



(12) **PATENT**

(11) **342221**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

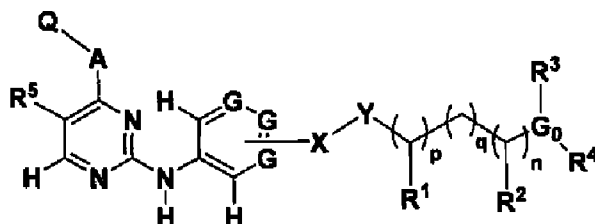
C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20082447	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.10.26 PCT/US2006/042044
(22)	Inng.dag	2008.05.30	(85)	Videreføringsdag	2008.05.30
(24)	Løpedag	2006.10.26	(30)	Prioritet	2005.11.01, US, 60/732,629 2006.08.15, US, 60/838,003
(41)	Alm.tilgj	2008.07.30			
(45)	Meddelt	2018.04.16			
(73)	Innehaver	Impact Biomedicines, Inc., 12526 High Bluff Drive, Suite 260, US-CA92130 SAN DIEGO, USA Jon Jianguo Cao, 11984 Rancho Bernardo Road, No. B, US-CA92128-2077 SAN DIEGO, USA John Hood, 10831 Vereda Sol Del Dios, US-CA92130 SAN DIEGO, USA Dan Lohse, 8465 Regents Road, No. 344, US-CA92122 SAN DIEGO, USA Chi Ching Mak, 12057 World Trade Drive, No. 3, US-CA92128 SAN DIEGO, USA Andrew McPherson, 9596 Via Perez, US-CA92129 SAN DIEGO, USA Glenn Noronha, 4860 Baroque Terrace, US-CA92057 OCEANSIDE, USA Ved Pathak, 4140-157 Via Candidiz, US-CA92130 SAN DIEGO, USA Joel Renick, 4464 College Avenue, US-CA92115 SAN DIEGO, USA Richard M Soll, 5519 Caminito Mundano, US-CA92130 SAN DIEGO, USA Binqi Zeng, 13057 Evening Creek Dr. South, Unit No. 52, US-CA92129 SAN DIEGO, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(74)	Fullmektig				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Biaryl-meta-pyrimidin-inhibitorer av kinaser, eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer, N-oksid og individuelle diastereomerer derav, farmasøytisk sammensetning derav, samt anvendelser derav for behandling av forstyrrelser.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0164656 A, WO 2005016894 A			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer biarylmetapyrimidinforbindelser som har den generelle strukturformel (A):



Pyrimidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen er i stand til å inhibere kinaser, slik som medlemmer av JAK-kinasefamilien, og forskjellige andre spesifikke reseptor- og ikke-reseptor-kinaser.

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører området inhibitorer av proteintyrosinkinaser, deres farmasøytisk akseptable preparater som omfatter forbindelsene og fremgangsmåter for anvendelse av preparatene ved behandlingen av forskjellige forstyrrelser.

5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører særlig inhibitorer av JAK-familien av proteintyrosinkinaser.

Oppfinnelsen er rettet mot 5-metyl substituerte pyrimidinforbindelser som definert i kravene.

10 Oppfinnelsens bakgrunn

Proteinkinaser er familier av enzymer som katalyserer fosforyleringen av bestemte rester i proteiner, generelt klassifisert i tyrosin- og serin-/treoninkinaser. Uhensiktsmessig kinaseaktivitet som oppstår fra mutasjon, overekspresjon eller uhensiktsmessig regulering, feilregulering eller avregulering, samt over- eller underproduksjon av vekstfaktorer eller cytokiner, har vært implisert i mange sykdommer, inkludert, men ikke
15 begrenset til, kreft, hjerte- og karsykdommer, allergier, astma og andre åndedretts-sykdommer, autoimmunsykdommer, inflammatoriske sykdommer, bensykdommer, metabolske forstyrrelser og neurologiske og neurodegenerative forstyrrelser, slik som Alzheimers sykdom. Uhensiktsmessig kinaseaktivitet utløser mange forskjellige biologiske
20 cellulære responser relatert til cellevekst, celledifferensiering, overlevelse, apoptose, mitogenese, cellesykluskontroll og celledmobilitet implisert i de ovenfor nevnte og beslektede sykdommer.

Proteinkinaser har dukket opp som en viktig klasse av enzymer som mål for terapeutisk intervensjon. Særlig spiller JAK-familien av cellulære proteintyrosinkinaser
25 (JAK1, JAK2, JAK3 og Tyk2) en sentral rolle i cytokinsignalisering (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al., Genome Biology, 2004, 5, 253)). Etter binding til deres reseptorer aktiverer cytokiner JAK, som så fosforylerer cytokinreseptoren, og derved skapes det sammenkoblingssteder for signaliserende molekyler, nemlig medlemmer av familien med signaloverføring og aktivator av transkripsjon (STAT) som til sist fører til genekspresjon. Et
30 stort antall cytokiner er kjent for å aktivere JAK-familien. Disse cytokinene omfatter IFN-familien (IFN- α / β / ω /limitin, IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), gp130-familien (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, leptin, IL-12, IL-23), γ C-familien (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), IL-3-familien (IL-3, IL-5, GM-CSF), enkeltkjede-familien (EPO, GH, PRL, TPO), reseptortyrosinkinaser (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) og
35 G-proteinkoblede reseptorer (AT1).

