FGF/FGFR signalering, og slike terapier er således forventet å være lovende målrettede terapier

som har tilstrekkelige antitumoreffekter. I tillegg, er slike terapier forventet å gi medikamenteffektforsterkninger for eksisterende kjemoterapeutiske anticancer-medikamenter eller andre reseptor-tyrosinkinase inhibitorer eller effektive terapeutiske remedier for krefttyper som er resistente eller som ikke responderer på disse medikamenter.

[0005] PTL 1 beskriver et bredt område av kondensert bicykliske forbindelser som har mTOR hemmende aktivitet, men de spesifikt beskrevet forbindelser er imidlertid alle imidazopyrazinforbindelser og FGFR hemmende aktivitet er ikke nevnt i PTL 1 noe sted. PTL 2 beskriver BTK inhibitorforbindelser som har en karakteristisk substituent i 3-stillingen av pyrazolopyrimidinringen, men er stille angående FGFR hemmende aktivitet. PTL 3 beskriver HSP90 inhibitorforbindelser som har en karakteristisk substituent i 5-stillingen av pyrrolopyrimidinringen, men er stille om FGFR hemmende aktivitet.

Litteraturliste

Patentlitteratur

[0006]

PTL 1: WO 2007/087395

PTL 2: WO 2008/121742

PTL 3: WO 2010/043865

Ikke-patent litteratur

[0007]

NPL 1: J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)

NPL 2: Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

NPL 3: Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

NPL 4: Clin. Kreft Res. 17, 6130-6139 (2011)

NPL 5: Nat. Med. 1, 27-31 (1995)

Oppsummering av oppfinnesen

Teknisk problem

[0008] Selv om FGFR inhibitorer er forventet å ha terapeutiske effekter på forskjellige karsinomer som beskrevet ovenfor, er ingen kraftig og meget selektiv FGFR inhibitor til nå funnet.

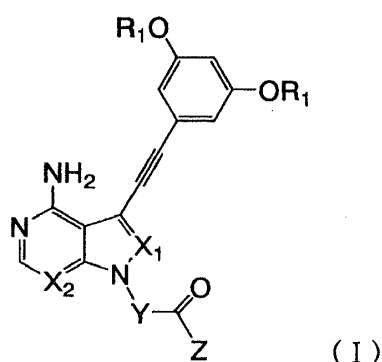
[0009] Derfor er det et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en ny

forbindelse som har FGFR hemmende aktivitet og som er anvendelig som et anticancermiddel.

Løsning på problem

[0010] De foreliggende oppfinnere utførte omfattende forskning for å oppnå det ovennevnte tilsiktede formål og har funnet at en benzenalkynylforbindelse inneholdende en spesifikk substituent har utmerket FGFR hemmende aktivitet og kreftcelleveksthemmende effekter og er anvendelig som et medikament for behandling av kreft. Foreliggende oppfinnelse er blitt fullført basert på dette funn.

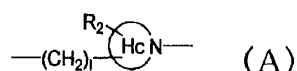
[0011] Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse representert ved formel (I)



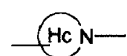
hvor R_1 er like eller forskjellige og representerer hver C_1 - C_6 -alkyl;

X_1 og X_2 representerer uavhengig N eller CH;

Y er en gruppe representert ved formel (A)

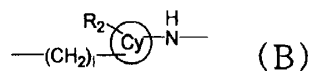


(hvor den divalente gruppe representert ved

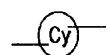


er nitrogen-inneholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylen),

en gruppe representert ved formel (B)

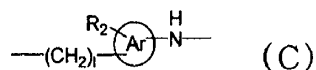


(hvor den divalente gruppe representert ved



er C_3 - C_{10} -cykloalkylen), eller

en gruppe representert ved formel (C)



(hvor den divalente gruppe representert ved



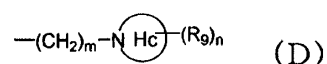
er C₆-C₁₂-arylen);

R₂ er hydrogen, C₂-C₆-alkynyl, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), hydroksy-C₁-C₆-alkyl, di(C₁-C₆-alkyl)amino-C₁-C₆-alkyl eller C₂-C₉-heteroaryl som eventuelt har R₃;

R₃ er C₁-C₆-alkyl eller di(C₁-C₆-alkyl)amino-C₁-C₆-alkyl;

Z er -C(R₄)=C(R₅)(R₆) eller -C≡C-R₇;

R₄, R₅ og R₆ er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl som eventuelt har R₈ eller en gruppe representert ved formel (D)



(hvor den monovalente gruppe representert ved



er nitrogen-inneholdende C₃-C₁₀-heterocykloalkyl),

R₇ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy-C₁-C₆-alkyl;

R₈ er -OR_x eller -N(R_x)(R_y);

R₉ er C₁-C₆-alkyl, halogen eller -OR_x;

R_x og R_y er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₀-cykloalkyl, di(C₁-C₆-alkyl)amino-C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl;

l er et helt tall på 0 til 3;

m er et helt tall på 1 til 3; og

n er et helt tall på 0 til 2; eller

et salt derav.

[0012] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en FGFR inhibitor omfattende forbindelsen med formel (I) eller et salt derav som en aktiv bestanddel.

[0013] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre et farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen med formel (I) eller et salt derav og en farmakologisk akseptabel bærer.

[0014] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et antitumor-middel omfattende forbindelsen med formel (I) eller et salt derav som en aktiv bestanddel.

[0015] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en forbindelse med formel (I) eller et salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor.

[0016] Videre tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelse av forbindelsen med formel (I) eller et salt derav ved fremstilling av et antitumor-middel.

Fordelaktige effekter av oppfinnelsen

[0017] Ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan der tilveiebringes en ny forbindelse representert ved formelen ovenfor (I) eller et salt derav, som er anvendelig som en FGFR inhibitor.

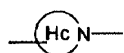
[0018] Det har blitt avklart at forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse har utmerket FGFR hemmende aktivitet og oppviser kreftcellevekst-hemmende effekter. Følgelig er forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelig for forebygging og/eller behandling av kreft.

Beskrivelse av utførelsesformer

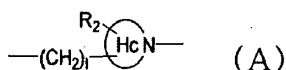
[0019] Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formelen (I) ovenfor er en 3,5-disubstituert benzenalkynylforbindelse inneholdende en kondensert heteroarylgruppe substituert for et α,β -umettet amid via en spacergruppe, og er ikke beskrevet i noen av de ovenfor tidligere kjente dokumenter.

[0020] I den foreliggende beskrivelse, angir betegnelsen " C_1 - C_6 -alkyl" en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 6 karbonatomer. Spesifikke eksempler omfatter metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, heksyl og lignende. C_1 - C_6 -alkyl er fortrinnsvis en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 4 karbonatomer (en C_1 - C_4 -alkylgruppe) og mer foretrukket metyl, etyl, isopropyl og *tert*-butyl.

[0021] I denne beskrivelsen, angir betegnelsen " C_3 - C_{10} -cykloalkyl" en monocyklisk eller polycyklisk cykloalkylgruppe som har 3 til 10 karbonatomer og er fortrinnsvis en monocyklisk cykloalkylgruppe som har 3 til 6 karbonatomer (en C_3 - C_6 -cykloalkylgruppe). Spesifikke eksempler omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, dekalyl og lignende. Syklopropyl og syklobutyl er foretrukne. I denne beskrivelsen, er den divalente gruppen representert ved

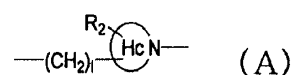


i gruppen representert ved formel (A)

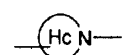


(hvor R_2 og 1 er som definert ovenfor), en C_3 - C_{10} -divalent heterocykloalkylengruppe inneholdende minst ett nitrogenatom i ringen og videre inneholdende 0 til 2 like eller forskjellige heteroatomer valgt fra oksygen og svovelatomer i ringen (en nitrogen-inneholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylengruppe), og er fortrinnsvis en C_3 - C_5 -heterocykloalkylengruppe inneholdende 1 til 3 nitrogenatomer i ringen og videre inneholdende 0 til 1 oksygenatom i ringen (en nitrogeninneholdende C_3 - C_5 -heterocykloalkylengruppe). Spesifikke eksempler omfatter azetidinylen, pyrrolidinylen, piperidinylen, piperazinylen, morfolinylen, oktahydrokinolinylen, oktahydroindolylen og lignende. Blant dem er azetidinylen, pyrrolidinylen, piperidinylen, piperazinylen og morfolinylen foretrukne.

[0022] Gruppen representert ved formel (A)

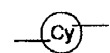


angir en divalent nitrogeninneholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylengruppe representert ved

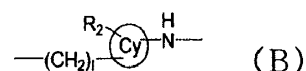


hvor nitrogenatomet har én arm og den andre armen er forbundet med en substituent ($\text{---}(\text{CH}_2)_1\text{---}$), og en substituent R_2 er til stede på ringen.

I denne beskrivelsen, angir den divalente gruppe representert ved



i gruppen representert ved formel (B)

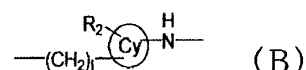


(hvor R_2 og 1 er som definert ovenfor)

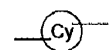
en monocyklisk eller polycyklisk divalent cykloalkylengruppe som har 3 til 10 karbonatomer (en C_3 - C_{10} -cykloalkylengruppe) og fortrinnsvis en monocyklisk divalent cykloalkylengruppe som har 3 til 6 karbonatomer (en C_3 - C_6 -cykloalkylengruppe).

Spesifikke eksempler omfatter syklopropylen, syklobutylen, syklopentylen, sykloheksylen, sykloheptylen, decalylen og lignende. Syklopropylen og (1,2- eller 1,3-)syklobutylen er foretrukne.

Formel(B)

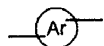


angir en divalent C_3 - C_{10} -cykloalkylengruppe representert ved

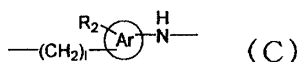


hvor én arm er forbundet med en i nabostilling aminogruppe (NH) og den andre arm

er forbundet med en substituent $-(CH_2)_1-$ og en substituent R_2 er til stede på ringen. I foreliggende beskrivelse angir den divalente gruppe representert ved



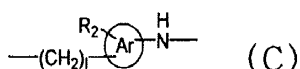
i gruppen representert ved formel (C)



(hvor R_2 og 1 er som definert ovenfor)

en divalent arylengruppe som har 6 til 12 karbonatomer (en C_6 - C_{12} -arylengruppe). Spesifikke eksempler omfatter fenylene, naften, bifenylene og lignende. Fenylene er foretrukket.

Formel (C)



angir en divalent C_6 - C_{12} -arylengruppe representert ved

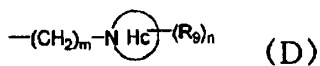


hvor én arm er forbundet med en i nabostilling aminogruppe (NH) og den andre arm er forbundet med en substituent $-(CH_2)_1-$, og en substituent R_2 er til stede på den ring.

I denne beskrivelsen, angir den monovalente gruppe representert ved



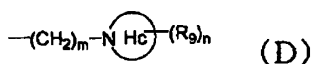
i gruppen representert ved formel (D)



(hvor R_9 , m og n er som definert ovenfor)

en C_3 - C_{10} -heterocykloalkylgruppe inneholdende minst ett nitrogenatom i ringen og videre inneholdende 0 til 2 like eller forskjellig heteroatomer valgt fra oksygen og svovelatomer i ringen (en nitrogen-inneholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylgruppe) og er fortrinnsvis en C_3 - C_5 -heterocykloalkylgruppe inneholdende 1 til 3 nitrogenatomer i ringen og videre inneholdende 0 til 1 oksygenatom i ringen (en nitrogen-inneholdende C_3 - C_5 -heterocykloalkylgruppe). Spesifikke eksempler omfatter azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, oktahydrokinoliny, oktahydroindolyl og lignende. Azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny og morfoliny er foretrukne.

Formula (D)



betyr en nitrogen-inneholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylengruppe representert ved



hvor nitrogenatomet er bundet til en substituent $-(\text{CH}_2)_m-$ og n substituenten $-(\text{R}_9)_n$ er til stede på ringen.

[0023] I denne beskrivelse, angir " $\text{C}_2\text{-C}_9$ -heteroaryl" en monocyklisk eller bicyklisk $\text{C}_2\text{-C}_9$ -heteroarylgruppe inneholdende 1 til 3 like eller forskjellige heteroatomer valgt fra nitrogen-, oksygen- og svovelatomer, og er fortrinnsvis en monocyklisk $\text{C}_2\text{-C}_5$ -heteroarylgruppe inneholdende 1 til 3 like eller forskjellige heteroatomer valgt fra nitrogen-, oksygen- og svovelatomer (en $\text{C}_2\text{-C}_5$ -heteroarylgruppe). Spesifikke eksempler omfatter tienyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksadiazolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, isobenzofuryl, indolizinyll, isoindolyl, indolyl, indazolyl, kinolyl, isokinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl og lignende. 1,3,4-oksadiazolyl er foretrukket.

[0024] I denne beskrivelse, angir betegnelsen " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynyl" en lineær eller forgrenet $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkynylgruppe som har minst én karbon-karbon trippelbinding. Spesifikke eksempler omfatter etynyl, 2-propynyl, 2-heksynyl og lignende. Etynyl er foretrukket.

[0025] I den foreliggende beskrivelse, angir betegnelsen "hydroksy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl" en lineær eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylgruppe som har én hydroksygruppe. Spesifikke eksempler omfatter hydroksymetyl, hydroksyetyl, hydroksypropyl, hydroksybutyl, hydroksypentyl, hydroksyheksyl og lignende. Blant disse er hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 2-hydroksypropyl og 2-hydroksybutyl foretrukne.

[0026] I denne beskrivelse, angir betegnelsen "di($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl)amino- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylgruppe" en lineær eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylgruppe som har en aminogruppe som har to lineære eller forgrenede $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylgrupper. En lineær eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylgruppe som har en aminogruppe som har to lineære eller forgrenede $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylgrupper (en di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl)amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylgruppe) er foretrukket. Spesifikke eksempler omfatter dimetylaminometyl, dimetylaminooetyl, dimetylaminopropyl, dimetylaminobutyl, dimetylaminopentyl, dimetylaminohexyl, dietylaminometyl, dietylaminooetyl, dietylaminopropyl, dietylaminobutyl, dietylaminopentyl, dietylaminohexyl, dipropylaminometyl, dibutylaminometyl, dipentylaminometyl, dihexylaminometyl, etyl(metyl)aminometyl og lignende. Dimetylaminometyl og dietylaminometyl er foretrukne.

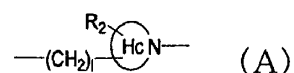
[0027] I denne beskrivelse, angir betegnelsen "C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl" en lineær eller forgrenet C₁-C₆-alkylgruppe som har en lineær eller forgrenet C₁-C₆-alkoksygruppe. Det er fortrinnsvis en lineær eller forgrenet C₁-C₄-alkylgruppe som har en lineær eller forgrenet C₁-C₄-alkoksygruppe (en C₁-C₄-alkoksy-C₁-C₄-alkylgruppe). Spesifikke eksempler på slike grupper omfatter metoksymetyl, metoksyetyl, metoksypropyl, metoksybutyl, metoksyentyl, metoksyheksyl, etoksymetyl, etoksyetyl, etoksypropyl, etoksybutyl, etoksyentyl, etoksyheksyl, propoksymetyl, butoksymetyl, pentyloksymetyl, heksyloksymetyl og lignende. Blant dem er 2-metoksyetyl foretrukket.

[0028] I denne beskrivelsen, omfatter eksempler på "halogenet" klor, brom, fluor og jod. Fluor er foretrukket.

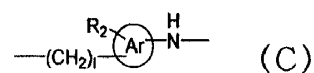
I formel (I), er de følgende kombinasjoner av X₁ og X₂ foretrukne. (1) Når X₂ er N, er X₁ lik N eller CH. (2) Når X₂ er CH, er X₁ lik CH.

I formel (I), er I fortrinnsvis 0 eller 1.

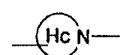
I formel (I), er Y fortrinnsvis en gruppe representert ved formel (A)



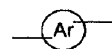
(hvor R₂ og I er som definert ovenfor) eller en gruppe representert ved formel (C)



(hvor R₂ og I er som definert ovenfor). Mer foretrukket, er den divalente gruppe representert ved

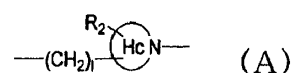


i en gruppe representert ved formel (A), pyrrolidinylen, azetidinylen eller piperidinylen, eller den divalent gruppe representert ved

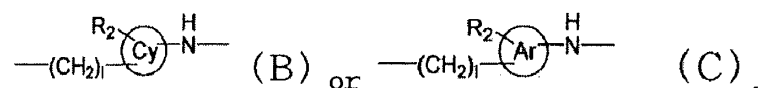


i en gruppe representert ved formel (C) er fenylene.

I formel (I), er de følgende kombinasjoner av Y og Z foretrukne. Når Y er en gruppe representert ved formel (A)



(hvor R₂ og I er som definert ovenfor), er Z lik -C(R₄)=C(R₅)(R₆) eller -C≡C-R₇. Når Y er en gruppe representert ved den følgende formel (B) eller (C):



(hvor R₂ og I er som definert ovenfor), er Z -C(R₄)=C(R₅)(R₆).

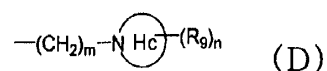
[0029] I formel (I), er R_1 fortrinnsvis C_1 - C_4 -alkyl og mer foretrukket metyl eller etyl.

[0030] I formel (I), er R_2 fortrinnsvis C_2 - C_6 -alkynyl, $-C(=O)OR_x$, hydroksy- C_1 - C_4 -alkyl eller C_2 - C_9 -heteroaryl som eventuelt har R_3 og mer foretrukket etynyl, metoksykarbonyl, hydroksymetyl eller 1,3,4-oksadiazolyl som eventuelt har R_3 .

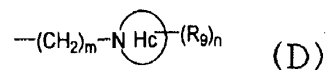
[0031] I formel (I), er R_3 fortrinnsvis C_1 - C_4 -alkyl eller di- $(C_1$ - C_4 -alkyl)amino- C_1 - C_4 -alkyl og mer foretrukket metyl eller dimetylaminometyl.

[0032] I formel (I), er R_4 fortrinnsvis hydrogen eller halogen, mer foretrukket hydrogen eller fluor og enda mer foretrukket hydrogen.

[0033] I formel (I), er R_5 og R_6 fortrinnsvis hydrogen, C_1 - C_4 -alkylgruppe som eventuelt har R_8 eller en gruppe representert ved formel (D)



(hvor R_9 , m og n er som definert ovenfor), og mer foretrukket hydrogen, metyl som har R_8 eller en gruppe representert ved formel (D)



(hvor R_9 , m og n er som definert ovenfor).

I formel (I), er m fortrinnsvis 1.

I formel (I), er R_9 fortrinnsvis C_1 - C_4 -alkyl, fluor eller hydroksy og mer foretrukket metyl, fluor eller hydroksy.

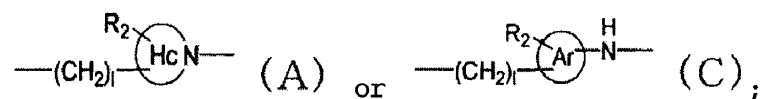
I formel (I), er n fortrinnsvis 0 eller 1.

[0034] I formel (I), er R_7 er fortrinnsvis hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller hydroksy- C_1 - C_4 -alkyl og mer foretrukket hydrogen, hydroksymetyl, metyl eller 2-hydroksy-2-metyl-etyl.

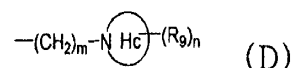
[0035] I formel (I), er R_8 fortrinnsvis hydroksy eller $-N(R_x)(R_y)$. I denn formel, er R_x og R_y fortrinnsvis hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl eller C_1 - C_4 -alkoksy- C_1 - C_4 -alkyl og mer foretrukket hydrogen, metyl, etyl, tert-butyl, isopropyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller 2-metoksyetyl.

[0036] Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser

representert ved formel (I) hvor R_1 er C_1 - C_4 -alkyl; X_1 og X_2 er uavhengig N eller CH; Y er en gruppe representert ved den følgende formel (A) eller (C):

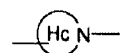


R_2 er C_2 - C_6 -alkynyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, hydroksy- C_1 - C_4 -alkyl eller C_2 - C_9 -heteroaryl som eventuelt har R_3 ; R_3 er C_1 - C_4 -alkyl eller $\text{di}(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})\text{amino-}C_1\text{-}C_4\text{-alkyl}$; Z er $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ eller $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$; R_4 er hydrogen eller halogen; R_5 og R_6 er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl som eventuelt har R_8 eller en gruppe representert ved formel (D)

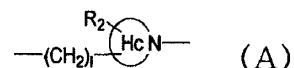


R_7 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller hydroksy- C_1 - C_4 -alkyl; R_8 er hydroksy eller $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$; R_9 er C_1 - C_4 -alkyl, fluor eller hydroksy; R_x og R_y er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl eller C_1 - C_4 -alkoksy- C_1 - C_4 -alkyl; og l er 0 eller 1, m er 1 og n er 0 eller 1.

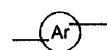
Mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser representert ved formel (I) hvor R_1 er C_1 - C_4 -alkyl, X_1 og X_2 er slik at (1) når X_2 er N, er X_1 lik N eller CH og (2) når X_2 er CH, er X_1 lik CH; i Y, er den divalente gruppe representert ved



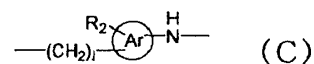
i gruppen representert ved formel (A)



pyrrolidinylen, azetidinylen eller piperidinylen eller den divalente gruppe representert ved

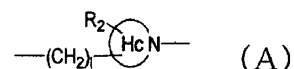


i gruppen representert ved formel (C)

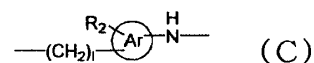


er fenylen;

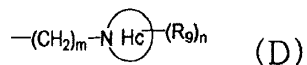
(a) når Y er en gruppe representert ved formel (A)



(hvor R_2 er etynyl, metoksykarbonyl, hydroksymetyl eller 1,3,4-oksadiazolyl som eventuelt har R_3 ; R_3 er C_1 - C_4 -alkyl; og l er 0 eller 1), er Z lik $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ eller $-\text{C}\equiv\text{C-R}_7$, (b) når Y er en gruppe representert ved formel (C)



(hvor R_2 er hydrogen; og 1 er 0 eller 1), er Z lik $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$; R_4 er hydrogen eller fluor; R_5 og R_6 er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl som eventuelt har R_8 eller en gruppe representert ved formel (D)



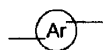
;

R_7 er hydrogen, hydroksymetyl, metyl eller 2-hydroksy-2-metyletyl; R_8 er $-N(R_x)(R_y)$; R_9 er C_1 - C_4 -alkyl, fluor eller hydroksy; R_x og R_y er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl eller C_1 - C_4 -alkoksy- C_1 - C_4 -alkyl, m er 1 og n er 0 eller 1.

[0037] Enda mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser representert ved formel (I) hvor R_1 er metyl eller etyl; X_1 og X_2 er slik at (1) når X_2 er N, er X_1 lik N eller CH og (2) når X_2 er CH, er X_1 lik CH; i Y er den divalente gruppe representert ved

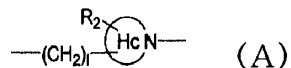


pyrrolidinylen, azetidinylen, piperidinylen eller den divalent gruppe representert ved

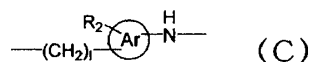


er fenylen;

(a) når Y er en gruppe representert ved formel (A)



(hvor R_2 er etynyl, metoksykarbonyl, hydroksymetyl eller 1,3,4-oksadiazolyl som eventuelt har metyl; og l er 0 eller 1), er Z lik $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ eller $-C\equiv C-R_7$, (b) når Y er en gruppe representert ved formel (C)

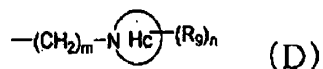


(hvor R_2 er hydrogen; og l er 1),

er Z lik $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$; R_4 er hydrogen; R_5 og R_6 er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, metyl som har R_8 eller den monovalente gruppe representert ved



i gruppen representert ved formel (D)



er pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidinyll, piperazinyl eller morfolinyl; R_7 er hydrogen, hydroksymetyl, metyl eller 2-hydroksy-2-metyl-etyl; R_8 er $-N(R_x)(R_y)$; R_9 er metyl, fluor eller hydroksy og; R_x og R_y er like eller forskjellige og representerer hver

hydrogen, metyl, etyl, tert-butyl, isopropyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller 2-metoksyetyl; og m er 1 og n er 0 eller 1.

[0038] Spesifikke eksempler på foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de følgende:

- (1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 2),
- (2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 5),
- (3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 8),
- (4) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 9),
- (5) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-hydroksybut-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 10),
- (6) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 12),
- (7) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(cyklopropylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 13),
- (8) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 14),
- (9) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 15),
- (10) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(cyklobutylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 16),
- (11) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dietylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 17),
- (12) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(tert-butylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 18),
- (13) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 19),
- (14) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 20),
- (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 22),
- (16) (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 23),

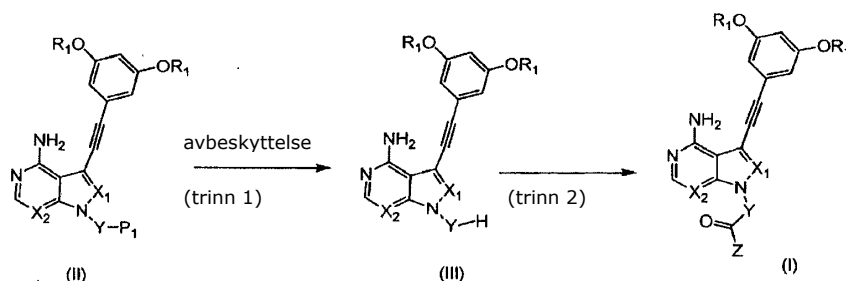
- (17) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 28),
- (18) 1-(2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-ethynylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 32),
- (19) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 38),
- (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 39),
- (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 40),
- (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 42),
- (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 46),
- (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-hydroksy-4-metylpent-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 47),
- (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-((S)-3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 49),
- (26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 50),
- (27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 51),
- (28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 52),
- (29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 53),
- (30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 55),
- (31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 56),
- (32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 57),
- (33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(dietylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 59),

- (34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-((2-metoksyetyl)(metyl)amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 60),
- (35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(4-hydrokypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 61),
- (36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydrokypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 62),
- (37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydrokypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 63),
- (38) (2S,4S)-metyl-1-akryloyl-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat (forbindelse i eksempel 66),
- (39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 68) og
- (40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 73).

[0039] I det følgende skal metoden for å fremstille forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse forklares. Forbindelse (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved for eksempel de følgende fremstillingsmetoder eller ved metodene beskrevet i eksemplene. Imidlertid er metoden for å fremstille forbindelse (I) ifølge foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse reaksjonseksempler.

Fremstillingsmetode 1

[0040]



(hvor P_1 er en beskyttelsesgruppe for aminogruppen inneholdt i Y; og R_1 , X_1 , X_2 , Y og Z er som definert ovenfor.)

[0041] (Trinn 1) I dette trinnet, blir den beskyttede aminogruppen i forbindelsen med formel (II) avbeskyttet for å fremstille forbindelsen med formel (III). Metoden for avbeskyttelse kan utføres i henhold til en kjent metode, så som metoden beskrevet i *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); eller liknende metoder. Et eksempel på beskyttelsesgruppen er *tert*-butyloksykarbonyl. Hvis en *tert*-butyloksykarbonylgruppe blir anvendt som en beskyttelsesgruppe, blir avbeskyttelsen fortrinnsvis utført under sure betingelser. Eksempler på syrer som kan anvendes omfatter saltsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, svovelsyre, metansulfonsyre, tosinsyre og lignende. En slik syre blir fortrinnsvis anvendt i en mengde på 1 til 100 mol pr. mol av forbindelse (II).

[0042] Hvilket som helst løsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler omfatter alkoholer (f.eks. metanol), hydrokarboner (f.eks. benzen, toluen og xylene), halogenerte hydrokarboner (f.eks. metylenklorid, kloroform og 1,2-dikloreten), nitriler (f.eks. acetonitril), etere (f.eks. dimetoksyetan og tetrahydrofuran), aprotiske polare løsningsmidler (f.eks. *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoksid og heksametylfosforamid) eller en blanding derav. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer og fortrinnsvis 0,5 til 24 timer. Reaksjonstemperaturen er 0 til 120°C og fortrinnsvis 0 til 90°C.

[0043] Den således oppnådde forbindelse med formel (III) kan underkastes det påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensningsmidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

[0044] (Trinn 2) I dette trinnet blir forbindelsen med formel (III) amidert med en karboksylsyre representert ved Z-COOH eller med et syrehalogenid representert ved Z-C(=O)-L (hvor L er klor eller brom) for å fremstille forbindelsen med formel (I).

[0045] Når en karboksylsyre representert ved Z-COOH blir anvendt som et amidierungsreagens, blir reaksjonen utført ved anvendelse av karboksylsyren i en mengde på 0,5 til 10 mol og fortrinnsvis 1 til 3 mol pr. mol av forbindelsen med formel (III) i nærvær av et egnet kondenseringsmiddel. Karboksylsyren kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles i henhold til en kjent metode.

[0046] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker

reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne løsningsmidler omfatter isopropanol, tert-butylalkohol, toluen, benzen, metylenklorid, kloroform, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoksid og blandede løsningsmidler derav. Reaksjonstemperaturen er vanligvis -78 til 200°C og fortrinnsvis 0 til 50°C. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 3 dager og fortrinnsvis 5 minutter til 10 timer.

[0047] Eksempler på kondenseringsmidlet omfatter difenylfosforylazid, *N,N'*-dicykloheksylkarbodiimid, benzotriazol-1-yloksy-trisdimetylaminofosfoniumsalter, 4-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorfoliniumklorid, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid, en kombinasjon av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid og 1-hydroksybenzotriazol, 2-klor-1,3-dimetylimidazoliniumklorid, O-(7-azabenzotriazo-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametylheksauroniumheksafluorofosfat og lignende.

[0048] En base kan være eventuelt være tilsatt for reaksjonen. Eksempler på anvendelige baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, kalium-tert-butytrat, natrium-tert-butytrat, natriummetoksid, natriumetoksid, litium-heksametyldisilazid, natrium-heksametyldisilazid, kalium-heksametyldisilazid og butyllitium, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid og natriumhydrid. En slik base blir tilsatt i en mengde på 1 til 100 mol og fortrinnsvis 1 til 10 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (III).

[0049] Når et syrehalogenid representert ved $Z-C(=O)-L$ (hvor L er klor eller brom) blir anvendt som et amideringreagens, blir syrehalogenidet anvendt i en mengde på 0,5 til 5 mol og fortrinnsvis 0,9 til 1,1 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (III). Syrehalogenidet kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles i henhold til en kjent metode.

[0050] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne løsningsmidler omfatter toluen, benzen, metylenklorid, kloroform, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidinon og blandede løsningsmidler derav. Reaksjonstemperaturen er typisk -78 til 200°C og fortrinnsvis -20 til 50°C. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 3 dager og fortrinnsvis 5 minutter til 10 timer.

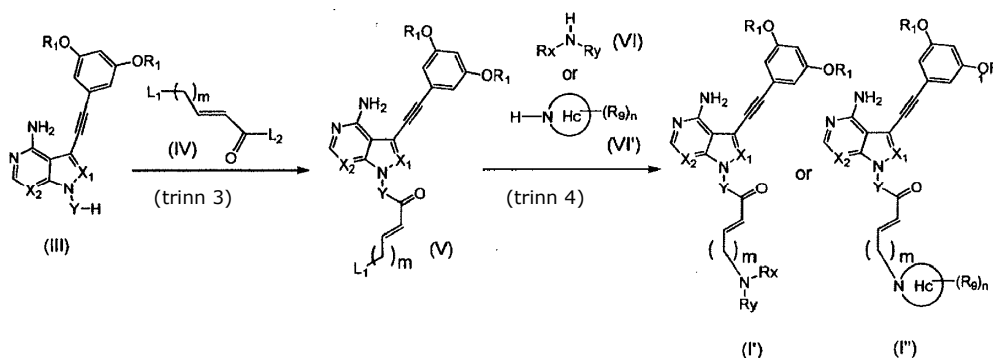
[0051] En base kan eventuelt være tilsatt for reaksjonen. Eksempler på anvendelige baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, kalium-tert-butytrat, natrium-tert-butytrat, natriummetoksid, natriumetoksid, litium-heksametyldisilazid, natrium-heksametyldisilazid, kalium-heksametyldisilazid og butyllitium, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid og natriumhydrid. En slik base blir tilsatt i en mengde på 1 til 100 mol, fortrinnsvis 1 til 10 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (III).

[0052] Den således oppnådde forbindelse med formel (I) kan isoleres og renses ved kjente separerings- og rensemidler så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

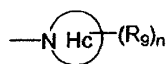
[0053] Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse, kan en forbindelse med formel (I') eller (I'') også fremstilles ved produksjonsmetode 2 ved anvendelse av for eksempel forbindelse (III) oppnådd i trinn 1 i fremstillingsmetode 1 som en utgangsforsubstans og ved anvendelse av et spesifikt amin.

Fremstillingsmetode 2

[0054]



(hvor L_1 og L_2 er halogen; H i Y-H er hydrogen som er direkte bundet til et nitrogenatom; og X_1 , X_2 , Y, R_x , R_y , R_1 ,



m og n er som definert ovenfor.)

[0055] (Trinn 3) I dette trinnet blir forbindelsen med formel (III) amidert med et syrehalogenid representert ved formel (IV) for å fremstille forbindelsen med formel (V).

[0056] Eksempler på halogenatomer representert ved L_1 eller L_2 i formel (IV) omfatter brom og klor. Forbindelsen representert ved formel (IV) kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles i henhold til en kjent metode.

[0057] Forbindelsen med formel (IV) blir anvendt i en mengde på 0,5 til 5 mol og fortrinnsvis 0,9 til 1,1 mol, pr. mol av forbindelse (III).

[0058] En base kan eventuelt være tilsatt for reaksjonen. Eksempler på anvendelige baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, kalium-*tert*-butyrat, natrium-*tert*-butyrat, natriummetoksid, natriumetoksid, litium-heksametyldisilazid, natrium-heksametyldisilazid, kalium-heksametyldisilazid og butyllitium, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid og natriumhydrid. En slik base kan tilsettes i en mengde på 1 til 100 mol og fortrinnsvis 1 til 10 mol, pr. mol av forbindelse med formel (III).

[0059] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne reaksjonsløsningsmidler omfatter toluen, benzen, metylenklorid, kloroform, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidinon og blandede løsningsmidler derav. Reaksjonstemperaturen er typisk -78 til 200°C og fortrinnsvis 0 til 50°C. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 3 dager og fortrinnsvis 5 minutter til 10 timer.

[0060] Den således oppnådde forbindelse med formel (V) kan underkastes de påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuum-konsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

[0061] (Trinn 4) I dette trinnet, blir forbindelsen med formel (V) alkylert med et amin representert ved formel (VI) eller (VI') for å fremstille forbindelsen (I') eller (I'') ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0062] Forbindelsen med formel (VI) eller (VI') kan anvendes i en mengde på 1 til 20 mol og fortrinnsvis 1 til 10 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (V).

[0063] Videre kan en base eventuelt være tilsatt for reaksjonen. Eksempler på slike

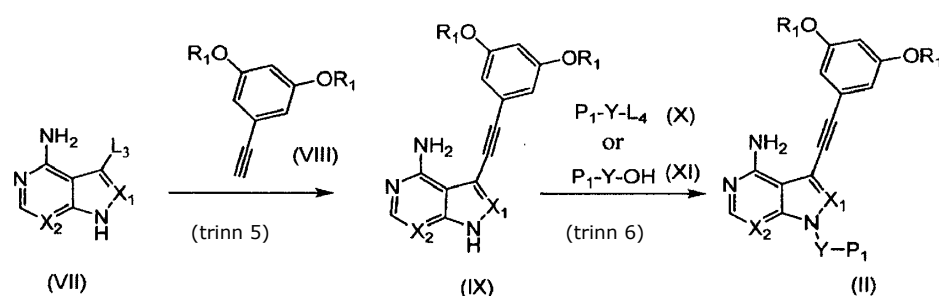
baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, kalium-tert-butytrat, natrium-tert-butytrat, natriummetoksid, natriumetoksid, litium-heksametyldisilazid, natrium-heksametyldisilazid, kalium-heksametyldisilazid og butyllitium, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid og natriumhydrid. En slik base kan tilsettes i en mengde på 1 til 100 mol og fortrinnsvis 1 til 20 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (V).

[0064] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. For eksempel kan *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, *N*-metylpyrrolidin-2-on, acetonitril og lignende anvendes alene eller som en blanding. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer og fortrinnsvis 0,5 til 24 timer. Reaksjonstemperaturen er 0°C til koketemperaturen for løsningsmidlet og fortrinnsvis 0 til 100°C.

[0065] Den således oppnådde forbindelse med formel (I') eller (I'') kan isoleres og renses ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuum-konsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi. Forbindelsen med formel (II) anvendt for å fremstille forbindelse (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved for eksempel fremstillingsmetode 3 eller 4.

Fremstillingsmetode 3

[0066]



(hvor L₃ og L₄ er utgående grupper; og R₁, X₁, X₂, Y og P₁ er som definert ovenfor.)

[0067] (Trinn 5) I dette trinnet blir forbindelsen med formel (VII) underkastet en koblings- (Sonogashira) reaksjon med forbindelsen med formel (VIII) for å fremstille forbindelsen med formel (IX). Dette trinnet kan utføres i henhold til en generelt kjent metode (se for eksempel Chemical Reviews, vol. 107, p. 874, 2007), for eksempel i

nærvær av en overgangsmetallkatalysator og en base i et løsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen.

[0068] I formel (VII) er den utgående gruppen representert ved L_3 brom eller jod. Forbindelsen med formel (VII) kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles ved en kjent metode.

[0069] I dette trinnet kan forbindelsen med formel (VIII) anvendes i en mengde på 1 til 10 mol og fortrinnsvis 1 til 3 mol pr. mol av forbindelsen med formel (VII).