Inntil nylig har det terapeutiske potensialet til JAK-inhibitorer vært fokusert på sykdommer som påvirker forskjellige patologier i immunsystemet. Disse omfatter atopi (allergisk astma, atopisk dermatitt, allergisk rhinitt), cellemediert hypersensitivitet (allergisk kontaktdermatitt, hypersensitivitetspneumonitt), reumatiske sykdommer (systemisk lupus

erythematosus (SLE), reumatoid artritt, ungdomsartritt, Sjögrens syndrom, sklerodermi, polymyositt, ankyloserende spondylitt, psoriatisk artritt), transplantasjon (transplantat-avvisning, "graft versus host disease"), virussykdommer (Epstein-Barr-virus, hepatitt B, hepatitt C, HIV, HTLV1, varicella zoster-virus, humant papillomvirus), kreft (leukemi, lymfom), hjerte- og karsykdom (hjertehypertrofi, aterosklerose og arteriosklerose), neurodegenerative sykdommer (bevegelsesneuronsykdom), matallergi, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, kutanøs betennelse og immunsuppresjon induisert av faste tumorer. De fleste anstrengelser hittil har vært rettet mot JAK3-inhibering for immunsuppresjon, for eksempel organtransplantasjon og allotransplantataktsept (for en oversikt, se Borie et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2003, 4(11), 1297).

Helt nylig er det blitt funnet to signifikante funn ved rollen til EPO-JAK2-signaliseringsreaksjonssporet ved myeloproliferative forstyrrelser og proliferativ diabetisk retinopati. Først ble det rapportert en "gain-of-function", somatisk (ervert) mutasjon av JAK2-kinasen (V617F) som en forårsakende faktor ved et antall "typiske" myeloproliferative forstyrrelser, inkludert polycythemia vera, essensiell trombocytemi og melofibrose med myeloid metaplasi, og mutasjonen er blitt funnet hos pasienter med enten "atypiske" myeloproliferative forstyrrelser og myelodysplastisk syndrom (for oversikter, se Tefferi og Gilliland, Cell Cycle, 2005, 4(8), e61; Pesu et. al., Molecular Interventions, 2005, 5(4), 211). I tillegg ble det funnet at (a) V617F-JAK2-mutasjonen var forbundet med konstitutiv fosforylering av JAK2 og dens nedstrømseffektorer, samt induksjon av erythropoietinhypersensitivitet i cellebaserte forsøk, (b) V617F-JAK2-indusert celleproliferasjonssignaler ble inhibert av småmolekylinhibitorer av JAK2, og (c) murin benmarg transduert med et retrovirus inneholdende V617F-JAK2 induserte erythrocytose hos de transplanterte musene.

Dessuten er det nylig blitt funnet at mutasjoner i EPO-R også holder JAK-reaksjonssporet konstitutivt aktivert, noe som fører til myeloproliferative forstyrrelser.

For det andre ble EPO funnet å være en sterk angiogen faktor ved proliferativ diabetisk retinopati, en hovedårsak til synstap som angriper diabetiske personer i arbeidsdyktig alder (se for eksempel Aiello, New England Journal of Medicine, 2005, 353 (8), 839; Watanabe et al., New England Journal of Medicine, 2005 353 (8), 782).

Videre viste funn fra Watanabe-forskningen (a) intraokulare EPO-nivåer og VEGF (en annen velkjent angiogen faktor ved proliferativ diabetisk retinopati) var signifikant høyere blant dem med proliferativ diabetisk retinopati enn dem med hvilende sykdom eller ikke-diabetisk kontroll, (b) EPO- og VEGF-nivåer var ikke nært korrelert, (c) EPO-nivåer var sterkere korrelert med tilstedeværelsen av proliferativ diabetisk retinopati enn VEGF, (d) EPO stimulerte vekst og intracellulær signalisering i retinale endotelceller, og (e) inhibitorer av enten EPO eller VEGF reduserte hypoksiindusert retinal neovaskularisering i gnagermodeller.

Nylig er det blitt påvist at mutasjoner i EPO-reseptoren også kan påvirke signaliseringen relatert til JAK-reaksjonssporet, og dette kan ha implikasjoner når det gjelder sykdomstilstander hvor JAK-signalisering er viktig i cellyklusen.

Det er et annet trekk når det gjelder inhibitorer av JAK-reaksjonssporet. Det er blitt demonstrert at JAK-reaksjonssporet kan rekrutteres i celleoverlevelse og -proliferasjon. For eksempel er det i tilfellet med cellene som er Philadelphia-kromosom positive, og som resulterer i kronisk myelogen leukemi (CML), bevismateriale for at JAK-reaksjonssporet rekrutteres ved konstitutiv aktivering. Følgelig kan anvendelse av en JAK-inhibitor ha nytte ved CML hvor Philadelphia-kromosomet er blitt påvist å produsere hybrid-Bcr-Abl, og derved holde celler konstitutivt aktive.

Mer avslørende er det at i tilfeller med resistensmutasjoner som oppstår på grunn av spesifikke inhibitorer mot BCR-ABL, som i tilfellet med T315I-portvokter-mutasjonen, eller hvilken som helst annen mutasjon, kan det være mulig å bruke en JAK-inhibitor på grunn av reaksjonssporet brukt av BCR-ABL-mutanten (som i tilfellet med BCR-ABL(T315I)-mutasjon) som utnytter JAK-reaksjonssporet. JAK-inhibitorer kan således anvendes ved behandlingen av pasienter med resistens mot kjente terapier hvor BCR-ABL er direkte målrettet og legemiddelresistens nå er blitt vist som den dominante (50-90 %) av all resistens hos pasienter hvor eksisterende terapier slår feil.

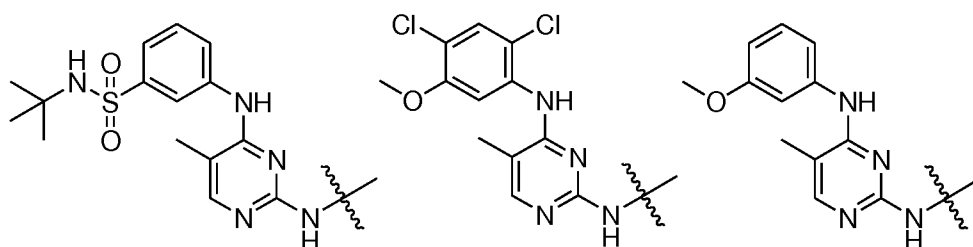
Anvendelsen av JAK-inhibitorer kan også finne utnyttelse i andre myeloide sykdomstilstander, både blodforstyrrelser og andre sykdomstilstander med myeloide implikasjoner, og andre sykdomstilstander hvor JAK-reaksjonssporet er implisert direkte eller indirekte.

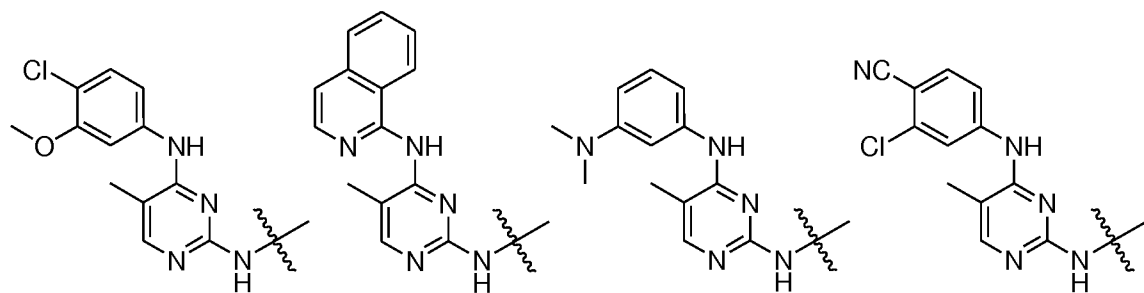
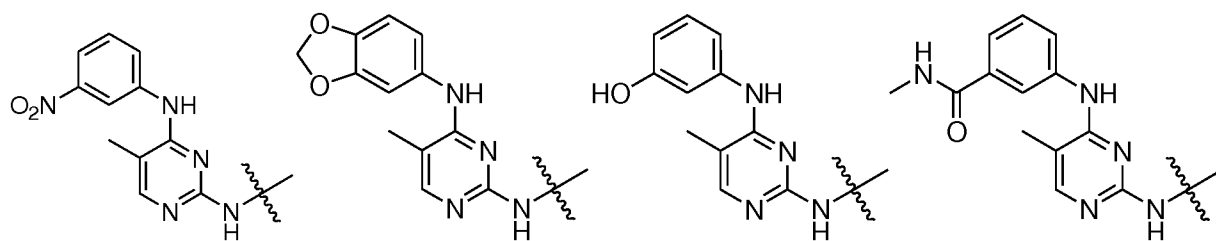
Det er følgelig et behov for å utvikle forbindelser som kan anvendes som inhibitorer av kinaser, særlig JAK-kinase, i betraktning av de utilstrekkelige behandlinger som er tilgjengelige for de ovenfor nevnte sykdommer hvor JAK-signaliseringsreaksjonssporet er feilregulert, eller rekruttert direkte eller indirekte.