[0070] Eksempler på overgangsmetallkatalysatorer som kan anvendes i dette trinnet omfatter palladiumkatalysatorer (f.eks. palladiumacetat, tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium og 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II) diklorid-diklormetan kompleks). Hvis nødvendig, kan en ligand (f.eks. trifenylfosfin og tri-tert-butylfosfin) tilsettes og et kobberreagens (f.eks. kobberjodid og kobberacetat) kan anvendes som en kokatalysator. Mengden av overgangsmetallet katalysator anvendt kan variere avhengig av typen katalysator. Overgangsmetallkatalysatoren er typisk anvendt i en mengde på 0,0001 til 1 mol og fortrinnsvis 0,01 til 0,5 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (VII). Mengden av liganden som anvendes er typisk 0,0001 til 4 mol og fortrinnsvis 0,01 til 2 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (VII). Mengden av kokatalysatoren som anvendes er typisk 0,0001 til 4 mol og fortrinnsvis 0,01 til 2 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (VII).

[0071] En base kan eventuelt være tilsatt for reaksjonen. Eksempler på anvendelige baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, kalium-tert-butytrat, natrium-tert-butytrat, natriummetoksid, natriumetoksid, litium-heksametyldisilazid, natrium-heksametyldisilazid, kalium-heksametyldisilazid og butyllitium, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid og natriumhydrid. Blant dem, er organiske baser så som trietylamin og diisopropyletylamin foretrukne. Mengden av basen som anvendes er typisk 0,1 til 50 mol, fortrinnsvis 1 til 20 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (VII).

[0072] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på anvendelige løsningsmidler omfatter hydrokarboner (f.eks. benzen, toluen og xylene), nitriler (f.eks. acetonitril), etere (f.eks. dimetoksyetan, tetrahydrofuran og 1,4-dioksan), alkoholer (f.eks. metanol og

etanol), aprotiske polare løsningsmidler (f.eks. dimetylformamid, dimetylsulfoksid og heksametylfosforamid), vann og blandinger derav. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer og fortrinnsvis 0,5 til 24 timer. Reaksjonstemperaturen er 0°C til koketemperaturen for løsningsmidlet og fortrinnsvis 0 til 150°C.

[0073] Den således oppnådde forbindelse med formel (IX) kan underkastes de påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjent separerings- og rensedmidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, repesipitering og kromatografi.

[0074] (Trinn 6) I dette trinnet, blir forbindelsen med formel (IX) anvendt med forbindelsen med formel (X) eller (XI) for å fremstille forbindelsen med formel (II).

[0075] Når forbindelsen med formel (X) blir anvendt som et alkyleringsreagens, kan forbindelsen med formel (II) fremstilles i nærvær av en base. I formel (X), kan L_4 være en utgående gruppe så som klor, brom, jod, en metansulfonsyreester eller en p-toluensulfonsyreester. Alkylering av reagenser kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles i henhold til en kjent metode. Forbindelsen med formel (X) kan anvendes i en mengde på 1 til 10 mol, fortrinnsvis 1 til 5 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (IX).

[0076] Eksempler på anvendelige baser omfatter uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, cesiumhydroksid, natriumhydrid og kaliumhydrid, og organiske aminer så som trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridin, lutidin og kollidin. En slik base kan anvendes i en mengde på 1 til 100 mol, fortrinnsvis 2 til 10 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (IX).

[0077] Som løsningsmidlet kan *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, *N*-metylpyrrolidin-2-on, acetonitril og lignende anvendes alene eller som en blanding. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer og fortrinnsvis 0,5 til 24 timer. Reaksjonstemperaturen er 0°C til koketemperaturen for løsningsmidlet og fortrinnsvis 0 til 100°C.

[0078] Når forbindelsen med formel (XI) blir anvendt som et alkyleringsreagens, kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved anvendelse av en Mitsunobu-reaksjon.

Dette trinnet kan utføres i henhold til en generelt kjent metode (se for eksempel Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), for eksempel i nærvær av Mitsunobu-reagenser og et fosfinreagens i et løsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen. Dette trinnet blir utført ved anvendelse av forbindelsen med formel (XI) i en mengde på 1 til 10 mol pr. mol av forbindelsen med formel (IX).

[0079] Eksempler på Mitsunobu-reagenser omfatter dietyl-azodikarboksylat, diisopropyl-azodikarboksylat og lignende. Slike Mitsunobu-reagenser blir anvendt i en mengde på 1 til 10 mol og fortrinnsvis 1 til 5 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (IX).

[0080] Eksempler på fosfinreagenser omfatter trifenyldifosfin, tributylfosfin og lignende. Et slikt fosfinreagens blir anvendt i en mengde på 1 til 10 mol og fortrinnsvis 1 til 5 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (IX).

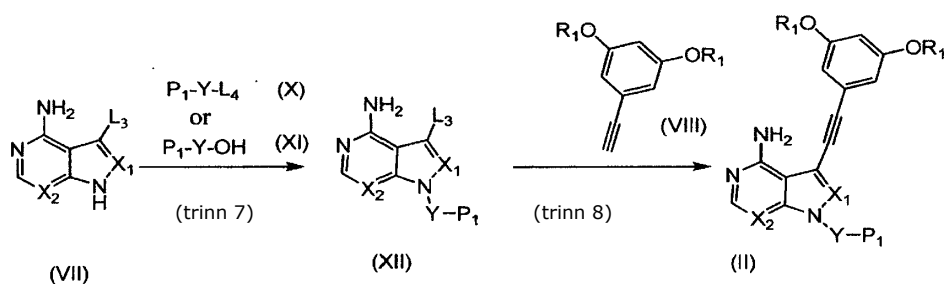
[0081] Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne reaksjonsløsningsmidler omfatter toluen, benzentetrahydrofuran, 1,4-dioksan, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidinon, dimetylsulfoksid og blandede løsningsmidler derav.

[0082] Reaksjonstemperaturen er typisk -78 til 200°C og fortrinnsvis 0 til 50°C. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 3 dager og fortrinnsvis 10 minutter til 10 timer.

[0083] Den således oppnådde forbindelse med formel (II) kan anvendes etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi, for å fremstille forbindelsen (I) ifølge foreliggende oppfinnelse.

Fremstillingsmetode 4

[0084]



(hvor L₃, L₄, R₁, X₁, X₂, Y og P₁ er som definert ovenfor.)

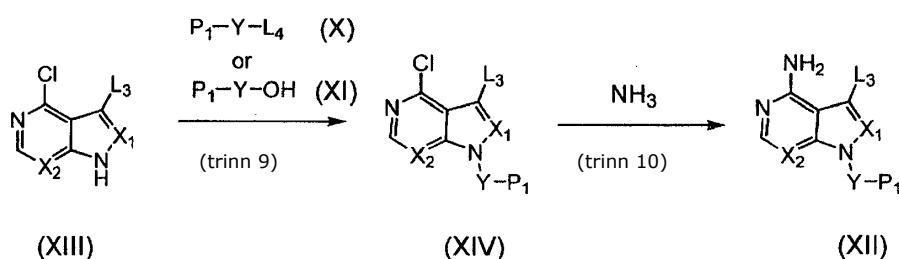
[0085] (Trinn 7) Dette trinnet kan utføres på en måte lignende trinn 6.

[0086] (Trinn 8) Dette trinnet kan utføres på en måte lignende trinn 5.

[0087] Forbindelsen med formel (XII) anvendt ved fremstilling av forbindelse (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan også fremstilles ved for eksempel fremstillingsmetode 5.

Fremstillingsmetode 5

[0088]



(hvor L₃, L₄, X₁, X₂, Y og P₁ er som definert ovenfor.)

[0089] (Trinn 9) Dette trinnet kan utføres på en måte lignende trinn 6.

[0090] (Trinn 10) I dette trinnet, blir forbindelsen med formel (XIV) omsatt med ammoniakk eller et salt derav for å fremstille forbindelsen med formel (XII).

[0091] Ammoniakken eller et salt derav blir typisk anvendt i en ekvimolar til for høy molar mengde pr. mol av forbindelsen med formel (XIII) i dette trinnet. Hvilken som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne reaksjonsløsningsmidler omfatter vann, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butylalkohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, dimetylformamid, *N*-metylpyrrolidon, dimetylsulfoksid og blandede løsningsmidler derav.

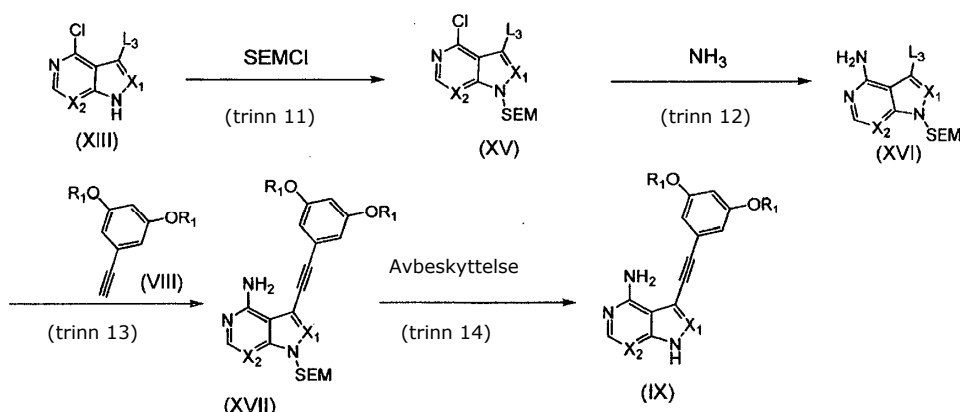
[0092] Reaksjonstemperaturen er typisk 0 til 200°C og fortrinnsvis romtemperatur til 150°C. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 7 dager og fortrinnsvis 30 minutter til 24 timer.

[0093] Den således oppnådde forbindelse med formel (XIV) kan underkastes de påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjent separerings- og rensedmidler, så som konsentrasjon, vakuum-konsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, repesipitering og kromatografi.

[0094] Forbindelsen med formel (IX) anvendt ved fremstilling av forbindelse (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan også fremstilles ved for eksempel fremstillingsmetode 6.

Fremstillingsmetode 6

[0095]



(hvor L_3 , X_1 og X_2 er som definert ovenfor og SEM er trimetylsilyletoksymetyl.)

[0096] (Trinn 11) I dette trinnet, blir forbindelsen med formel (XIII) omsatt med SEMCl (trimetylsilyletoksymetylchlorid) i nærvær av en base for å fremstille forbindelsen med formel (XV). Forbindelsen med formel (XIII) kan være et kommersielt tilgjengelig produkt eller kan fremstilles i henhold til en kjent metode.

[0097] SEMCl er typisk anvendt i en ekvimolar til molar mengde i overskudd pr. mol av forbindelsen med formel (XIII) i dette trinnet. Hvilket som helst reaksjonsløsningsmiddel som ikke negativt påvirker reaksjonen kan anvendes. Eksempler på foretrukne reaksjonsløsningsmidler omfatter tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, kloroform, metylenklorid, dimetylformamid, *N*-metylpyrrolidon og blandede løsningsmidler derav.

[0098] Eksempler på anvendelige baser omfatter organiske baser så som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin og 4-dimetylamino-pyridin, og uorganiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid, natriumhydrid og kalium-*tert*-butyrat.

[0099] En slik base er typisk anvendt i en ekvimolar til for høy molar mengde og fortrinnsvis 1 til 3 mol, pr. mol av forbindelsen med formel (III).

[0100] Reaksjonstemperaturen er typisk -78 til 50°C og fortrinnsvis 0°C til romtemperatur. Reaksjonstiden er typisk 5 minutter til 7 dager og fortrinnsvis 10 minutter til 24 timer. Den således oppnådde forbindelse med formel (XV) kan underkastes de påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

[0101] (Trinn 12) Dette trinnet kan utføres på en måte lignende trinn 10. Den således oppnådde forbindelse med formel (XVI) kan underkastes de påfølgende trinn etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

[0102] (Trinn 13) Dette trinnet kan utføres på en måte lignende trinn 5.

[0103] (Trinn 14) I dette trinnet, blir forbindelsen med formel (XVII) avbeskyttet under sure betingelser for å fremstille forbindelsen med formel (IX). Avbeskyttelsen kan utføres ved en kjent metode, så som metoden beskrevet i *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981), eller en lignende metode. Eksempler på anvendelige syrer omfatter saltsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, svovelsyre, metansulfonsyre, tosinsyre og lignende. En slik syre blir anvendt i en mengde på 1 til 100 mol pr. mol av forbindelsen med formel (XVII).

[0104] Hvilket som helst løsningsmiddel som ikke negativt påvirke reaksjonen kan anvendes. Eksempler på anvendelige løsningsmidler omfatter alkoholer (f.eks. metanol), hydrokarboner (f.eks. benzen, toluen og xylene), halogenerte hydrokarboner (f.eks. metylenklorid, kloroform og 1,2-dikloretan), nitriler (f.eks. acetonitril), etere (f.eks. dimetoksyetan, tetrahydrofuran og 1,4-dioksan), aprotiske polare

løsningsmidler (f.eks. *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoksid og heksametylfosforamid) og blandinger derav. Reaksjonstiden er 0,1 til 100 timer og fortrinnsvis 0,5 til 24 timer. Reaksjonstemperaturen er 0°C til koketemperaturen for løsningsmidlet og fortrinnsvis 0 til 100°C.

[0105] Den således oppnådde forbindelse med formel (IX) kan anvendes i trinn 6 etter eller uten isolering og rensing ved kjente separerings- og rensemidler, så som konsentrasjon, vakuumkonsentrasjon, krystallisering, løsningsmiddelekstraksjon, represipitering og kromatografi.

[0106] I de ovennevnte fremstillingsmetoder 1 til 6 kan, for funksjonelle grupper som har et aktivt proton så som amino-, imino-, hydroksy-, karboksyl-, karbonyl- og amidgrupper og indol, beskyttede reagenser anvendes eller en beskyttelsesgruppe innføres i en slik funksjonell gruppe i henhold til en vanlig metode, og deretter kan beskyttelsesgruppen fjernes i et passende trinn i hver fremstillingsmetode.

[0107] "Beskyttelsesgruppen for en aminogruppe eller beskyttelsesgruppe for en iminogruppe" er ikke spesielt begrenset så lenge den har en beskyttende funksjon. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper omfatter aralkylgrupper så som benzyl, *p*-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl og kumyl; lavere alkanoylgrupper så som formyl, acetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl, trifluoracetyl og trikloracetyl; benzoyl; arylalkanoylgrupper så som fenylacetyl og fenoksyacetyl; lavere alkoksykarbonylgrupper så som metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propyloksykarbonyl og *tert*-butoksykarbonyl; aralkyloksykarbonylgrupper så som *p*-nitrobenzyloksykarbonyl og fenetyloksykarbonyl; lavere alkylsilylgrupper så som trimetylsilyl og *tert*-butyldimetylsilyl; tetrahydropyranyl; trimetylsilyletoksymetyl; lavere alkylsulfonylgrupper så som metylsulfonyl, etylsulfonyl og *tert*-butylsulfonyl; lavere alkylsulfinylgrupper så som *tert*-butylsulfinyl; arylsulfonylgrupper så som benzensulfonyl og toluensulfonyl, og imidogruupper så som ftalimido. Spesielt er trifluoracetyl, acetyl, *tert*-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, trimetylsilyletoksymetyl, kumyl og lignende foretrukne.

[0108] "Beskyttelsesgruppen for en hydroksygruppe" er ikke spesielt begrenset så lenge den har en beskyttende funksjon. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper omfatter lavere alkylgrupper så som metyl, etyl, propyl, isopropyl og *tert*-butyl; lavere alkylsilylgrupper så som trimetylsilyl og *tert*-butyldimetylsilyl; lavere alkoksymetylgrupper så som metoksymetyl og 2-metoksyetoksymetyl;

tetrahydropyranyl; trimetylsilyletoksymetyl; aralkylgrupper så som benzyl, *p*-metoksybenzyl, 2,3-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl og trityl, og acylgrupper så som formyl, acetyl og trifluoracetyl. Spesielt er metyl, metoksymetyl, tetrahydropyranyl, trimetylsilyletoksymetyl, *tert*-butyldimetylsilyl, acetyl og lignende foretrukne.

[0109] "Beskyttelsesgruppen for en karboksygruppe" er ikke spesielt begrenset så lenge den har en beskyttende funksjon. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper omfatter lavere alkylgrupper så som metyl, etyl, propyl, isopropyl og *tert*-butyl; halogen-lavere-alkylgrupper så som 2,2,2-trikloretyl; lavere alkenylgrupper så som allyl; trimetylsilyletoksymetyl, og aralkylgrupper så som benzyl, *p*-metoksybenzyl, *p*-nitrobenzyl, benzhydryl og trityl. Spesielt, er metyl, etyl, *tert*-butyl, allyl, benzyl, *p*-metoksybenzyl, trimetylsilyletoksymetyl og lignende foretrukne.

[0110] "Beskyttelsesgruppen for en karbonylgruppe" er ikke spesielt begrenset så lenge den har en beskyttende funksjon. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper omfatter ketal og acetal, så som etylenketal, trimetylenketal, dimetylketal, etylen-acetal, trimetylenacetal og dimetylacetal.

[0111] Metoden for fjerning av en slik beskyttelsesgruppe kan variere avhengig av typen beskyttelsesgruppe, stabilitet av den ønskede forbindelse (I), osv. De følgende metoder kan for eksempel anvendes: solvolyse ved anvendelse av en syre eller en base i henhold til metoden beskrevet i en publikasjon (Protective Groups in Organic Synthesis, tredje utgave, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1999)) eller en metode lignende dertil, dvs. en reaksjonsmetode ved anvendelse av for eksempel 0,01 mol eller et stort overskudd av en syre, fortrinnsvis trifluoreddiksyre, maursyre eller saltsyre eller en ekvimolar mengde til et stort overskudd av en base, fortrinnsvis kaliumhydroksid eller kalsiumhydroksid, kjemisk reduksjon ved anvendelse av et metallhydrid kompleks eller lignende, eller katalytisk reduksjon ved anvendelse av en palladium-karbon katalysator, Raney-nikkel katalysator eller lignende.

[0112] Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan isoleres og renses ved vanlige isolerings- og rensemidler. Eksempler på slik midler omfatter løsningsmiddelekstraksjon, omkrystallisering, preparativ revers-fase høytrykksvæskeskromatografi, kolonnekromatografi, preparativ tynnsjiktsskromatografi og lignende.

[0113] Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har isomerer så som optiske isomerer, stereoisomerer, posisjonelle isomerer og rotasjonsisomerer, er hvilken som helst av isomerene og blandinger derav omfattet av rammen for forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel når forbindelsen har optiske isomerer, er optiske isomerer separert fra en racemisk blanding også omfattet innenfor rammen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Hver av disse isomerer kan oppnås som en enkelt forbindelse ved kjente syntese- og separeringsmidler (f.eks. konsentrasjon, løsningsmiddelekstraksjon, kolonnekromatografi og omkrystallisering).

[0114] Forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse kan være krystallinsk. En enkel krystallform derav og en polymorf blanding derav er begge omfattet innenfor rammen for forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse krystaller kan fremstilles ved krystallisering i henhold til en krystalliseringsmetode kjent *per se* på området. Forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse kan være et solvat (f.eks. et hydrat) eller et ikke-solvat. Hvilken som helst av slike former omfattes av rammen for forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse. Forbindelser merket med en isotop (så som ^3H , ^{14}C , ^{35}S eller ^{125}I) er også omfattet innenfor rammen for forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0115] En prodrug av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse eller av et salt derav angir en forbindelse som kan omdannes til forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse gjennom en omsetning med et enzym, mavesyre eller lignende under fysiologiske betingelser *in vivo*, dvs. en forbindelse som kan omdannes til forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse ved enzymatisk oksidasjon, reduksjon, hydrolyse eller lignende, eller en forbindelse som kan omdannes til forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse ved hydrolyse med mavesyre eller lignende. Videre kan prodrugen av forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse være forbindelser som kan omdannes til forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse under fysiologiske betingelser slik som de beskrevet i "Iyakuhi no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, publisert i 1990 av Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

[0116] Saltet av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse angir et vanlig salt anvendt innen området organisk kjemi. Eksempler på slike salter omfatter

baseaddisjonssalter til karboksyl når forbindelsen har karboksyl, og syreaddisjonsalter til en amino eller basisk heterocyklisk gruppe når forbindelsen har en amino eller basisk heterocyklisk gruppe.

[0117] Eksempler på baseaddisjonssalter omfatter alkalimetallsalter så som natriumsalter og kaliumsalter; jordalkalimetallsalter så som kalsiumsalter og magnesiumsalter; ammoniumsalter; og organiske aminsalter så som trimetylaminsalter, trietylaminsalter, dicykloheksylaminsalter, etanolaminsalter, dietanolaminsalter, trietanolaminsalter, prokainsalter og *N,N'*-dibenzyletylendiaminsalter.

[0118] Eksempler på syreaddisjonssalter omfatter salter av uorganisk syre så som hydroklorider, sulfater, nitrater, fosfater og perklorater; salter av organisk syre så som acetater, formiater, maleater, fumarater, tartrater, citrater, askorbater og trifluoracetater, og sulfonater så som metansulfonater, isetionater, benzensulfonater og *p*-toluensulfonater.

[0119] Forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse har utmerket FGFR hemmende aktivitet og er anvendelige som et antitumor-middel. Videre har forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse utmerket selektivitet mot FGFR og har fordelaktig færre bivirkninger forårsaket av andre kinaser. Selv om målet kreft ikke er spesielt begrenset, omfatter eksempler derpå hode- og hals-kreft, spiserørskreft, gastrisk kreft, kolonkreft, rektum kreft, leverkreft, gallblærekreft, kolangiokarsinom, gallegangskreft, pankreatisk kreft, lungekreft, brystkreft, eggstokk-kreft, cervikal kreft, endometriekreft, nyrekreft, blærekreft, prostatakreft, testikkel-tumor, osteosarkom, myk-vev sarkom, blodkreft, multippelt myelom, hudkreft, hjernetumor og mesoteliom. Fortrinnsvis er kreftmålet blodkreft så som B-celle lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi, perifer T-celle lymfom, myelodysplastisk syndrom, akutt myeloid leukemi og akutt lymfocytisk leukemi.

[0120] Når forbindelsen eller et salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse blir anvendt som et farmasøytisk preparat kan en farmasøytiske bærer tilsettes hvis nødvendig, for derved å danne en egnet doseform når det gjelder forebyggings- og behandlingsformål. Eksempler på doseformen omfatter orale preparater, injeksjoner, suppositorier, salver, plastere og lignende. Av disse, er orale preparater foretrukne. Slike doseformer kan dannes ved metoder som konvensjonelt er kjent for fagpersoner på området.

[0121] Som farmasøytiske bærer, kan forskjellige konvensjonelle organiske eller uorganiske bærermaterialer anvendt som preparatmaterialer blandes som et tilsetningsmiddel, bindemiddel, desintegreringsmiddel, glattemiddel eller fargestoff i faste preparater, eller som et løsningsmiddel, solubiliseringsmiddel, suspenderingsmiddel, isotoniserende middel, buffer eller beroligende middel i flytende preparater. Videre kan farmasøytiske preparatadditiver så som antiseptika, antioksidanter, fargemidler, søtningsmidler og stabiliseringsmidler også anvendes, hvis nødvendig.

[0122] Orale fast preparater kan fremstilles som følger. Et tilsetningsmiddel, eventuelt sammen med et bindemiddel, desintegreringsmiddel, glattemiddel, fargestoff, smaksmaskeringsmiddel eller smaksmiddel osv. blir tilsatt til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse for å fremstille tabletter, belagte tabletter, granuler, pulvere, kapsler eller lignende, ved anvendelse av en vanlig metode.

[0123] Når et injeksjonsmiddel blir fremstilt, kan et pH justeringsmiddel, buffer, stabilisator, isotoniserende middel, lokalt anestetika, osv. tilsettes til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, og blandingen kan prosesseres til en subkutan, intramuskulær eller intravenøs injeksjon i henhold til en vanlig metode.

[0124] Mengden av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som kan være inneholdt i en slik doseenhetsform varierer avhengig av tilstanden til pasienten, doseformen, osv. Den ønskelige mengden i doseenhetsform er 0,05 til 1,000 mg i tilfellet av et oralt preparat, 0,01 til 500 mg i tilfellet av en injeksjon og 1 til 1,000 mg i tilfellet av et suppositorium.

[0125] Videre kan den daglige dosen av medisinen som har den ovenfor beskrevne doseform variere avhengig av tilstanden, kroppsvekt, alder og kjønn til en pasient, osv. og kan ikke være generaliseres. Vanligvis er den daglige dosen fortrinnsvis 0,05 til 5000 mg pr. voksen (kroppsvekt: 50 kg) pr. dag og mer foretrukket 0,1 til 1000 mg pr. voksen (kroppsvekt: 50 kg) pr. dag. En slik dose av medisinen blir fortrinnsvis administrert i én dose eller i to til tre oppdelte doser pr. dag.

Eksempler

[0126] Foreliggende oppfinnelse er forklart i detalj nedenfor med referanse til eksempler, men omfanget av foreliggende oppfinnelse er imidlertid ikke begrenset til disse eksempler.

[0127] I eksemplene, ble kommersielt tilgjengelige reagenser anvendt hvis ikke på annen måte spesifisert. Purif-Pack (registrert varemerke) SI, produsert av Moritex Corp.; KP-Sil (registrert varemerke) silika-forpakket kolonne produsert av Biotage; eller HP-Sil (registrert varemerke) silika-forpakket kolonne produsert av Biotage, ble anvendt som silikagelkolonnekromatografi. Purif-Pack (registrert varemerke) NH, produsert av Moritex Corp, eller KP-NH (registrert varemerke) forpakket kolonne produsert av Biotage ble anvendt som basisk silikagelkolonnekromatografi. Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, produsert av Merck eller NH₂ Silica Gel 60F254 Plate, produsert av Wako, ble anvendt som preparativ tynnsjiktskromatografi. NMR spektrum ble målt ved anvendelse av AL400 (400 MHz; produsert av JEOL), kvikksølv 400 (400 MHz; produsert av Agilent Teknologier, Inc.) spektrometer eller Inova 400 (400 MHz; produsert av Agilent Teknologier, Inc.) modell spektrometer utstyrt med en OMNMR probe (produsert av Protasis). Når det deutererte løsningsmiddel inneholder tetrametylsilan, ble tetrametylsilanet anvendt som den indre referanse, og når tetrametylsilan ikke er inneholdt, ble et NMR løsningsmiddel anvendt som referansen. Alle delta-verdier er vist i ppm. The mikrobølgeresaksjon ble utført ved anvendelse av Discover S-class, produsert av CEM Corporation.

[0128] LCMS spektrumet ble målt ved anvendelse av en Acquity SQD (kvadrupel), produsert av Waters Corporation, under de følgende betingelser.

Kolonne: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 mm, 1,9 µm (produsert av YMC)

MS deteksjon: ESI positive

UV deteksjon: 254 og 210 nm

Kolonne-strømningshastighet: 0,5 ml/min

Mobil fase: Vann/acetonitril (0,1% maursyre)

Injeksjonsvolum: 1 µL

Gradient (Tabell 1)

Tid (min)	Vann	Acetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	STOPP	

[0129] Preparativ revers-fase HPLC rensing ble utført ved anvendelse av et preparativt separeringsystem tilgjengelig fra Waters Corporation.

Kolonne: Forbundet YMC-Actus Triart C18, 20 x 50 mm, 5 µm (produsert av YMC) og YMC-Actus Triart C18, 20 x 10 mm, 5 µm (produsert av YMC).

UV deteksjon: 254 nm

MS deteksjon: ESI positiv

Kolonne-strømningshastighet: 25 ml/min

Mobil fase: Vann/acetonitril (0,1% maursyre)

Injeksjonsvolum: 0,1 til 0,5 ml

[0130] Hvert symbol står for de følgende.

s: Singlett

d: Dublett

t: Triplett

q: Kvartett

dd: Dobbel dublett

dt: Dobbel triplett

td: Trippel dublett

tt: Trippel triplett

ddd: Dobbel dobbel dublett

ddt: Dobbel dobbel triplett

dtd: Dobbel trippel dublett

tdd: Trippel dobbel dublett

m: Multippel

br: Bred

brs: Bred singlett

DMSO-d₆: Deuterert dimetylsulfoksid

CDCl₃: Deuterert kloroform

CD₃OD: Deuterert metanol

THF: Tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamid

NMP: 1-metyl-2-pyrrolidinon

DMSO: Dimetylsulfoksid

TFA: Trifluorediksyre

SEMCl: 2-(trimetylsilyl)etoksymetylklorid

PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ : 1,1'-bis(difenylfosfino) ferrocen-palladium (II) diklorid-

diklormetankompleks

WSC: 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid

HOBt: 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylheksaluronium-heksafluorofosfat

HBTU: O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluronium heksafluorofosfat

DIAD: Diisopropyl-azodikarboksylat

TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid

DIPEA: Diisopropyletylamin

Boc₂O: Di-*tert*-butyldikarbonat

DMAP: Dimetylaminopyridin

Eksempel 1

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 1)

(Trinn 1) Syntese av 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

[0131] PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (163 mg) ble satt til en blanding av 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (520 mg) syntetisert ved metoden beskrevet i WO 2007/126841, 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen (504 mg), kobber (I) jodid (57,3 mg) og trietylamin (0,56 ml) i DMF (10 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 90°C i 6 timer. Kloroform og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som et mørk-brunt fast stoff (120 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 296,0

(Trinn 2) Syntese av *tert*-butyl 3-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat

[0132] N-Boc-3-pyrrolidinol (1000 mg) ble oppløst i kloroform (20 ml). Trietylamin (1,15 ml) og metansulfonylklorid (498 µl) ble tilsatt dertil ved 0°C. Etter omrøring ved romtemperatur i 1,0 time, ble etylacetat og vann tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, en mettet vandig ammoniumkloridløsning og vann, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å

oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig forbindelse (1,2 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 266,1

(Trinn 3) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0133] En suspensjon av 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (62 mg) oppnådd i trinn 1, *tert*-butyl 3-(metylsulfonyloksy)-pyrrolidin-1-karboksylat (217 mg) oppnådd i trinn 2 og kaliumkarbonat (221 mg) i DMF (2,0 ml) ble omrørt ved 70°C i 1 time. Etylacetat og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (36,2 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 465,1

(Trinn 4) Syntese av forbindelse i eksempel 1

[0134] 4N-saltsyre/1,4-dioksan (4 ml) ble satt til *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (32 mg) oppnådd i trinn 3 og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Etter avdestillering av løsningsmidlet i den resulterende reaksjonsblanding under redusert trykk, ble toluen-azeotrop destillering deretter utført for å oppnå et råprodukt av 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (32 mg). Kloroform (2,0 ml) og trietylamin (20 µl) ble satt til en porsjon av det resulterende råprodukt (12 mg). Etter avkjøling til 0°C, ble akrylsyreklorid (2,3 µl) oppløst i kloroform (100 µl) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etter stans av reaksjonen ved anvendelse av en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, ble det resulterende produkt ekstrahert med etylacetat. Etter tørking v resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: etylacetat/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (6,5 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 2

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 2)

(Trinn 1) Syntese av (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloksy) pyrrolidin-1-karboksylat

[0135] (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol (935 mg) ble oppløst i kloroform (15 ml) og trietylamin (1,04 ml) og metansulfonylchlorid (467 µl) ble tilsatt dertil ved 0°C. Etter omrøring ved romtemperatur i 1,5 timer, ble etylacetat og vann tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, en mettet vandig ammoniumkloridløsning og vann, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig forbindelse (1,1 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 266,1

(Trinn 2) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0136] En suspensjon av 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (334 mg) oppnådd i eksempel 1 (trinn 1), (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat (379 mg) oppnådd i (trinn 1) ovenfor og kaliumkarbonat (391 mg) i DMF (4,0 ml) ble omrørt ved 70°C i 3 timer. Etylacetat og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (149 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 465,1

(Trinn 3) Syntese av forbindelse i eksempel 2

[0137] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat oppnådd i (trinn 2) ovenfor ble anvendt istedenfor tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble et råprodukt of (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd ved å fjerne en Boc-gruppe under sure betingelser. Deretter, ble amidering utført for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 3

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 3)

[0138] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at krotylklorid ble anvendt istedenfor akrylsyreklorid, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 4

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 4)

[0139] Råproduktet (5,6 mg) av (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd i eksempel 2 som et mellomprodukt, 4-(dimetylamino)but-2-ensyre-hydroklorid (6,3 mg) og HATU (15 mg) ble oppløst i DMF (1,0 ml). DIPEA (50 µl) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring natten over. Kloroform og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved preparativ reverser-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (2,3 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 5

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 5)

[0140] Råproduktet (16 mg) av (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd i eksempel 2 som et mellomprodukt, 3-(trimetylsilyl)propionsyre (10 mg), HATU (28 mg) ble oppløst i DMF (0,5 ml). DIPEA (31 µl) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring natten over. Etylacetat og en mettet vandig natriumbikarbonatløsning ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter tørking av det organiske laget over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: etylacetat/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,7 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 6

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-fluorprop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 6)

[0141] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at 2-fluor-akrylsyre ble anvendt istedenfor 4-(dimetylamino)but-2-ensyre hydroklorid, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 7

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 7)

[0142] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at 2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)eddiksyre (Synth. Commun. 1995, 641) ble anvendt istedenfor 4-(dimetylamino)but-2-ensyrehydroklorid, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 8

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 8)

[0143]

(Trinn 1) Syntese av 1,3-dietoksy-5-ethynylbenzen

[0144] Karbontetrabromid (4,78 g) ble oppløst i diklorethan (14 ml) og trifenyfosfin (7,56 g) ble tilsatt dertil ved 0°C. Etter omrøring ved 0°C i 5 minutter, ble en løsning av 3,5-dietoksybenzaldehyd (1,40 g) i diklormetan (7 ml) tilsatt dertil, fulgt av omrøring i 20 minutter. Uten gjennomføring av ytterligere behandling, ble reaksjonsblandingen rensert ved silikagelkromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå 1-(2,2-dibromvinyl)-3,5-dietoksybenzen. Den oppnådde forbindelse ble anvendt for den påfølgende reaksjon uten ytterligere rensing. Forbindelsen oppnådd ovenfor ble oppløst i THF (30 ml). En 1,63 M n-butyllitium-løsning i heksan (10,5 ml) ble tilsatt dertil ved -78°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter. Etter tilsetning av en mettet vandig ammoniumkloridløsning, ble reaksjonsblandingen underkastet ekstraksjon ved anvendelse av etylacetat. Det resulterende organisk lag ble vasket med en mettet

natriumkloridløsning og det organiske laget ble deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig substans (1,31 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 191,0

[0145] (Trinn 2) I henhold til eksempel 1, bortsett fra at 1,3-dietoksy-5-ethynylbenzen oppnådd i trinn 1 ble anvendt istedenfor 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 9

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 9)

[0146]

(Trinn 1) Syntese av *tert*-butyl-3-(metylsulfonyloksy)azetidin-1-karboksylat

[0147] N-Boc-3-hydroksyazetidin (1,73 g) ble oppløst i kloroform (20 ml). Trietylamin (2,09 ml) og metansulfonylchlorid (856 μ l) ble tilsatt dertil ved 0°C. Etter omrøring ved romtemperatur i 0,5 time, ble etylacetat og vann tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, en mettet vandig ammoniumkloridløsning og vann, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig forbindelse (2,32 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 252,0

(Trinn 2) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-karboksylat

[0148] En suspensjon av *tert*-butyl 3-(metylsulfonyloksy)azetidin-1-karboksylat (1,32 g) oppnådd i trinn 1 ovenfor, 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (1,37 g) og cesiumkarbonat (3,47 g) i DMF (10 ml) ble omrørt ved 90°C i 10 timer. Etylacetat og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul amorf substans (482 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 417,0

(Trinn 3) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-karboksylat

[0149] PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (39 mg) ble satt til en blanding av *tert*-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-karboksylat (200 mg) oppnådd i trinn 2 ovenfor, 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen (117 mg), kobber (I) jodid (14 mg) og trietylamin (0,5 ml) i THF (5 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 1,5 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (185 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 451,1

(Trinn 4) Syntese av forbindelse i eksempel 9

[0150] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at *tert*-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-karboksylat oppnådd i trinn 3 ovenfor ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble et råprodukt of 1-(azetidin-3-yl)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd ved å fjerne en Boc-gruppe under sure betingelser. Deretter ble amidering utført for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 10

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-hydroksybut-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 10)

[0151] Et råprodukt (6,0 mg) av 1-(azetidin-3-yl)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd i eksempel 9 som et mellomprodukt, 4-hydroksybut-2-yn syre (3,7 mg) og HATU (11 mg) ble oppløst i DMF (1,0 ml). DIPEA (30 µl) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring natten over.

[0152] Kloroform og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske

laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved preparativ revers-fase HPLC rensing (vann/acetoneitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (1,4 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 11

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-hydroksy-4-metylpen-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 11)

[0153] I henhold til eksempel 10, bortsett fra at 4-hydroksy-4-metylpen-2-ynsyre ble anvendt istedenfor 4-hydroksybut-2-ynsyre, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 12

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamo)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 12)

[0154] I henhold til eksempel 10, bortsett fra at 4-(dimetylamo)but-2-ensyre hydroklorid ble anvendt istedenfor 4-hydroksybut-2-yn syre, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 13

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(syklopropylamo)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 13)

[0155]

(Trinn 1) Syntese av 4-brombut-2-enoylklorid

[0156] Tionylklorid (3,0 ml) ble satt til 4-bromkrotonsyre (329 mg) og blandingen ble omrørt ved 80°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og toluen-azeotrop destillering ble deretter utført for å oppnå tittelforbindelsen som et råprodukt (394 mg).