Oppsummering

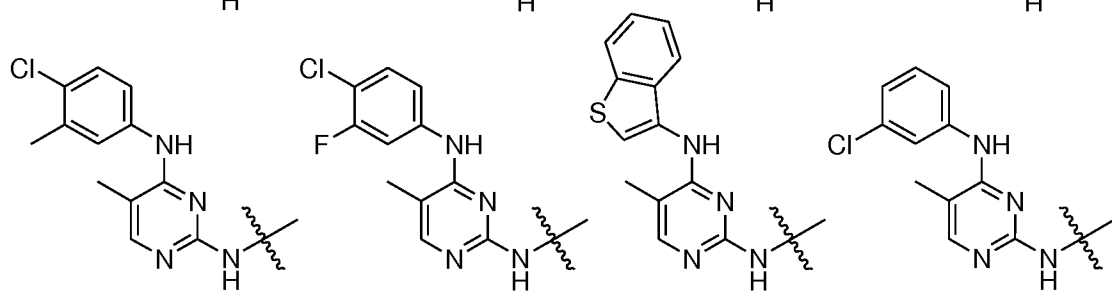
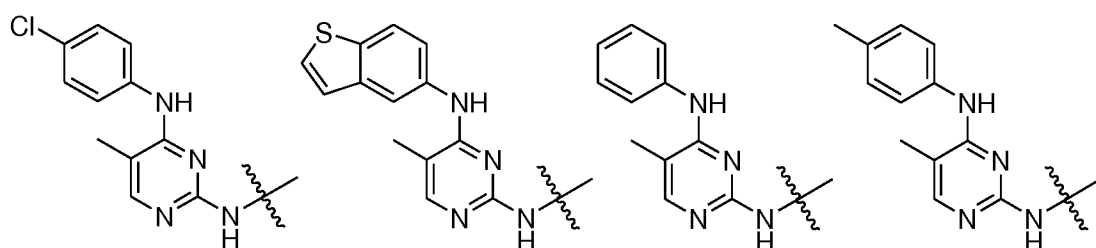
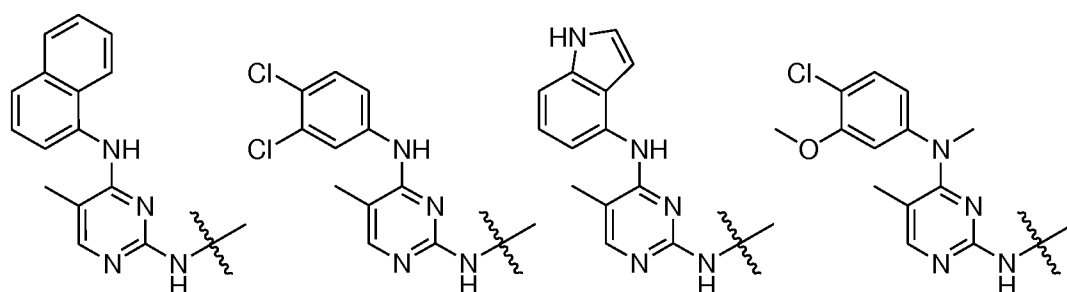
Foreliggende oppfinnelse omfatter:

Forbindelse, kjennetegnet ved at den er representert av: en første rest som er kjemisk bundet til en andre rest, eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer, N-oksider og individuelle diastereomerer derav, hvor den første resten er valgt fra gruppen bestående av:

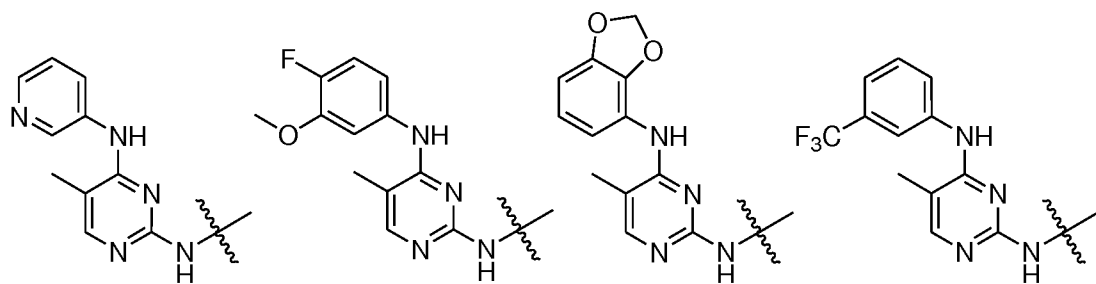


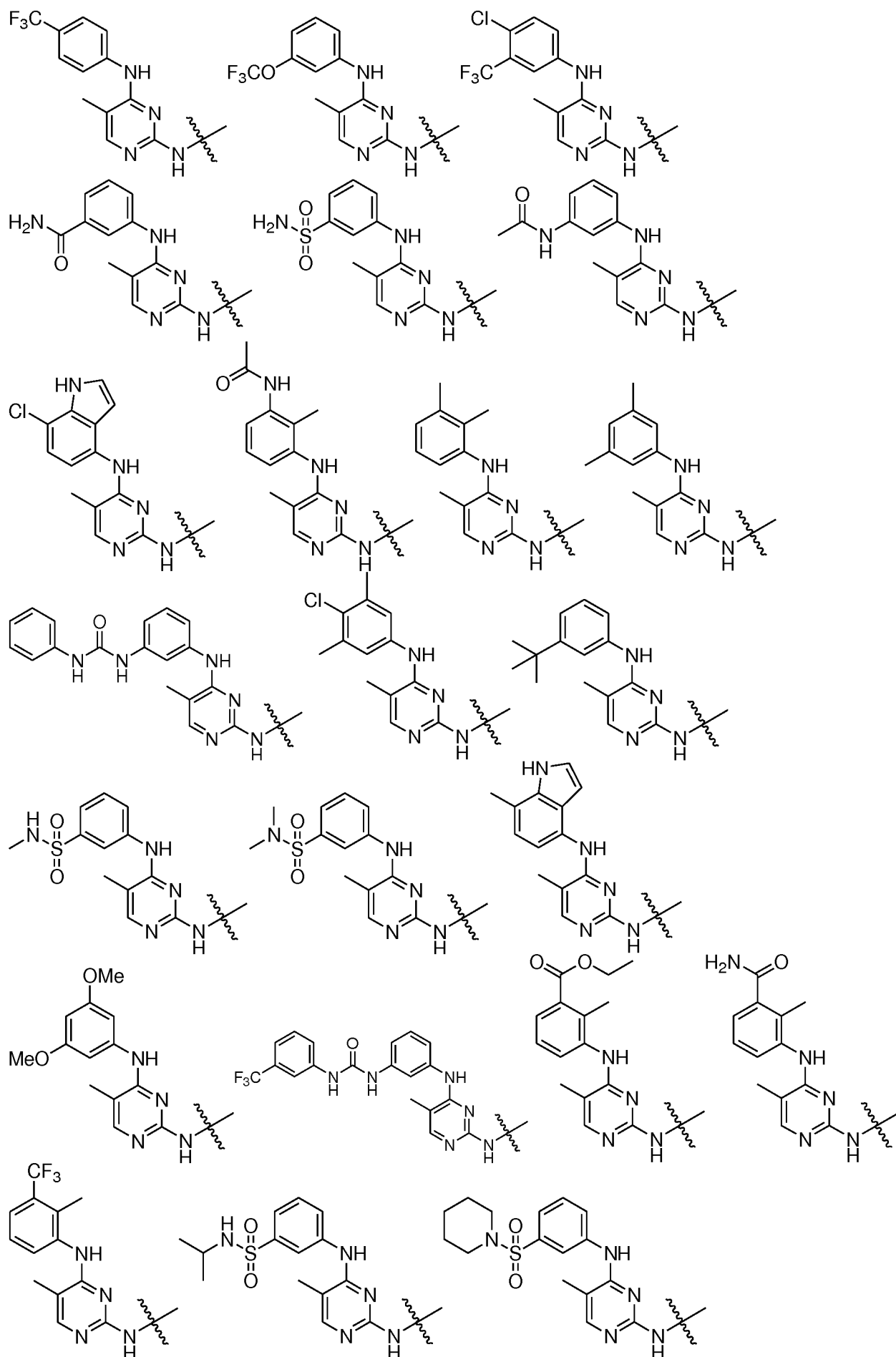


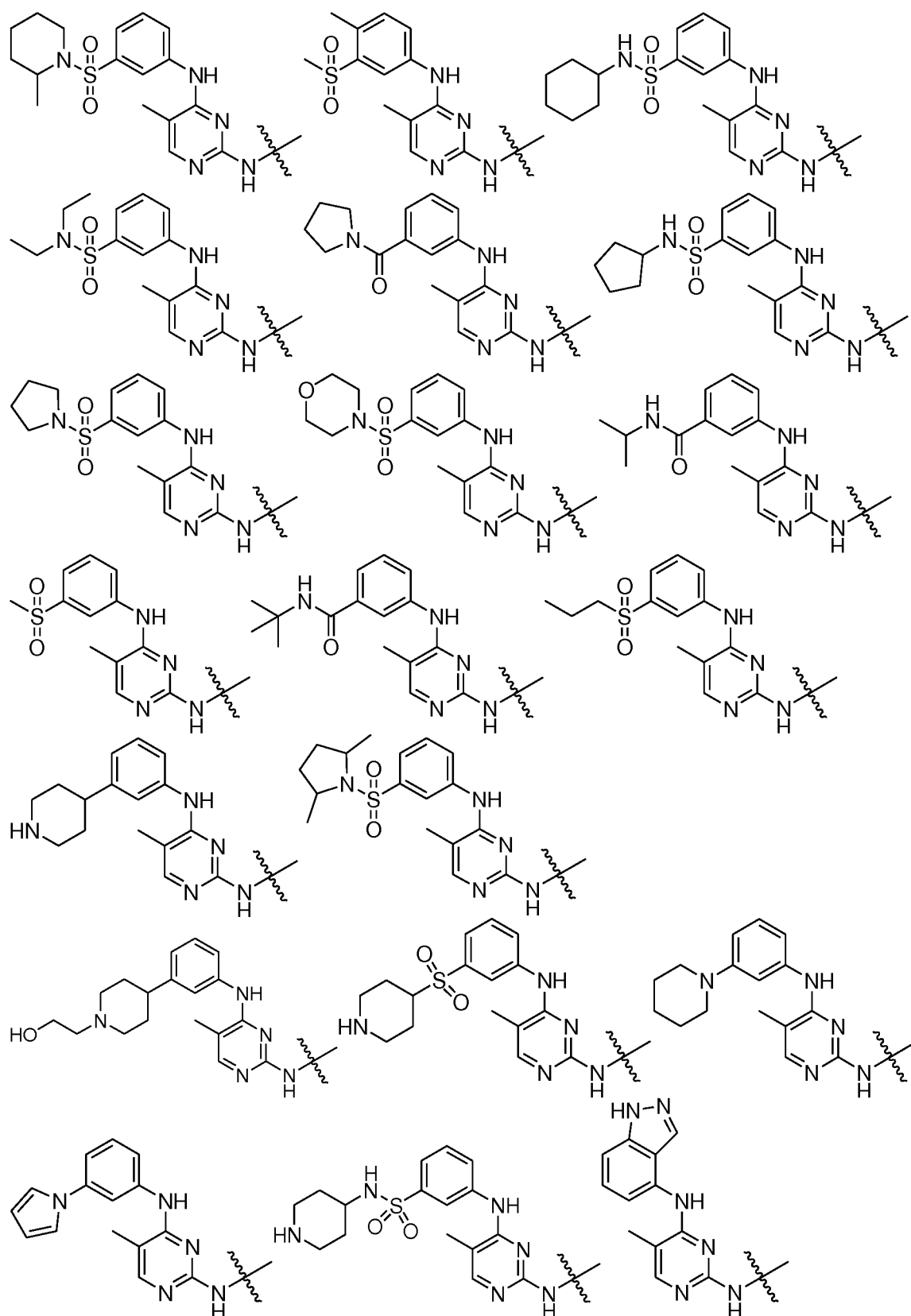