(Trinn 2) Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on

[0157] Et råprodukt (140 mg) av 1-(azetidin-3-yl)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin oppnådd i eksempel 9 som et mellomprodukt ble suspendert i THF (4,5 ml), DIPEA (178 µl) ble tilsatt dertil og blandingen ble avkjølt til 0°C. En løsning av 4-brombut-2-enoylklorid (66 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor i THF (0,5 ml) ble satt til blandingen dråpevis og omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Etter stans av reaksjonen ved anvendelse av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning, ble det resulterende produkt ekstrahert med etylacetat. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et råprodukt (160 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 497,0, 499,0

(Trinn 3) Syntese av forbindelse i eksempel 13

[0158] Råproduktet (12 mg) av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on oppnådd i trinn 2 ovenfor ble oppløst i DMF (0,5 ml). Cyklopropylamin (5 µl) og DIPEA (10 µl) ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter konsentrering under redusert trykk, ble det resulterende residuet rensset ved preparativ revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (3,4 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 14

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 14)

[0159] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at isopropylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 15

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl(metyl) amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 15)

[0160] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at etylmetylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 16

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(cyklobutylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 16)

[0161] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at cyklobutylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 17

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dietylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 17)

[0162] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at dietylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 18

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(*tert*-butylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 18)

[0163] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at *tert*-butylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 19

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropyl(metyl) amino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 19)

[0164] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at isopropylmetylamin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 20

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 20)

[0165] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at piperidin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 21

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-morfolinobut-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 21)

[0166] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at morfolin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 22

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on

[0167] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at (S)-3-fluorpyrrolidin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 23

Syntese av (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on

[0168] I henhold til eksempel 13 (trinn 3), bortsett fra at (R)-3-fluorpyrrolidin ble anvendt istedenfor cyklopropylamin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 24

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 24)

[0169] I henhold til eksempel 9, bortsett fra at 1,3-dietoksy-5-ethynylbenzen ble anvendt istedenfor 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 25

Syntese av 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 25)

[0170] I henhold til eksempel 12, bortsett fra at 1,3-dietoksy-5-ethynylbenzen ble anvendt istedenfor 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 26

Syntese av 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 26)

[0171]

(Trinn 1) Syntese av tert-butyl 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0172] DIAD (197 µl) ble satt til en suspensjon av 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (148 mg) oppnådd i eksempel 1 (trinn 1), N-Boc-3-hydroksymetylpyrrolidin (154 mg), polymerunderstøttet trifenyfosfin (opp til 3,0 mmol/g, 334 mg) i THF (5,0 ml), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Den uoppløselige substans ble filtrert fra og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (94,5 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 479,1

(Trinn 2) Syntese av forbindelse i eksempel 26

[0173] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at *tert*-butyl 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat oppnådd i trinn 1 ovenfor ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 27

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 27)

[0174] I henhold til eksempel 26, bortsett fra at (R)-1-Boc-3-hydroksypiperidin ble anvendt istedenfor N-Boc-3-hydroksymetylpyrrolidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 28

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 28)

[0175]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4R)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat

[0176] 1-N-Boc-(2S,4R)-4-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-pyrrolidin (500 mg) ble oppløst i DMF (4,0 ml) og imidazol (164 mg) ble satt til oppløsningen. Etter avkjøling til 0°C, ble *tert*-butylklordifenylsilan (616 µl) le satt til blandingen og omrørt i 1 time. Etylacetat og en mettet vandig natriumbikarbonatløsning ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig substans (655 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 456,2

(Trinn 2) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat

[0177] (2S,4R)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (300 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor ble oppløst i kloroform (3,0 ml). Trietylamin (137 µl) og metansulfonylchlorid (56 µl) ble satt til løsningen ved 0°C. Etter omrøring ved romtemperatur i 2,0 timer, ble kloroform og vann tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig forbindelse (389 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 534,1

(Trinn 3) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0178] (2S,4S)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat (389 mg) oppnådd i trinn 2 ovenfor, 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (188 mg) og kaliumkarbonat (363 mg) ble suspendert i DMF (4,0 ml), fulgt av omrøring natten over ved 80°C. Etylacetat og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, oljeaktig substans (191 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 699,1

(Trinn 4) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0179] PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (13 mg) ble satt til en blanding av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat (113 mg) oppnådd i trinn 3 ovenfor, 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen (52 mg), kobber (I) jodid (6 mg) og trietylamin (0,4 ml) i THF (4 ml). Etter nitrogenspyling, ble blandingen omrørt ved 85°C i 3 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel:

heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (100 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 733,3

(Trinn 5) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0180] (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat (25 mg) oppnådd i trinn 4 ovenfor ble oppløst i THF (1,0 ml). Silikagel-understøttet tetrabutylammoniumfluorid (opp til 1,5 mmol/g, 34 mg) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring natten over. Silikagel-understøttet tetrabutylammoniumfluorid (opp til 1,5 mmol/g, 30 mg) ble videre tilsatt dertil og blandingen ble videre omrørt i 2 dager. Etter avfiltrering av reagenset, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (62 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 495,1

(Trinn 6) Syntese av forbindelse i eksempel 28

[0181] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat oppnådd i trinn 5 ovenfor ble anvendt istedenfor tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 29

Syntese av 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 29)

[0182] I henhold til eksempel 26, bortsett fra at 1-Boc-3-hydroksymetylazetidin ble anvendt istedenfor N-Boc-3-hydroksymetylpyrrolidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 30

Syntese av N-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)cyklobutyl)akrylamid (forbindelse i eksempel 30)

[0183] I henhold til eksempel 1, bortsett fra at *tert*-butyl 3-hydroksycyklobutylkarbammat ble anvendt istedenfor N-Boc-3-hydroksypyrrolidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 31

Syntese av 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 31)

[0184] I henhold til eksempel 1, bortsett fra at *tert*-butyl 4-brompiperidin-1-karboksylat ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 32

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-ethynylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 32)

[0185]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-*tert*-butyl 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-ethynylpyrrolidin-1-karboksylat

[0186] 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (14 mg) oppnådd i eksempel 1 (trinn 1), (2S,4R)-*tert*-butyl 2-ethynyl-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (15 mg) syntetisert ved metoden beskrevet i WO2005/007083 og trifenyfosfin (23 mg) ble suspendert i THF (1,0 ml). DIAD (18 µl) ble satt til suspensjonen og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i en løsning av DMSO. Den resulterende løsningen ble rensset ved preparativ revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (5,0 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 489,2

(Trinn 2) Syntese av forbindelse i eksempel 32

[0187] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at (2S,4S)-*tert*-butyl 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-ethynylpyrrolidin-1-karboksylat oppnådd i trinn 1 ovenfor ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-

yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 33

Syntese av 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 33)

[0188] I henhold til eksempel 26, bortsett fra at 1-Boc-4-hydroksymetylpiperidin ble anvendt istedenfor N-Boc-3-hydroksymetylpyrrolidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 34

Syntese av N-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)fenyl)akrylamid (forbindelse i eksempel 34)

[0189] I henhold til eksempel 26, bortsett fra at (3-aminofenyl)metanol ble anvendt istedenfor N-Boc-3-hydroksymetylpyrrolidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 35

Syntese av 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 35)

[0190] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at 1-(azetidin-3-ylmetyl)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (dvs. et mellomprodukt oppnådd i eksempel 29) ble anvendt istedenfor (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 36

Syntese av 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 36)

[0191] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (dvs. mellomproduktet oppnådd i eksempel 31) ble anvendt istedenfor (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 37

Syntese av 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 37)

[0192] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (dvs. mellomproduktet oppnådd i eksempel 33) ble anvendt istedenfor (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 38

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 38)

(Trinn 1) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0193] DIAD (1,41 ml) ble satt til en løsning av 4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1,00 g), (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol (1,01 g) og trifenylfosfin (1,88 g) i tetrahydrofuran (40 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og vasket med etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (1,04 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 448,9

(Trinn 2) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0194] Tetrahydrofuran (2,5 ml) og 28% vandig ammoniakk (2,5 ml) ble satt til (S)-tert-butyl 3-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (400 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i 1,5 timer ved anvendelse av en mikrobølge reaktor. Kloroform og vann ble tilsatt dertil for

å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en hvit, faststoff forbindelse (382 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 430,3

(Trinn 3) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0195] $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$ (122 mg) ble satt til en blanding av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (660 mg) oppnådd i trinn 2 ovenfor, 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen (374 mg), kobber (I) jodid (44 mg) og trietylamin (2,0 ml) i THF (15 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 3,5 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (714 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 464,1

(Trinn 4) Syntese av forbindelse i eksempel 38

[0196] 4N-Saltsyre/1,4-dioksan (2 ml) ble tilsatt (S)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (30 mg) oppnådd i trinn 3 ovenfor og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Etter avdestillering av løsningsmidlet fra den resulterende reaksjonsblanding under redusert trykk, ble toluen-azeotrop destillering deretter utført for å oppnå et råprodukt av (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (30 mg). En porsjon av det resulterende råprodukt (10 mg), 4-(dimetylamino)but-2-ensyre hydroklorid (5,9 mg) og HATU (14 mg) ble oppløst i DMF (1,0 ml). DIPEA (50 μ l) ble tilsatt dertil og omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Kloroform og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved preparativ revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (3,9 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 39

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 39)

[0197] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at (S)-*tert*-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat oppnådd i eksempel 38 (trinn 3) ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble et råprodukt av (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin oppnådd ved å fjerne en Boc-gruppe under sure betingelser. Deretter, ble amidering utført for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 40

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 40)

[0198]**(Trinn 1) Syntese av 4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-ensyre hydroklorid**

[0199] Metyl-4-bromkrotonat (1,79 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (40 ml), pyrrolidin (1,67 ml) ble tilsatt dertil 0°C og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Dietyleter og vann ble satt til reaksjonsblanding for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. 3N saltsyre (40 ml) ble satt til det resulterende produkt og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp ved 100°C i 1 time. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk og deretter ble det resulterende residuet vasket med et blandet løsningsmiddel av 2-isopropanol og etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (939 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 156,0

(Trinn 2) Syntese av forbindelse i eksempel 40

[0200] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), bortsett fra at (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (mellomproduktet oppnådd i eksempel 38 (trinn 4)) og 4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-ensyre

hydroklorid oppnådd i trinn 1 ovenfor ble anvendt, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 41

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 41)

(Trinn 1) Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on

[0201] Råproduktet (100 mg) av (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (dvs. mellomproduktet oppnådd i eksempel 38 (trinn 4)) ble suspendert i kloroform (3,0 ml). DIPEA (117 µl) ble satt til suspensjonen og blandingen ble avkjølt til 0°C. En løsning av 4-brombut-2-enoylchlorid (46 mg) oppnådd i eksempel 16 (trinn 1) i kloroform (0,3 ml) ble tilsatt dertil dråpevis og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Etter stans av reaksjonen ved anvendelse av en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, ble det resulterende produkt ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et råprodukt (140 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 509,9, 511,9

(Trinn 2) Syntese av forbindelse i eksempel 41

[0202] Råproduktet (12 mg) av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on oppnådd i trinn 1 ovenfor ble oppløst i DMF (0,5 ml). N-metylpiperazin (4 mg) og DIPEA (10 µl) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring ved romtemperatur natten over. Etter konsentrering under redusert trykk, ble det resulterende residuet rensed ved preparativ revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (3,0 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 42

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 42)

[0203] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at 4-hydroksypiperidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 43

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-fluorpiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 43)

[0204] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at 4-fluorpiperidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 44

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 44)

[0205] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at 3,3-difluorpyrrolidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 45

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 45)

[0206] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at 4,4-difluorpiperidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 46

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 46)

[0207] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), bortsett fra at (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (dvs. mellomproduktet oppnådd i eksempel 38 (trinn 4)) og 2-butynsyre ble anvendt, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 47

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-hydroksy-4-metylpent-2-yn-1-on (forbindelse i eksempel 47)

[0208] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), bortsett fra at (S)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-(pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (dvs. mellomproduktet oppnådd i eksempel 38 (trinn 4)) og 4-hydroksy-4-metylpent-2-ynsyre ble anvendt, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 48

Syntese av 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-((R)-3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 48)

[0209] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at (R)-3-fluorpyrrolidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 49

Syntese av 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-((S)-3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 49)

[0210] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at (S)-3-fluorpyrrolidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 50

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 50)

[0211] I henhold til eksempel 41 (trinn 2), bortsett fra at piperidin ble anvendt istedenfor N-metylpiperazin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 51

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (forbindelse i eksempel 51)

[0212]

(Trinn 1) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylat

[0213] DIAD (1,41 ml) ble satt til en løsning av 4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1,00 g), N-Boc-3-hydroksyazetidin (930 mg) og trifenylfosfin (1,85 g) i tetrahydrofuran (40 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Etter konsentrering, ble reaksjonsblandingen vasket med etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (1,07 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 435,0

(Trinn 2) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylat

[0214] Tetrahydrofuran (2,5 ml) og 28% vandig ammoniakk (2,5 ml) ble satt til *tert*-butyl-3-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylatet (350 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i 1,5 timer ved anvendelse av en mikrobølgeraktor. Kloroform og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (340 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 416,0

(Trinn 3) Syntese av *tert*-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylat

[0215] $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (122 mg) ble satt til en blanding av *tert*-butyl 3-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylat (639 mg) oppnådd i

trinn 2 ovenfor, 1-etynyl-3,5-dimetoksybenzen (374 mg), kobber (I) jodid (44 mg) og trietylamin (2,0 ml) i THF (15 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 3,5 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (704 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 450,1

(Trinn 4) Syntese av forbindelse i eksempel 51

[0216] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at *tert*-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylat oppnådd i trinn 3 ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble et råprodukt av 7-(azetidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin oppnådd ved å fjerne en Boc-gruppe under sure betingelser. Deretter, ble amidering utført for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 52

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (Eksempel-forbindelse 52)

[0217] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), bortsett fra at *tert*-butyl 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-karboksylatet oppnådd i eksempel 51 (trinn 3) ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 53

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempel-forbindelse 53)

[0218] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), ble 7-(azetidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i eksempel 51 (trinn 4) som et mellomprodukt og 4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-ennoinsyrehydroklorid oppnådd i eksempel 40 (trinn 1) anvendt for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 54

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 54)

[0219] I henhold til eksempel 4 (trinn 1), ble 7-(azetidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd som et mellomprodukt i eksempel 51 (trinn 4) og 2-butyensyre anvendt for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 55

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 55)

[0220]

(Trinn 1) Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on

[0221] Et råprodukt av 7-(azetidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (160 mg) oppnådd i eksempel 52 (trinn 4) som et mellomprodukt ble suspendert i THF (3,0 ml). DIPEA (202 µl) ble tilsatt dertil og blandingen ble avkjølt til 0°C. En løsning av 4-brombut-2-enoylchlorid (75 mg) oppnådd i eksempel 16 (trinn 1) i THF (0,5 ml) ble satt til blandingen dråpevis og omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Etter stans av reaksjonen ved anvendelse av en mettet natriumbikarbonatløsning, ble det resulterende produkt ekstrahert med etylacetat. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et råprodukt (204 mg). Fysiske egenskaper: m/z[M+H]⁺ 496,0, 498,0

(Trinn 2) Syntese av eksempelforbindelse 55

[0222] Råproduktet av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-brombut-2-en-1-on (10 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor ble suspendert i THF (0,5 ml). Azetidin (7 µl) ble tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Etter konsentrering under redusert trykk, ble det resulterende residuet renset ved revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (1,6 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 56

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 56)

[0223] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at etylmetylamin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 57

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 57)

[0224] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at isopropylamin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 58

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 58)

[0225] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at isopropylmetylamin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 59

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(diethylamino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 59)

[0226] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at dietylamin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 60

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-((2-metoksyetyl)(metyl)amino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 60)

[0227] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at 2-metoksy-N-metyletanamin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 61

Syntese av 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 61)

[0228] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at 4-hydroksypiperidin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 62

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 62)

[0229] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at (S)-3-hydroksypyrrolidin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 63

Syntese av (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 63)

[0230] I henhold til eksempel 55 (trinn 2), bortsett fra at (R)-3-hydroksypyrrolidin ble anvendt istedenfor azetidin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 64

Syntese av 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 64)

[0231] I henhold til eksempel 39, bortsett fra at N-Boc-4-piperidinol ble anvendt istedenfor (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 65

Syntese av 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 65)

[0232] I henhold til eksempel 38, bortsett fra at N-Boc-4-piperidinol ble anvendt istedenfor (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 66

Syntese av (2S,4S)-metyl 1-akryloyl-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksyilat (Eksempelforbindelse 66)

[0233]

(Trinn 1) Syntese av 4-klor-5-jod-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0234] 4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (7,01 g) syntetisert ved metoden beskrevet i WO2005/042556 ble oppløst i vannfri THF (125 ml). Etter avkjøling til 0°C, ble 60% natriumhydrid (4,02 g) satt til resultatet og den resulterende blandingen ble omrørt i 20 minutter. Deretter ble SEMC1 (13,3 ml) tilsatt dertil og blandingen ble

omrørt ved romtemperatur natten over. Etter avkjøling til 0°C igjen, ble vann satt til blandingen og reaksjonen ble stanset. Det resulterende produkt ble ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med en mettet natriumkloridløsning. Etter tørking resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (7,28 g). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 410,0

(Trinn 2) Syntese av 5-jod-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0235] 4-klor-5-jod-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinet (200 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor ble oppløst i THF (2,0 ml). 28% vandig ammoniakk (2 ml) ble tilsatt dertil og reaksjonsblanding ble deretter omrørt ved 105°C i 1,5 timer ved anvendelse av en mikrobølgereaktor. Det resulterende produkt ble ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med en mettet natriumkloridløsning. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (192 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 391,0

(Trinn 3) Syntese av 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0236] I henhold til eksempel 1 (trinn 1), bortsett fra at 5-jod-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn 2 ovenfor ble anvendt istedenfor 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som et fargeløst, fast stoff. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 425,4

(Trinn 4) Syntese av 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0237] En løsning av 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (4,27 g) oppnådd i trinn 3 i metylenklorid (20 ml) ble avkjølt til 0°C og TFA 10 ml ble tilsatt dertil. Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. THF (50 ml) ble satt til residuet og blandingen ble avkjølt til 0°C. 4N vandig natriumhydroksid (12,5 ml) ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Resultatet ble ekstrahert med etylacetat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert

under redusert trykk og kloroform ble satt til det resulterende residuet. Blandingen ble underkastet filtrering for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (2,60 g).

Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 295,3

(Trinn 5) Syntese av (2S,4R)-4-(metylsulfonyloksy)-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre 1-tert-butylester-2-metylester

[0238] I henhold til eksempel 1 (trinn 2), bortsett fra at (2S,4R)-4-hydroksy-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre 1-tert-butylester-2-metylester ble anvendt istedenfor N-Boc-3-pyrrolidinol, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans.