5

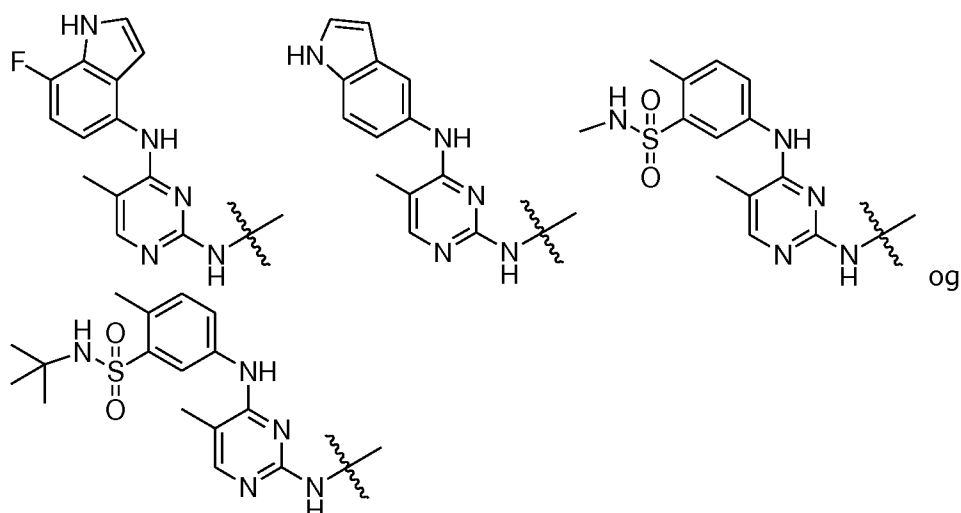


10



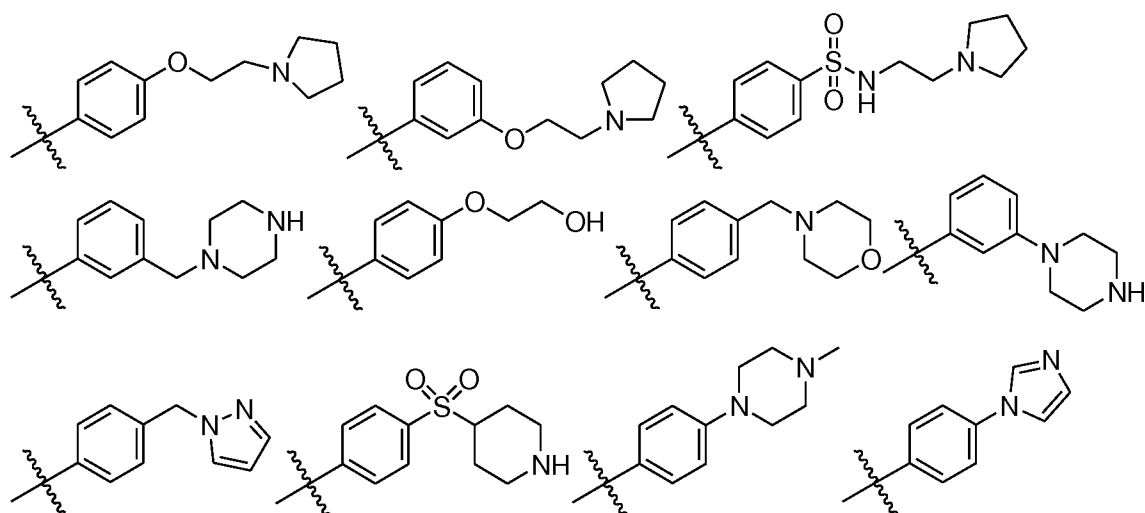




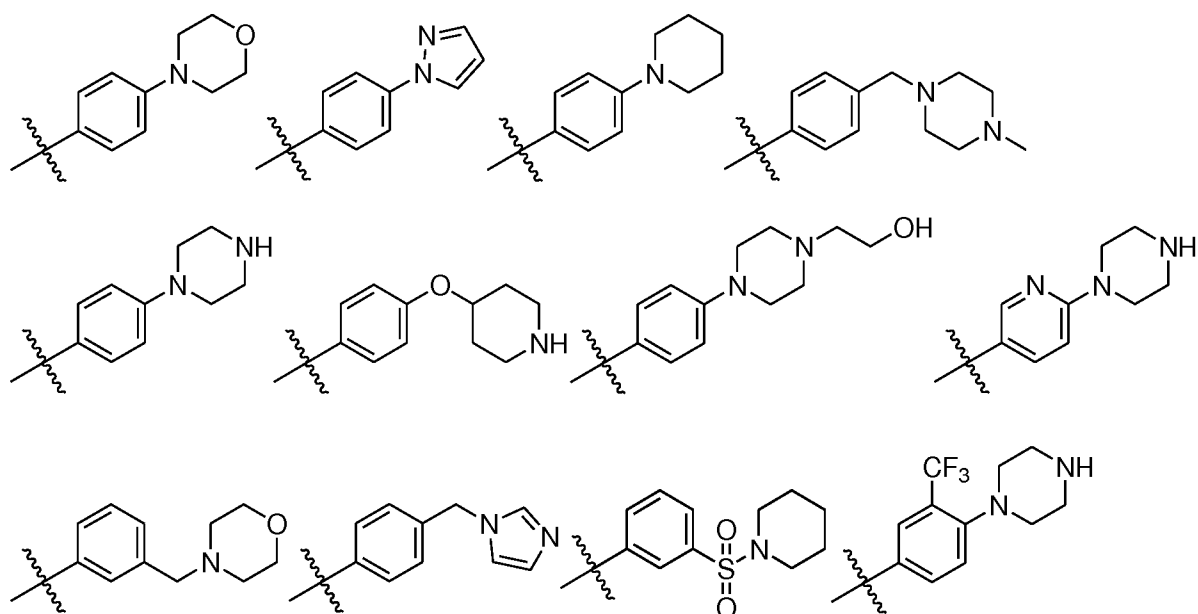