(Trinn 6) Syntese av (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat

[0239] I henhold til eksempel 1 (trinn 3), bortsett fra at 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn 4, (2S,4R)-4-(metylsulfonyloksy)-pyrrolidin-1,2-dikarboksylysyre 1-tert-butylester-2-metylesteren oppnådd i trinn 5, natriumhydrid og NMP ble individuelt anvendt istedenfor 3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, tert-butyl 3-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat, kaliumkarbonat og DMF, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 522,4

(Trinn 7) Syntese av (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat

[0240] En løsning av (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat (24 mg) oppnådd i trinn 6 ovenfor i metylenklorid (2,0 ml) og TFA (2,0 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og det resulterende residuet ble rensert ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/metanol). Tittelforbindelsen ble således oppnådd som en lysegul, amorf substans (11,9 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 422,1

(Trinn 8) Syntese av eksempelforbindelse 66

[0241] Metylenklorid (2,0 ml) og trietylamin (16 μ l) ble satt til (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-

karboksylatet (12 mg) oppnådd i trinn 7 ovenfor. Etter avkjøling til 0°C, ble kloroform (100 µl) hvor akryloylchlorid (5 µl) var oppløst, satt til den resulterende blandingen og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etter stans av reaksjonen ved anvendelse av en mettet natriumbikarbonatløsning, ble det resulterende produkt ekstrahert med etylacetat. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: etylacetat/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (4,2 mg). Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 67

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 67)

[0242]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0243] En løsning av trifenyfosfin (443 mg) i THF (25 ml) ble avkjølt til 0°C og DIAD (340 µl) ble tilsatt dertil dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. 4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (363 mg) og (2S,4R)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylatet (651,6 mg) oppnådd i eksempel 28 (trinn 1) ble tilsatt dertil og omrørt ved romtemperatur natten over. Etylacetat og vann ble satt for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (400 mg). $m/z[M+H]^+$ 718,5

(Trinn 2) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0244] THF (10 ml) og en 8N ammoniakk-metanolløsning (5 ml) ble satt til (2S,4S)-tert-butyl 2-((tert-butyldifenylsilyloksy)metyl)-4-(4-klor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (400 mg) oppnådd i trinn 1. Blandingen ble omrørt ved 120°C i 2 timer under mikrobølgebestråling og løsningsmidlet ble

avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/etanol) for å oppnå tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (293 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 698,5

(Trinn 3) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butylidifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0245] Boc₂O (188 mg) og DMAP (7 mg) ble satt til en løsning av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butylidifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat (200 mg) oppnådd i trinn 2 i THF (5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (238 mg). $m/z[M+H]^+$ 898,5

(Trinn 4) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0246] Silikagel som bærer tetrabutylammoniumfluorid (700 mg) (opptil 1,5 mmol/g) ble satt til en løsning av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butylidifenylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat (237,5 mg) oppnådd i trinn 3 i THF (5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Silikagel ble separert ved filtrering og løsningsmidlet av filtratet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (185 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 660,2

(Trinn 5) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-formylpyrrolidin-1-karboksylat

[0247] Dess-Martin periodinan (51 mg) ble satt til en løsning av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-

(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (66 mg) oppnådd i trinn 4 i metylenklorid (2 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Dess-Martin periodinan (100 mg) ble videre satt til blandingen og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Dess-Martin periodinan (70 mg) ble i tillegg tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Vann ble satt til reaksjonsblanding for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble vasket med en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og en 10% vandig natriumtiosulfatløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (68 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 658,1

(Trinn 6) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0248] En 1M dimetylammin THF løsning (0,3 ml) og eddiksyre (0,2 ml) ble satt til en løsning av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-formylpyrrolidin-1-karboksylat (68 mg) oppnådd i trinn 5 i metylenklorid (2 ml) og den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C. Natrium-triacetoksyborhydrid (127 mg) ble satt til reaksjonsblanding og omrørt ved 0°C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble nøytralisert ved anvendelse av en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (31,9 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 687,2

(Trinn 7) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0249] I henhold til eksempel 1 (trinn 1), bortsett fra at (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-(bis(tert-butoksykarbonyl)amino)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn 6 ble anvendt istedenfor 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 721,5

(Trinn 8) Syntese av 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0250] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (2S,4S)-*tert*-butyl 4-(4-(bis(*tert*-butoksykarbonyl)amino)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn 7 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 421,1

(Trinn 9) Syntese av eksempelforbindelse 67

[0251] I henhold til eksempel 66 (trinn 8), bortsett fra at 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-((dimetylamino)metyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn 8 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 68

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 68)

[0252]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(*tert*-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre

[0253] (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylatet (393,8 mg) oppnådd i eksempel 66 (trinn 6) ble oppløst i metanol (6 ml). Etter avkjøling til 0°C, ble 4N vandig natriumhydroksid (3 ml) tilsatt dertil. Reaksjonssuspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. 5N saltsyre ble satt til reaksjonsblandingen til en pH på 5 og etylacetat og vann ble satt for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (280 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 508,3.

(Trinn 2) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydrazin-karbonyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0254] DIPEA (73 µl) og hydrazin monohydrat (46 µl) ble satt til en løsning av (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (106 mg) oppnådd i trinn 1 ovenfor og TBTU (100 mg) i DMF (2 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget og det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (93,6 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 522,4.

(Trinn 3) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0255] Toluen (3 ml) og trimetylortoformiat (79 µl) ble satt til (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydrazin karbonyl)pyrrolidin-1-karboksylatet (93,6 mg) oppnådd i trinn 2 og den resulterende blandingen ble omrørt ved 110°C natten over. Eddiksyre (400 µl) ble satt til reaksjonsblandingen og omrørt ved 110°C i 6 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (50 mg). Fysiske egenskaper: $m/z [M+H]^+$ 532,2.

(Trinn 4) Syntese av 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0256] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (50 mg) oppnådd i trinn 3 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans (30,3 mg). $m/z[M + H]^+$ 432,0.

(Trinn 5) Syntese av eksempelforbindelse 68

[0257] I henhold til eksempel 66 (trinn 8), bortsett fra at 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin oppnådd i trinn 4 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 69

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 69)

[0258]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0259] I henhold til eksempel 68 (trinn 3), bortsett fra at trietylortoacetat ble anvendt istedenfor trimetylortoformiat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 546,5.

(Trinn 2) Syntese av 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0260] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn 1 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 466,0.

(Trinn 3) Syntese av eksempelforbindelse 69

[0261] I henhold til eksempel 66 (trinn 8), bortsett fra at 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn 2 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 70

Syntese av 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-((dimetylamino)metyl)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Eksempelforbindelse 70)

[0262]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)acetyl)hydrazin karbonyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0263] I henhold til eksempel 68 (trinn 2), bortsett fra at 2-(dimetylamino)acetohydrazid ble anvendt istedenfor hydrazinmonohydrat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 607,3

(Trinn 2) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-((dimetylamino)metyl)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0264] DIPEA (105 μ l) og tosylklorid (56 mg) ble satt til en løsning av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)acetyl)hydrazin karbonyl)pyrrolidin-1-karboksylat (100 mg) oppnådd i trinn 1 i acetonitril (3 ml) og blandingen ble omrørt ved 40°C i 1 time. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (40,5 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 589,2.

Syntese av (trinn 3) 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-(5-((dimetylamino)metyl)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[0265] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(5-((dimetylamino)metyl)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn (2) ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat,

ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 489,2.

(Trinn 4) Syntese av eksempelforbindelse 70

[0266] I henhold til eksempel 66 (trinn 8), bortsett fra at 5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7-((3S,5S)-5-(5-((dimetylamino)metyl)-1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn 3 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 71

Syntese av (2S,4S)-1-akryloyl-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamid (Eksempelforbindelse 71)

[0267]

(Trinn 1) Syntese av (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)karbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0268] En løsning av (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (25,4 mg) oppnådd i eksempel 68 (trinn 1), TBTU (17,7 mg), N,N,N'-trimetyletan-1,2-diamin (13 µl) og DIPEA (26 µl) i acetonitril (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etylacetat og vann ble satt for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: kloroform/metanol) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (3 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 592,4.

(Trinn 2) Syntese av (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamid

[0269] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (2S,4S)-tert-butyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((2-

(dimetylamino)etyl)(metyl)karbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn 1 ovenfor ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 492,4.

(Trinn 3) Syntese av eksempelforbindelse 71

[0270] I henhold til eksempel 66 (trinn 8), bortsett fra at (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamidet oppnådd i trinn 2 ble anvendt istedenfor (2S,4S)-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 72

Syntese av 1-(4-((4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)metyl)piperidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on
(Eksempelforbindelse 72)

[0271] I henhold til eksempel 38, bortsett fra at N-Boc-4-hydroksymetylpiperidin ble anvendt istedenfor (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Eksempel 73

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on
(Eksempelforbindelse 73)

[0272]

(Trinn 1) Syntese av 4-klor-3-jod-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

[0273] 4-klor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin (247 mg) syntetisert ved metoden beskrevet i WO2007/095223 ble oppløst i DMF (7,0 ml). Etter avkjøling til 0°C, ble N-jodsuccinimid (382 mg) tilsatt dertil. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter ble kloroform og vann tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Etter det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi

(utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som et mørke-brunt fast stoff (455 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 279,1.

(Trinn 2) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-klor-3-jod-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0274] 4-klor-3-jod-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinet (225 mg) oppnådd i trinn 1 ble oppløst i DMF (3,0 ml). Etter avkjøling til 0°C, ble 60% natriumhydrid (64,5 mg) tilsatt dertil. (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-karboksylatet (322 mg) oppnådd i eksempel 2 (trinn 1) ble satt til reaksjonsblandingen ved anvendelse av DMF (2,0 ml) og blandingen ble omrørt natten over. 60% natriumhydrid (64,5 mg) ble i tillegg tilsatt og blandingen ble omrørt ved 85°C natten over. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som et råprodukt (192 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 448,3.

(Trinn 3) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-klor-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0275] $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (33 mg) ble satt til en blanding av råproduktet av (S)-tert-butyl 3-(4-klor-3-jod-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (180 mg) oppnådd i trinn 2, 1-etynyl 3,5-dimetoksybenzen (97 mg), kobber (I) jodid (15 mg) og trietylamin (1,0 ml) i THF (4,0 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 50°C i 30 minutter. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter vasking med en mettet natriumkloridløsning, ble det organiske laget tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (133 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 482,4.

(Trinn 4) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0276] Under en nitrogenatmosfære, ble (S)-tert-butyl 3-(4-klor-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (120 mg) oppnådd i trinn 3, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalen (BINAP) (26 mg),

natrium-*tert*-butoksid (72 mg), benzofenonimin (92 mg) og tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium (36 mg) suspendert i toluen (10 ml) og resultatet ble omrørt ved 115°C i 90 minutter. Etter fortynning med etylacetat, ble celite-filtrering utført. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Hydroksyaminhydroklorid (366 mg), natriumbikarbonat (442 mg), metanol (16 ml) og vann (4 ml) ble satt til det resulterende residuet og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Deretter, ble etylacetat og en mettet natriumkloridløsning tilsatt for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (35 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 463,4.

(Trinn 5) Syntese av eksempelforbindelse 73

[0277] I henhold til eksempel 1 (trinn 4), bortsett fra at (*S*)-*tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn (3) ble anvendt istedenfor *tert*-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt, fast stoff. Tabell 1 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 1

Syntese av (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Referanse-eksempelforbindelse 1)

[0278] Forbindelsen ble syntetisert i henhold til metoden beskrevet i WO2008/121742. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 2

Syntese av 3-cyklobutyl-1-(fenyletynyl)imidazo [1,5-*a*]pyrazin-8-amin (Referanseeksempelforbindelse 2)

[0279] Forbindelsen ble syntetisert i henhold til metoden beskrevet i WO2007/087395. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 3

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (Referanseeksempelforbindelse 3)

[0280] I henhold til eksempel 1, ble (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin og propionylklorid anvendt for å oppnå tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 4

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-diisopropylfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (Referanseeksempelforbindelse 4)

(Trinn 1) Syntese av 1-etynyl-3,5-diisopropylbenzen

[0281] PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (163 mg) ble satt til en blanding av trimetylsilylacetylen (589 mg), 1-brom-3,5-diisopropylbenzen (480 mg), kobber (I) jodid (76 mg) og trietylamin (0,11 ml) i THF (4 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 4 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. En 2% kaliumhydroksid-metanolløsning (10 ml) ble satt til det resulterende residuet og resultatet ble omrørt ved romtemperatur natten over. Kloroform og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Den resulterende residuet ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan) for å oppnå tittelforbindelsen som en gult, oljeaktig substans (181 mg).

(Trinn 2) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0282] En suspensjon av 3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (446 mg), (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat (450 mg), kaliumkarbonat (692 mg) i DMF (5,0 ml) ble omrørt ved 85°C i 6 timer. Etylacetat og vann ble tilsatt dertil for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Det resulterende

residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en lysegul, amorf substans (354 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 431,1.

(Trinn 3) Syntese av (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-diisopropylfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0283] $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (8,2 mg) ble satt til en blanding av 1-etynyl-3,5-diisopropylbenzen (56 mg) oppnådd i trinn 1, (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (43 mg) oppnådd i trinn 2, kobber (I) jodid (3,8 mg) og trietylamin (0,2 ml) i THF (2,0 ml). Etter nitrogen-spyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 1,5 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å separere det organiske laget. Det organiske laget ble vasket med en mettet natriumkloridløsning. Etter tørking av resultatet over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved basisk silikagelkolonnekromatografi (utviklingsløsningsmiddel: heksan/etylacetat) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (42 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 489,2.

(Trinn 4) Syntese av (S)-3-((3,5-diisopropylfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

[0284] I henhold til eksempel 66 (trinn 7), bortsett fra at (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((3,5-diisopropylfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet oppnådd i trinn (3) ble anvendt istedenfor (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1,2-dikarboksylat, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans.

(Trinn 5) Syntese av Referanseeksempelforbindelse 4

[0285] I henhold til eksempel 4, bortsett fra at (S)-3-((3,5-diisopropylfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-aminet oppnådd i trinn (4) ble anvendt istedenfor (S)-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul, amorf substans. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 5

Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-((3-metoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on
(Referanseeksempelforbindelse 5)

[0286]

(Trinn 1) Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on

[0287] 4N-saltsyre/1,4-dioksan (4 ml) ble satt til (S)-*tert*-butyl 3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-karboksylatet (488 mg) oppnådd i referanseeksempel 4 (trinn 2) og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. En løsning av 4-(dimetylamino)but-2-enoinsyrehydroklorid (281 mg) og HATU (647 mg) i DMF (5,0 ml) ble satt til det resulterende residuet. Videre ble DIPEA (0,78 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt natten over. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk og kloroform (50 ml) og etanol (50 ml) ble satt til det resulterende residuet. Den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble vasket med etylacetat (5,0 ml) og tørket for å oppnå råproduktet av tittelforbindelsen (458 mg). Fysiske egenskaper: $m/z[M+H]^+$ 442,0.

(Trinn 2) Syntese av Referanseeksempelforbindelse 5

[0288] $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (1,3 mg) ble satt til en blanding av (S)-1-(3-(4-amino-3-jod-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (8,0 mg) oppnådd i trinn 1, 1-etynyl-3-metoksybenzen (4,0 mg), kobber (I) jodid (0,6 mg) og trietylamin (8,6 μ l) i THF (1,0 ml). Etter nitrogenspyling, ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C natten over. Reaksjonsblanding ble fortynnet med etylacetat og metanol. Den resulterende fortynnede løsning ble behandlet med basisk silikagel og deretter konsentrert. Det resulterende residuet ble rensert ved revers-fase HPLC rensing (vann/acetonitril (0,1% maursyre)) for å oppnå tittelforbindelsen som en fargeløs, amorf substans (1,4 mg). Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

Referanseeksempel 6

Syntese av (S)-N-(3-((4-amino-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)etynyl)fenyl)acetamid (Referanseeksempelforbindelse 6)

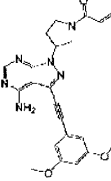
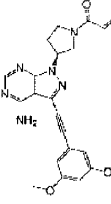
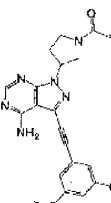
[0289] I henhold til referanseeksempel 5, bortsett fra at N-(3-ethynylfenyl)acetamid ble anvendt istedenfor 1-etynyl-3-metoksybenzen, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

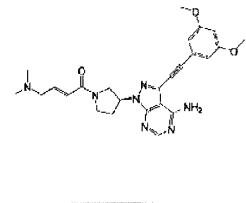
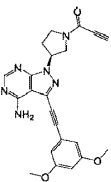
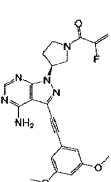
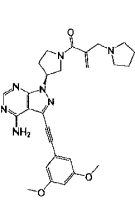
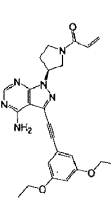
Referanseeksempel 7

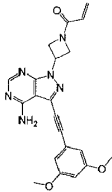
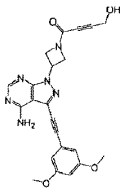
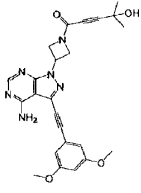
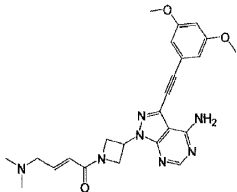
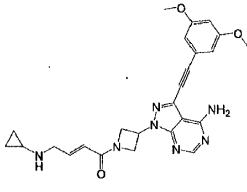
Syntese av (S)-1-(3-(4-amino-3-(pyridin-3-ylethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on (Referanseeksempelforbindelse 7)

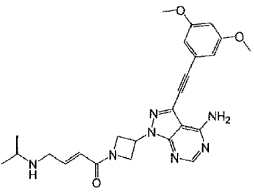
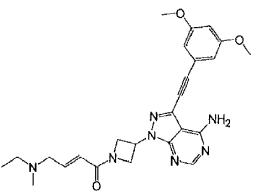
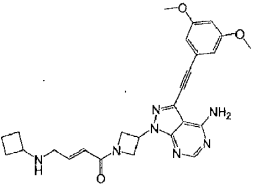
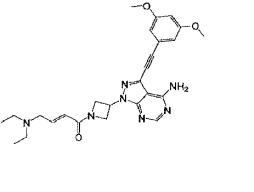
[0290] I henhold til referanseeksempel 5, ble 3-etynyl pyridin anvendt istedenfor 1-etynyl-3-metoksybenzen, og tittelforbindelsen ble oppnådd som en fargeløs, amorf substans. Tabell 2 viser de fysiske egenskapene derav.

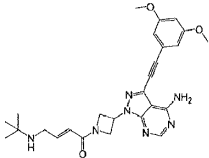
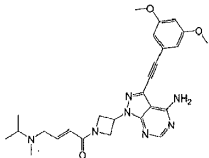
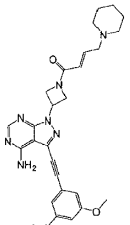
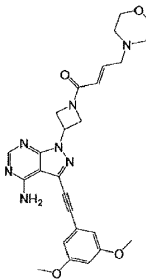
Tabell 1

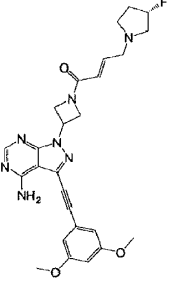
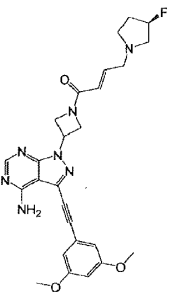
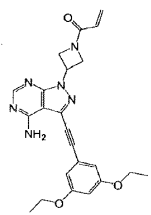
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
1		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77(6H,s), 5,40-5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,64(1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3Hz), 8,26 (1H, s), m/z [M+H]⁺ 419,0
2		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77(6H,s), 5,40 5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10 6,20 (1H, m), 6,50-6,70 1H, m), 6,64(1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 419,0
3		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,81 (1,5H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 1,85 (1,5H, dd, J = 6,8, 1, 6 Hz), 2,29-2,50 (2H, m), 3,56-3,92 (3,5H, m), 3,77 (6H, s), 4,02-4,14(0,5H, m), 5,42-5,53 (1H, m), 6,26 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,34 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,60 (1H, t, J - 2,4 Hz), 6,64-6,71 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (0,5H, 8), 8,27 (0,5H, 8). m/z [M+H]⁺ 433,1

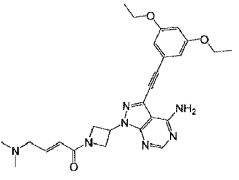
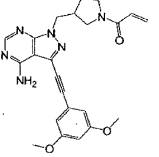
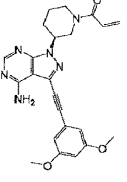
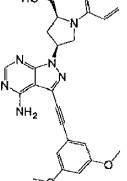
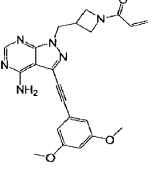
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
4		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,06 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,20-2,45 (2H, m), 2,95 (1H, d, J - 5,9 Hz), 2,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,30-4,10 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 6,29 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,38 (0,5H, d, J - 15,0 Hz) 6,53-6,65 (3H, m), 6,84 (2H, s), 8,12 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 476,1
5		m/z[M+H]⁺ 417,0
6		1H-NMR (CDCl₃) δ: 2,37-2,68(2H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 3,82(6H, s), 4,07-4,21(2H, m), 5,11-5,19(1H, m), 5,50-5,56(1H, m), 5,58(1H, t, J=46,8, 2,0Hz), 5,85(2H,s), 6,54(1H, t, J=2,0Hz), 6,74(2H, d, J=2,4Hz), 8,37(1H, s) m/z[M+H]⁺ 437,2
7		1H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70-1,80(4H, m), 2,42-2,66(6H, m), 3,20-3,32(1H, m), 3,40-3,46(1H, m), 3,76-3,82(2H, m), 3,82(6H, s), 3,91-4,15(3H, m), 5,32-5,56(3H, m), 5,91(2H,s), 6,54(1H, t, J=2,0Hz) 6,73(2H, d, J=2,4Hz), 8,36(1H,s) m/z[M+H]⁺ 502,2
8		1H-NMR (CDCl₃) δ: 1,42 (6H, t, J = 6,8 Hz), 2,39-2,72 (2H, m), 3,71-3,84 (1H, m), 3,96-4,12 (3H, m), 4,03 (4H, q, J = 6,8 Hz), 5,48-5,76 (2H, m), 5,84 (2H, brs), 6,38-6,56 (3H, m), 6,70-6,73 (2H, m), 8,36-8,38 (1H, m). m/z[M+H]⁺ 447,2

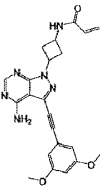
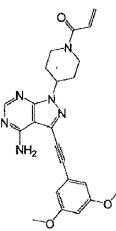
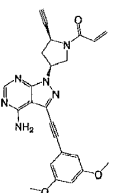
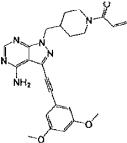
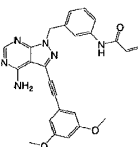
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
9		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,78 (6H, s), 4,20-4,35 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,70-5,80 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6,61 (1H, t, J=2,4Hz), 6,94 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 405, 1
10		¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3,73 (6H, s), 4,12-4,28 (3H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,55(1H, brs), 5,67 (1H, brs), 6,56 (1H, s), 6, 87 (2H, s), 8, 40 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 433,3
11		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,32 (6H, s), 3,70 (6H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,33-4,44 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,61-5,70 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 461,4
12		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2, 08 (6H, s), 2,97 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,72 (6H, d, J = 3,7 Hz), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,48 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,60-5,70 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6, 55-6, 61 (2H, m) 6,88 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 462,1
13		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,00-0,03 (2H, m), 0,12-0,18 (2H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 3,59 (6H, s), 4,04-4,09 (1H, m), 4,22 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,48-5,54 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,54 (1H, dt, J = 15,4, 5,5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, s).

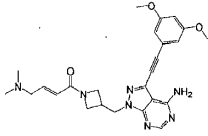
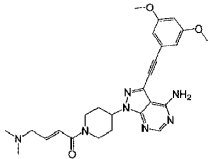
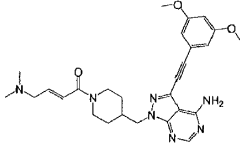
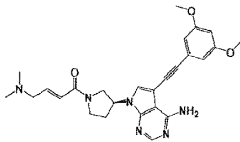
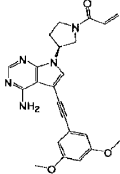
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
		m/z [M+H] ⁺ 474,2
14		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,70-2,76 (1H, m), 3,79 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,54-4,58 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,68-6,80 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,33 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 476,2
15		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,11 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,79 (6H, s), 4,23 - 4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,50-4,58 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,70 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,28 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 476,2
16		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,70 (4H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,79 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,42 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,53-4,58 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,67-6,74 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 488,1
17		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,96 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,42-2,49 (4H, m), 3,19 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,79 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,52-4,57 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,69-5,74 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 490,2

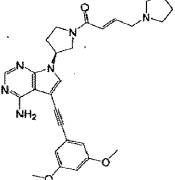
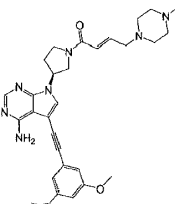
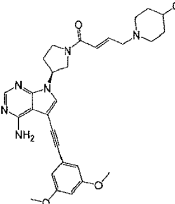
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
18		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,07 (9H, s), 3,78 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,2 Hz), 5,68-5,75 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,70-6,77 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 490,2
19		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,73-2,80 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,78 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 4,70-4,74 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,69-5,73 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,67 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 490,2
20		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,36-1,50 (6H, m), 2,32 (4H, brs), 3,05 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,78 (6H, s), 4,24-4,30 (1H, m), 4,42 (1H, t, J=9,5 Hz), 4,53-4,57 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,68-5,74(1H, m), 6,16 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,68 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,29 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 502,2
21		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,31-2,39 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,50-3,60 (4H, m), 3,78 (6H, s), 4,23-4,31 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,45-4,58 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,67-5,75 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,61-6,70 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8, 26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 504,1

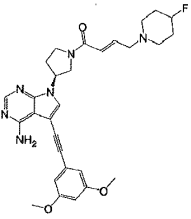
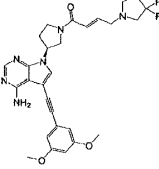
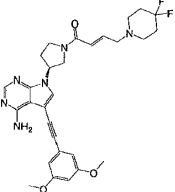
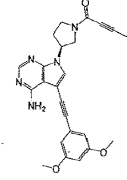
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
22		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,75-1,95 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,32-2,83 (4H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,09-5,13 (0,5H, m), 5,22-5,27 (0,5H, m), 5,69-5,73 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 506,1
23		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,75-1,95 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,32-2,83 (4H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,09-5,13 (0,5H, m), 5,22-5,27 (0,5H, m), 5,69-5,73 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 506,1
24		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,31 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,5, 5,4 Hz), 4,41-4,48 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,71-4,78 (1H, m), 5,68-5,76 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 433,2

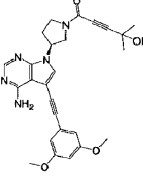
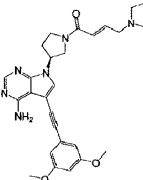
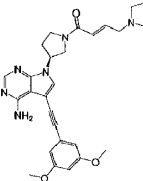
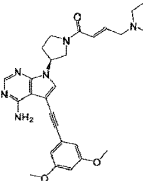
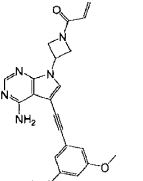
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
25		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,31 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,14 (6H, s), 3,00-3,05 (2H, m), 4,04 (4H, q, J = 7,1 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 10,4, 5,0 Hz), 4,39-4,46 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,68-4,76 (1H, m), 5,66-5,75 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,54-6,69 (2H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 8, 25 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 490,2
26		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,57-1,92 (2H, m), 2,64-2,85 (1H, m), 3,10-3,65 (4H, m), 3,72 (6H, s), 4,28-4,35 (2H, m), 5,53-5,59 (1H, m), 5,95-6,06 (1H, m), 6,38-6,55 (2H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 8,16-8,19 (1H, m). m/z [M+H]⁺ 433,1
27		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,55-2,32 (4H, m), 2,87-4,71 (5H, m), 3,78 (6H, m), 5,50-5,75 (1H, m), 6,05-6,20 (1H, m), 6,61 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,65-6,91 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,27 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 433,1
28		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,48-2,50 (2H, m), 3,27-4,35 (11H, m), 4,89 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,02 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,66-5,71 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,60 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 449,1
29		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,20-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,14-4,38 (3H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,85-6,05 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,33 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,54 (1H, s), 6,74 (2H, dd, J = 3,3, 2,6 Hz), 8,35 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 419,1

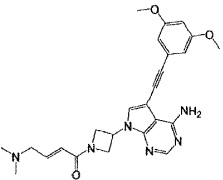
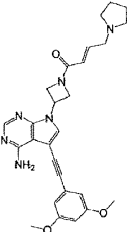
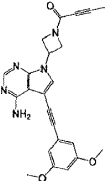
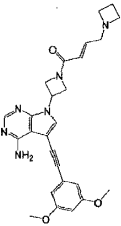
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
30		m/z [M+H] ⁺ 419,2
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2,08-2,10(2H, m), 2,20-2,30(4H, m), 2,81-2,98(1H, m), 3,22-3,40(1H, m), 3,82(6H, s), 4,15-4,25(1H, m), 4,80-4,88(1H, m) 4,96-5,04(1H, m), 5,72 (1H, dd, J=10,8, 2,0Hz), 6,30(1H, dd, J=16,8, 2,0Hz), 6,54(1H, t, J=2,0Hz) 6,61 (1H, dd, J=17,2, 10,8Hz), 6,73 (2H, d, J=2,4Hz), 8,42 (1H, s)
		m/z [M+H] ⁺ 433, 2
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2,34-2,42 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,82 (6H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 4,20-4,50 (1H, m), 4,70-4,95 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 5,75-5,80 (1H, m), 5,98 (2H, brs), 6,40-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 8,38 (1H, m).
		m/z[M+H] ⁺ 443,1
33		m/z[M+H] ⁺ 447,2
34		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3,77 (6H, s), 5,50 (2H, s), 5,72 (1H, dd, J = 10,2, 2,1 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6, 59 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, 1 = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 8,28 (1H, s), 10,12 (1H, s).
		m/z [M+H] ⁺ 455,2

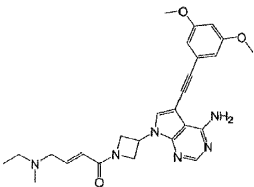
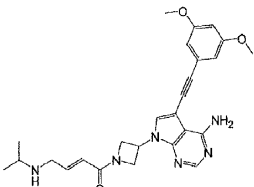
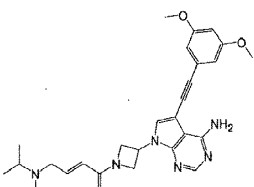
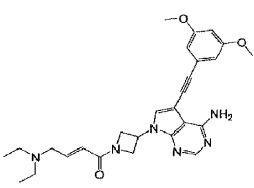
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
35		$m/z[M+H]^+$ 476,2
36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,29 (8H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,19-3,40 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,12-4,32 (1H, m), 4,74-4,90 (1H, m), 4,94-4,96 (1H, m), 5,74-5,85 (2H, m), 6,43-6,55 (2H, m), 6,73 (2H, s), 6,80-6,80 (1H, m), 8,37 (1H, s). $m/z [M+H]^+$ 490,2
37		$m/z [M+H]^+$ 504,2
38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,13 (3H, s), 2,17 (3H, S) 2,29-2,49 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,40-4,10 (4H, m), 3,76 (6H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,36 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,43 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,16 (1H, t, J = 2,2 Hz). $m/z[Mm]^+$ 475,1
39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,30-2,50 (2H, m), 3, 40-4,15 (4H, m), 3,77 (6H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 5,60-5,80 (1H, m), 6,10-6,21 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,54-6,74 (1H, m), 6,74 (2H, s), 7,72 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,18 (1H, s). $m/z [M+H]^+$ 418,0

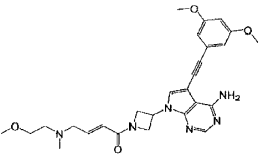
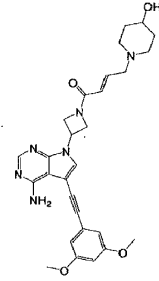
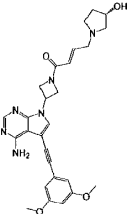
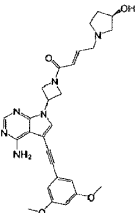
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
40		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,62-1,72 (4H, m), 2,28-2,51 (6H, m), 3,17 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,52-3,90 (9,5H, m), 4,02-4,12 (0,5H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,30-6,45 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60-6,80 (3H, m), 7,71 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H]⁺ 501,1
41		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2, 15 (1,5H, s), 2,17 (1,5H, s), 2,18-2,42 (10H, m), 3,05 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,47-3,94 (9,5H, m), 4,02-4,10 (0,5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,32-6,45 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,57-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7, 70 (0,5H, s), 7, 75 (0,5H, s), 8,14-8,17 (1H, m). m/z [M+H]⁺ 530,2
42		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,32-1,42 (2H, m), 1,60 1,75 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,29-2,52 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,08 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,35-3,94 (10,5H, m), 4,05-4,10 (0,5H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,34 (0,5H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (0,5H, d, J = 15,4 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,68 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 8,15-8,17 (1H, m). m/z [M+H]⁺ 531,1

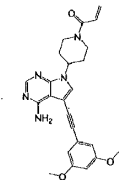
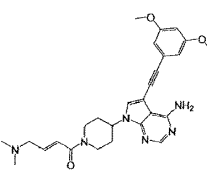
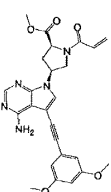
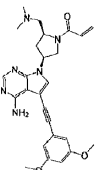
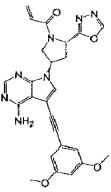
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
43		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,60-1,90 (4H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 3,07 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,12 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,52-3,89 (9,5H, m), 4,03-4,10 (0,5H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 6,35-6,46 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,55-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H]⁺ 533,1
44		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,18-2,54 (2H, m), 2,66-2,93 (4H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,65-3,93 (9,5H, m), 4,04-4,10 (0,5H, m), 5,24-5,38 (1H, m), 6,35-6,50 (1H, m), 6,53 (3H, t, J = 2,2 Hz), 6,59-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H]⁺ 537,1
45		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,88-2,02 (4H, m), 2,42-2,54 (6H, m), 3,15 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,20 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,49-3,92 (9,5H, m), 4,05-4,10 (0,5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,38-6,48 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H]⁺ 551,1
46		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,97 (1,5H, s), 2,04 (1,5H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 2,97-3,89 (9,5H, m), 4,05-4,12 (0,5H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,16 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s). m/z [M+H]⁺ 430,1

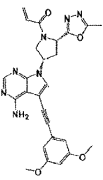
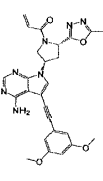
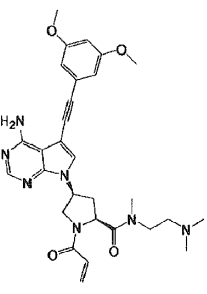
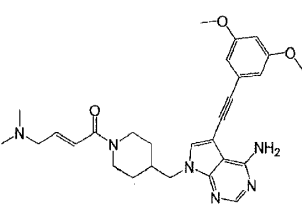
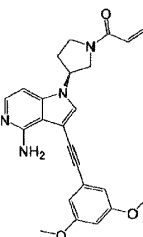
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
47		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,30 (3H, s), 1,37 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, s), 3,06-4,10 (4H, m), 3,70(6H,s), 5,20-5,35 (1H, m), 5,56 (0,5H, s), 5,64 (0,5H, s), 6,47 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (0,5H, s), 7,73 (0,5H, s), 8, 8,10(0,5H, s), 8,11 (0,5H, m). m/z [M+H]⁺ 474,4
48		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7, 76 (0, 5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8, 18 (0,5H, m). m/z[M+H]⁺ 519,1
49		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6, 74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17(0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z[M+H]⁺ 519,1
50		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,20-1,50 (6H, m), 2,19-2,43 (6H, m), 2,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,00 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,31-4,02 (4H, m), 3,73 (6H, s), 5,15-5,30 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 28,7, 15,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50-6,65 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,63 (0,5H, s), 7,68 (0,5H, s), 8,10 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 515,1
51		¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3,76 (6H, s), 4, 20-4, 27 (1H, m), 4,30-4,39 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 5,64 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,08 (1H, dd, J = 16,9, 2,3 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 16,9, 10,3 Hz), 6,47 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,67 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, s), 8,09 (1, s).

Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
		m/z $[M+H]^+$ 404,0
52		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,72 (6H, s), 3,76 (6H, s), 3,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,30-4,35 (1H, m), 4,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,60-4,75 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,67 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s). $m/z[M+H]^+$ 461,1
53		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,69 (4H, brs), 2,35-2,55 (4H, m), 3,22 (2H, brs), 3,76 (6H, s), 4,26-4,45 (2H, m), 4,55-4,75 (2H, m), 5,49-5,59 (1H, t, m), 6,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, dt, J = 15,5, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). $m/z[M+H]^+$ 487,1
54		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2,01 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,41 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,52-4,63 (2H, m), 5,52-5,57 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, s). m/z $[M+H]^+$ 416,4
55		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,94-2,00 (2H, m), 3,11-3,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,77 (6H, s), 4,25-4,28 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,58-4,75 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,50-6,58 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). $m/z[M+H]^+$ 473,1

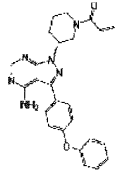
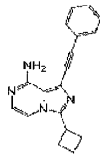
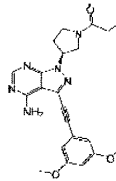
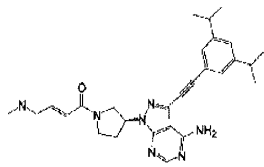
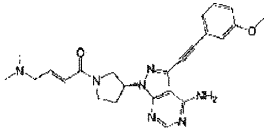
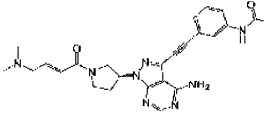
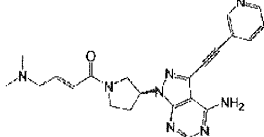
Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
56		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,10 (2H, d, J = 6, 2 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,65-4,75 (2H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,64 (1H, dt, J = 15,4, 6,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 475, 1
57		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22-4,70 (4H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,25-6,36 (1H, m), 6,52-6,57 (1H, m), 6,63-6,70 (1H, m), 6,73-6,79 (2H, m), 8,02 (0,5H, s), 8,04 (0,5H, s), 8,16 (1H, s). m/z[MH1]⁺ 475,1
58		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,74-2,80 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,63-4,72 (1H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (2H, dt, J = 15,3, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 489,2
59		1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0,95 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,45 (4H, q, J = 7,1 Hz), 3,18 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,76 (6H, s), 4,25-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,57-4,59 (1H, m), 4,68 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,52-5,70 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,53-6,56 (1H, m), 6,66 (1H, dt, J = 15,0, 6,1 Hz), 6,74-6,75 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 489,2

Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
60		1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 3,15 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,22 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,55-4,75 (2H, m), 5,51-5,59 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,63 (1H, dt, J = 15,4, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 505,1
61		1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,30-1,42 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 10,3 Hz), 2,62-2,70 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,55-4,72 (2H, m), 5,52-5,58 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,58-6,65 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 517,1
62		1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, brs), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz). m/z [M+H]⁺ 503,1
63		1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, brs), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz). m/z [M+H]⁺ 503,1

Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
64		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,67-2,22 (4H, m), 2,71-2,95 (1H, m), 3,19-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,09-4,25 (1H, m), 4,83-4,95 (2H, m), 5,61-5,78 (3H, m), 6,28-6,68 (5H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 432,2
65		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,65-2,00 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,77-2,92 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,22-3,38 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,14-4,30 (1H, m), 4,85-4,97 (2H, m), 5,66 (2H, brs), 6,44-6,55 (2H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 6,84-6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s). m/z [M+H]⁺ 489,2
66		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,37-2,48 (1H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,82 (9H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,69 (1H, t, J = 8,3 Hz), 5,43-5,56 (1H, m), 5,65-5,83 (2H, m), 6,36-6,50 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, s), 8,30 (1H, s). m/z[M+H]⁺ 476,2
67		m/z[M+H] ⁺ 475,2
68		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,75-2,95 (1H, m), 2,99-3,15 (1H, m), 3,82 (6H, s), 4,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,32-4,50 (1H, m), 5,44-5,85 (5H, m), 6,44 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,49 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,66 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 8,40 (1H, s). m/z(M+H)⁺ 486,1

Eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
69		$m/z[M+H]^+$ 500,2
70		1H NMR (CDCl ₃) δ : 2,36 (6H, br s), 2,69-2,90 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,69-3,80 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,92-4,05 (1H, m), 4,32-4,47 (1H, m), 5,39-5,83 (5H, m), 6,35-6,47 (2H, m), 6,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, brs), 8,30 (1H, s). $m/z[M+H]^+$ 543,2
71		1H -NMR (CDCl ₃) δ : 2,30 (6H, d, J = 7,6 Hz), 2,35-2,68 (3H, m), 2,77-2,92 (1H, m), 3, 14 (3H, d, J = 79,5 Hz), 3,31-3,47 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,82 (6H, s), 3,95 (2H, q, J = 9,9 Hz), 4,35 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,08 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,50-5,79 (4H, m), 6, 37-6, 52 (3H, m), 6,65 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 28,0 Hz), 8,30 (1H, s). $m/z[M+H]^+$ 546,3
72		$m/z[M+H]^+$ 503,3
73		1H -NMR (DMSO-d ₆) δ : 2,21-2,44 (2H, m), 3,34-3, 87 (9, 5H, m), 4,00-4,10 (0,5H, m), 5, 02-5, 18 (1H, m), 5,58-5,68 (1H, m), 5,88 (2H, brs), 6, 05-6, 18 (1H, m), 6, 45-6, 65 (4H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m). $m/z[M+H]^+$ 417,5

Tabell 2

Ref.eks. forb.	Strukturell formel	Fysiske egenskaper
1		$m/z[M+H]^+$ 441,2
2		$m/z [M+H]^+$ 289,1
3		$m/z[M+H]^+$ 421,2
4		$m/z[M+H]^+$ 500,3
5		$m/z[M+H]^+$ 446,2
6		$m/z[M+H]^+$ 473,2
7		$m/z[M+H]^+$ 417,2

Testeksempel 1

Måling av hemmende effekt på FGFR2 kinaseaktivitet

[0291] Når betingelser for måling av den hemmende virkning av forbindelsene på FGFR2 kinaseaktivitet fastsettes, ble FL-Peptid 22 (Caliper Liv Sciences, Inc.) anvendt som et substrat. Det rensede rekombinante humane FGFR2 protein anvendt i testen ble anskaffet fra Carna Biosciences, Inc. Ved måling av den hemmende virkning av forbindelsene, ble først en testforbindelse gradvis fortynnet med dimetylsulfoksid (DMSO) til en konsentrasjon som var 20 ganger høyere enn den endelige konsentrasjon. Deretter ble det rensede humane FGFR2 protein, FL-Peptid 22 (endelig konsentrasjon: 1,5 μ M), magnesiumklorid (endelig konsentrasjon: 5 mM), ATP (endelig konsentrasjon: 75 μ M) og testforbindelse DMSO løsningen (endelig konsentrasjon på DMSO: 5%) satt til en reaksjonsbuffer (15 mM Tris-HCl pH 7,5, 0,01% Tween-20, 2 mM DTT) og blandingen ble inkubert ved 25°C i 120 minutter å utføre en kinasereaksjon. EDTA (endelig konsentrasjon: 30 mM) fortynnet med en separeringsbuffer (Caliper Life Sciences, Inc.) ble tilsatt dertil for å terminere kinase-reaksjonen. Til slutt, ved anvendelse av et LabChip (registrert varemerke) 3000 system (Caliper Life Sciences, Inc., eksitasjonsbølgelengde: 488 nm, deteksjonsbølgelengde: 530 nm), ble fosforylerte peptider og ikke-fosforylerte peptider separert og mengden av hvert peptid ble målt. Nivået av fosforylering ble bestemt fra det kvantitative forhold. Forbindelseskonsentrasjonen hvorved fosforylering ble hemmet med 50% ble definert som IC₅₀ verdien (nM). Tabell 3 viser resultatene.

[0292] Resultatene demonstrerte at alle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, representert ved testforbindelsene, som hadde en dialkoksybenzenetynylgruppe og en partiell struktur av α,β -umettet amid, utviste en høy FGFR2 hemmende effekt. Omvendt utviste forbindelsene ifølge referanseeksemplene, som ikke hadde en dialkoksybenzenetynylgruppe eller en partiell struktur av α,β -umettet amid, en bemerkelsesverdig lavere FGFR2 hemmende effekt.

[Tabell 3]

Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)	Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)
Eks. forbindelse 1	2,4	Eks. forbindelse 48	6,8
Eks. forbindelse 2	1,1	Eks. forbindelse 49	7,0
Eks. forbindelse 5	1,1	Eks. forbindelse 50	5,8
Eks. forbindelse 8	6,9	Eks. forbindelse 51	<0,3

Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)	Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)
Eks. forbindelse 9	1,1	Eks. forbindelse 52	1,0
Eks. forbindelse 10	1,2	Eks. forbindelse 53	0,6
Eks. forbindelse 12	2,2	Eks. forbindelse 55	2,5
Eks. forbindelse 14	3,8	Eks. forbindelse 56	1,5
Eks. forbindelse 15	3,0	Eks. forbindelse 57	1,5
Eks. forbindelse 16	3,8	Eks. forbindelse 59	1,2
Eks. forbindelse 17	4,1	Eks. forbindelse 60	1,5
Eks. forbindelse 18	4,3	Eks. forbindelse 61	2,3
Eks. forbindelse 19	2,7	Eks. forbindelse 63	1,0
Eks. forbindelse 20	3,3	Eks. forbindelse 64	7,9
Eks. forbindelse 22	5,6	Eks. forbindelse 65	7,0
Eks. forbindelse 23	6,8	Eks. forbindelse 66	<0,3
Eks. forbindelse 24	7,2	Eks. forbindelse 68	1,2
Eks. forbindelse 28	3,7	Eks. forbindelse 69	8,8
Eks. forbindelse 29	9,3	Eks. forbindelse 73	4,9
Eks. forbindelse 32	0,4	Ref. eks. forbindelse 1	280
Eks. forbindelse 38	4,7	Ref. eks. forbindelse 2	270
Eks. forbindelse 39	0,4	Ref. eks. forbindelse 3	190
Eks. forbindelse 40	3,2	Ref. eks. forbindelse 4	>10000
Eks. forbindelse 42	6,6	Ref. eks. forbindelse 5	190
Eks. forbindelse 46	4,3	Ref. eks. forbindelse 6	110
Eks. forbindelse 47	2,0	Ref. eks. forbindelse 7	1600

Testeksempel 2

Celleveksthemmende effekt på human-avledet gastrisk kreft

Cellelinje med høy ekspresjon av FGFR

[0293] Human-avlede gastrisk kreft OCUM-2MD3 celler, som overuttrykte FGFR2 ble sub-dyrket daglig i et Dulbeccos modifiserte Eagles medium (DMEM) inneholdende 10% føtalt bovint serum (FBS) ved en celletetthet ikke mer enn 80%. For å initiere en

test av den celleveksthemmende effekt av forbindelsene, ble OCUM-2MD3 cellene suspendert i det ovennevnte DMEM medium og podet i en 96-brønns flatbunnet plate slik at hver brønn inneholdt 3,000 celler. Deretter, ble cellene dyrket i en inkubator inneholdende 5% karbondioksidgass ved 37°C i én dag. På den følgende dag ble testforbindelsen gradvis fortynnet med DMSO til en konsentrasjon som var 100 ganger høyere enn den endelige konsentrasjon. DMSO løsningen av testforbindelsen ble fortynnet med mediet anvendt for dyrkning og den fortynnede løsning ble satt til hver brønn av cellenkulturplaten slik at den endelige konsentrasjon av DMSO var 0,5%. Deretter ble cellene dyrket i en inkubator inneholdende 5% karbondioksidgass ved 37°C i 72 timer. Antall celler ble målt på tidspunktet med tilsetning av testforbindelsen og 72 timer senere etter dyrking ved anvendelse av et Cell Counting Kit-8 (produsert av Dojindo Laboratories) i henhold til en protokoll anbefalt av Dojindo Laboratories. Reagenset i kittet ble satt til hver plate og en fargereaksjon ble utført i en inkubator inneholdende 5% karbondioksidgass ved 37°C i en forutbestemt tid. Etter fullføring av reaksjonen, ble absorbansen ved en bølgelengde på 450 nm målt ved en mikroplateleser. Celleveksthemmingsraten ble beregnet ved den følgende formel og konsentrasjonen av testforbindelsen ved hvilken celleveksten ble hemmet med 50% (GI₅₀ (nM)) ble bestemt. Tabell 4 viser resultatene.

[0294] Resultatene demonstrerte at alle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, representert ved testforbindelsene, viste en høy veksthemmende effekt på den human-avledede gastriske kreft OCUM-2MD3 cellelinjen.

$$\text{Vekstinhiberingsrate (\%)} = (C-T) / (C-C_0) \times 100$$

T: absorbans for brønn hvortil testforbindelse var tilsatt

C: absorbans for brønn hvortil testforbindelse ikke var tilsatt

C₀: absorbans for brønn målt før tilsetning av forbindelse

[Tabell 4]

Testforbindelse	GI ₅₀ (nM)
Eks. forbindelse 2	<4,6
Eks. forbindelse 4	17
Eks. forbindelse 8	5
Eks. forbindelse 12	<4,6
Eks. forbindelse 15	<4,6

Testforbindelse	GI ₅₀ (nM)
Eks. forbindelse 17	4,6
Eks. forbindelse 19	<4,6
Eks. forbindelse 24	13
Eks. forbindelse 25	13
Eks. forbindelse 28	5
Eks. forbindelse 29	20
Eks. forbindelse 32	<4,6
Eks. forbindelse 39	<4,6
Eks. forbindelse 40	7
Eks. forbindelse 64	12
Eks. forbindelse 65	13
Eks. forbindelse 66	<4,6
Eks. forbindelse 68	8
Eks. forbindelse 73	7

Testeksempel 3

Måling av hemmende effekt på FGFR1 kinaseaktivitet

[0295] Når betingelser for måling av den hemmende virkning av forbindelsene på FGFR2 kinaseaktivitet fastsettes, ble et biotinyllert peptid (biotin-EEPLYWSFPAKKK) syntetisert for anvendelse som et substrat ved anvendelse av aminosyresekvensen av FL-Peptid 22 (Caliper Life Sciences, Inc.) med biotin. Det rensede rekombinante humane FGFR1 protein anvendt i testen ble anskaffet fra Carna Biosciences, Inc. Ved måling av den hemmende virkning av forbindelsene, ble førstest testforbindelse gradvis fortynnet med dimetylsulfoksid (DMSO) til en konsentrasjon som var 20 ganger høyere enn den endelige konsentrasjon. Deretter ble det rensede humane FGFR1 protein, substratpeptid (endelig konsentrasjon: 250 nM), magnesiumklorid (endelig konsentrasjon: 5 mM), ATP (endelig konsentrasjon: 190 µM) og testforbindelse DMSO løsningen (endelig konsentrasjon av DMSO: 5%) satt til en reaksjonsbuffer (15 mM Tris-HCl pH 7,5, 0,01% Tween-20, 2 mM DTT) og blandingen ble inkubert ved 25°C i 120 minutter for å utføre en kinasereaksjon. EDTA ble tilsatt dertil til en endelig konsentrasjon på 40 mM for derved å terminere reaksjonen.

Deretter ble en deteksjonsløsning inneholdende Eu-merket anti-fosforylert tyrosin-antistoff PT66 (PerkinElmer) og SureLight APC-SA (PerkinElmer) ble tilsatt og den resulterende blandingen fikk stå ved romtemperatur i 2 timer eller mer. Til slutt ble intensiteten av fluorescens når eksitasjonslys med en bølgelengde på 337 nm ble bestrålt, målt med en PHERAstar FS (BMG LABTECH) ved to bølgelengder på 620 nm og 665 nm. Mengden av fosforylering ble bestemt fra fluorescensintensitetsforholdet for de to bølgelengder. Forbindelseskonsentrasjonen hvorved fosforylering ble hemmet med 50% ble definert som IC_{50} verdien (nM). Tabell 5 nedenfor viser resultatene.

Testeksempel 4

Måling av hemmende effekt på FGFR3 kinaseaktivitet

[0296] Den hemmende effekt av forbindelsene på FGFR3 kinaseaktivitet ble målt i henhold til metoden ifølge testeksempel 3. Renset rekombinant humant FGFR3 protein ble anskaffet fra Carna Biosciences, Inc. Den endelige konsentrasjon av ATP var 50 μ M. Tabell 5 viser resultatene.

Testeksempel 5

Måling av hemmende effekt på FGFR4 kinaseaktivitet

[0297] Den hemmende virkning av forbindelsene på FGFR4 kinaseaktivitet ble målt i henhold til metoden ifølge testeksempel 3. Renset rekombinant humant FGFR4 protein ble anskaffet fra Carna Biosciences, Inc. Den endelige konsentrasjon av ATP var 200 μ M. Tabell 5 viser resultatene.

[0298] Resultatene av Testeksempler 3 til 5 demonstrerte at alle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, representert ved testforbindelsen, viste en høy hemmende effekt på FGFR1, FGFR3 og FGFR4 og tjente som pan-FGFR inhibitorer.

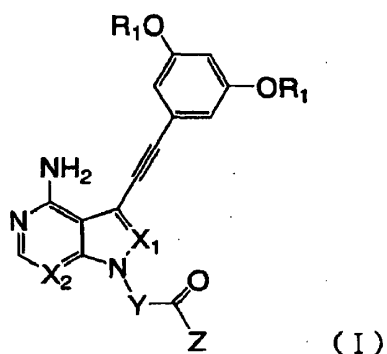
[Tabell 5]

Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)		
	Testeksempel 3	Testeksempel 4	Testeksempel 5
Eks. forbindelse 2	3,6	0,5	3,4
Eks. forbindelse 5	1,4	0,2	0,5
Eks. forbindelse 9	3,2	0,3	4,9
Eks. forbindelse 47	20	0,5	11
Eks. forbindelse 51	1,2	0,1	1,7

Testforbindelse	IC ₅₀ verdi (nM)		
	Testeksempel 3	Testeksempel 4	Testeksempel 5
Eks. forbindelse 52	2,8	0,7	21
Eks. forbindelse 62	3,1	0,7	19

Patentkrav

1. Forbindelse representert ved formel (I)

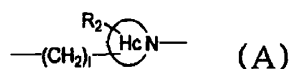


eller et salt derav,

hvor R_1 er like eller forskjellige og representerer hver C_1 - C_6 -alkyl;

X_1 og X_2 representerer uavhengig N eller CH;

Y er en gruppe representert ved formel (A)

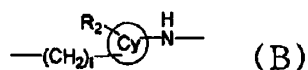


hvor den divalente gruppe representert ved



er en nitrogeninnholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylengruppe,

en gruppe representert ved formel (B)

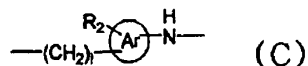


hvor den divalente gruppe representert ved



er en C_3 - C_{10} -cykloalkylengruppe, eller

en gruppe representert ved formel (C)



hvor den divalente gruppe representert ved



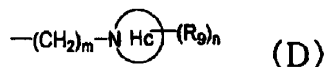
er en C_6 - C_{12} arylengruppe;

R_2 er hydrogen, C_2 - C_6 -alkynyl, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)N(R_x)(R_y)$, hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl, di(C_1 - C_6 -alkyl)amino- C_1 - C_6 -alkyl eller C_2 - C_9 -heteroaryl som eventuelt har R_3 ; og

R_3 er C_1 - C_6 -alkyl eller di(C_1 - C_6 -alkyl)amino- C_1 - C_6 -alkyl;

Z er $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ eller $-C\equiv C-R_7$;

R_4 , R_5 og R_6 er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, halogen, C_1 - C_6 -alkyl som eventuelt har R_8 eller en gruppe representert ved formel (D)



hvor den monovalente gruppe representert ved



er en nitrogeninnholdende C_3 - C_{10} -heterocykloalkylgruppe,

R_7 er hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl eller hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl;

R_8 er $-OR_x$ eller $-N(R_x)(R_y)$;

R_9 er C_1 - C_6 -alkyl, halogen eller $-OR_x$;

R_x og R_y er like eller forskjellige og representerer hver hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_{10} -cykloalkyl, di(C_1 - C_6 -alkyl)amino- C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl;

l er et helt tall på 0 til 3;

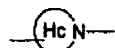
m er et helt tall på 1 til 3; og

n er et helt tall på 0 til 2.

2. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1, hvor i formel (I), (1) når X_2 er N, da er X_1 lik N eller CH og (2) når X_2 er CH, da er X_1 lik CH.

3. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1 eller 2, hvor i formel (I), l er 0 eller 1.

4. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor i formel (I), (1) når Y er en gruppe representert ved formel (A), er gruppen representert ved



azetidinylen, pyrrolidinylen, piperidinylen, piperazinylen eller morfolinylen og (2) når Y er en gruppe representert ved formel (B), er gruppen representert ved



cyklopropylen eller cyklobutylen og (3) når Y er en gruppe representert ved formel (C), er gruppen representert ved



fenylen.

5. Forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4 hvor i formel (I), (1) når Y er en gruppe representert ved formel (A), Z er $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ eller $C \equiv C-R_7$ og (2) når Y er en gruppe representert ved formel (B) eller (C), Z er

$C(R_4)=C(R_5)(R_6)$.

6. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor i formel (I), R_1 er metyl eller etyl.

7. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor i formel (I), R_2 er C_2 - C_6 -alkynyl, $-C(=O)OR_x$, hydroksy- C_1 - C_4 -alkyl eller C_2 - C_9 -heteroaryl som eventuelt har R_3 .

8. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor forbindelsen er valgt fra den følgende gruppe av forbindelser:

- (1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-yn-1-on,
- (3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (4) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (5) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-hydroksybut-2-yn-1-on,
- (6) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on,
- (7) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(cyklopropylamino)but-2-en-1-on,
- (8) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on,
- (9) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl (metyl) amino)but-2-en-1-on,
- (10) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(cyklobutylamino)but-2-en-1-on,
- (11) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(dietylamino)but-2-en-1-on,
- (12) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(tert-butylamino)but-2-en-1-on,
- (13) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-en-1-on,

- (14) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (16) (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (17) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (18) 1-(2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-ethynylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (19) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on,
- (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-hidroksypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-on,
- (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-hidroksy-4-metylpent-2-yn-1-on,
- (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-((S)-3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-(piperidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- (28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on,
- (29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(azetidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-en-1-on,

- (32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(isopropylamino)but-2-en-1-on,
- (33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(diethylamino)but-2-en-1-on,
- (34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-((2-metoksyetyl)(metyl)amino)but-2-en-1-on,
- (35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-yl)-4-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- (38) (2S,4S)-metyl-1-akryloyl-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-karboksylat,
- (39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-7-yl) - 2-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on og
- (40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoksyfenyl)etynyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

9. FGFR inhibitor omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 som en aktiv bestanddel.

10. Farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 og en farmakologisk akseptabel bærer.

11. Antitumormiddel omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 som en aktiv bestanddel.

12. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse ved behandling av en tumor.

13. Anvendelse av forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 ved fremstilling av et antitumormiddel.