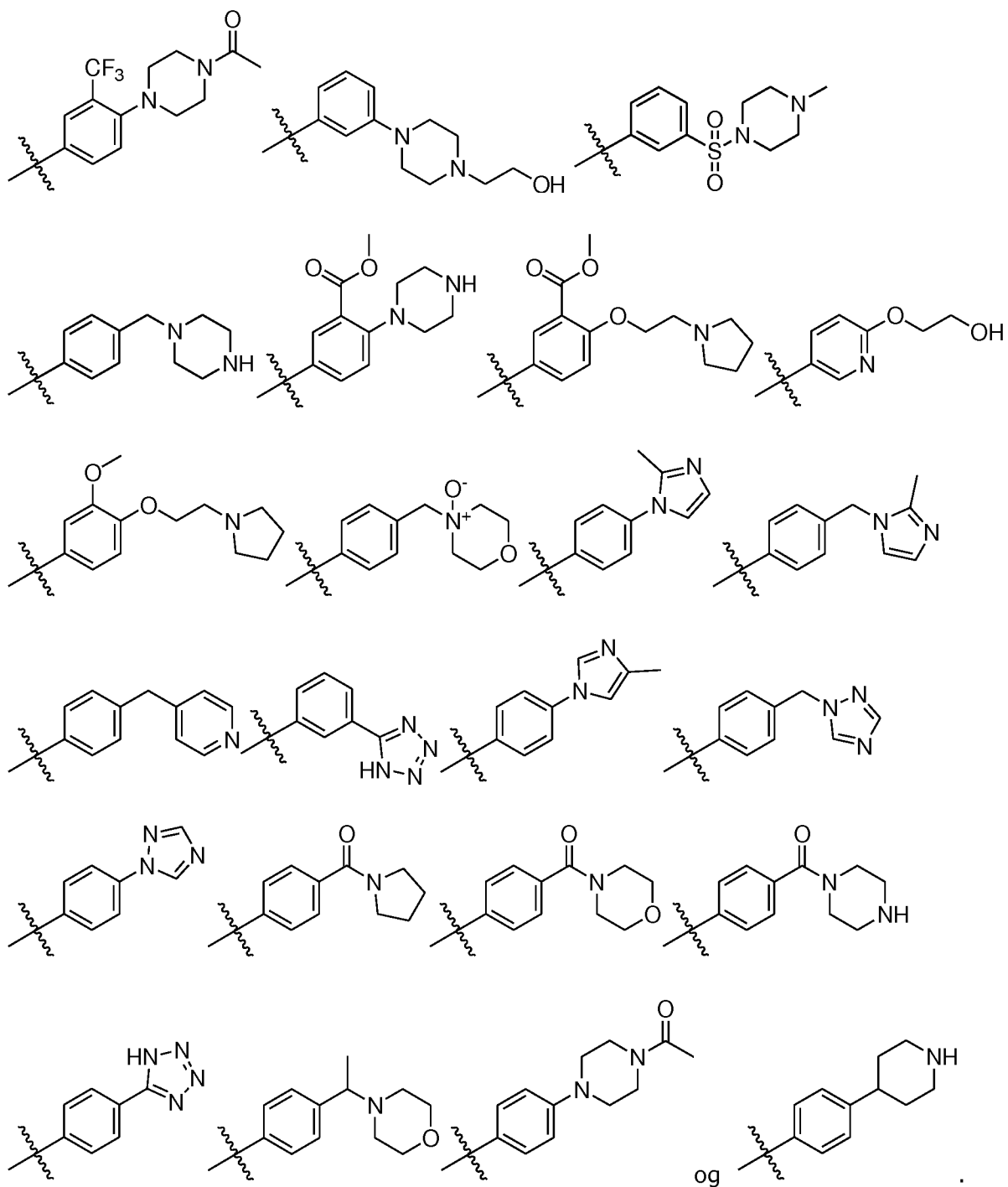
og hvor den andre resten er valgt fra gruppen bestående av:

5

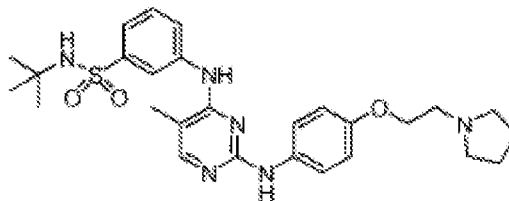


10



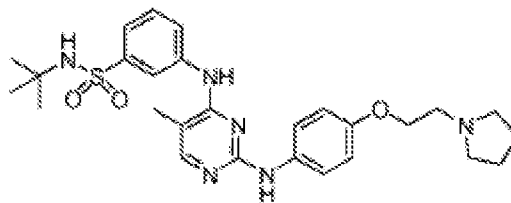


Forbindelse som angitt over, forbindelsen er representert av:



10 eller et farmasøytisk akseptabl salt derav.

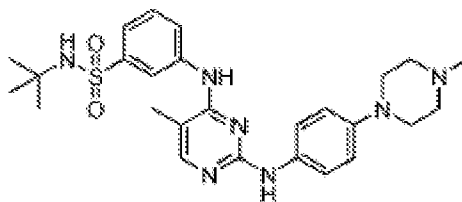
Forbindelse som angitt over, forbindelsen er representert av:



eller et farmasøytisk akseptablet solvat eller hydrat derav.

Forbindelse som angitt over, forbindelsen er representert av:

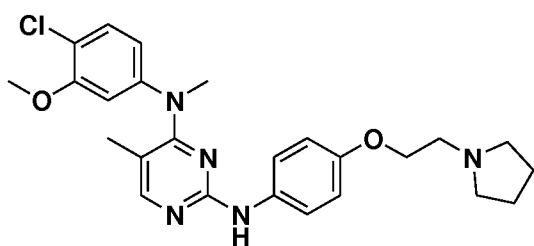
5



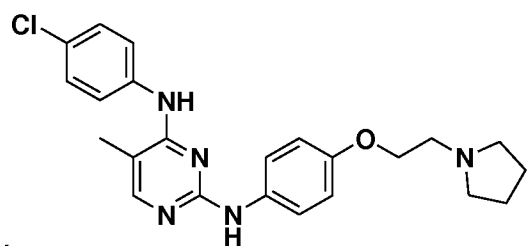
eller et farmasøytisk akseptablet salt derav.

10

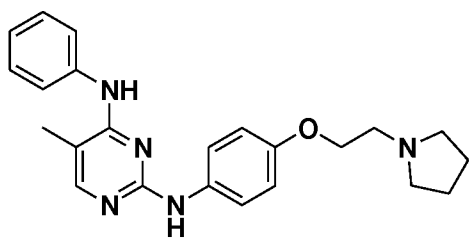
Forbindelse som angitt over, valgt fra gruppen bestående av:



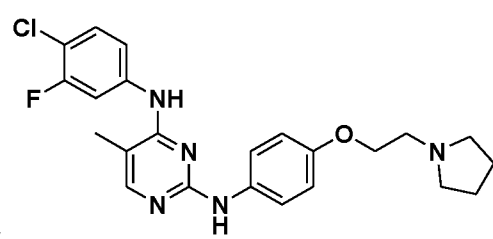
VII



VIII

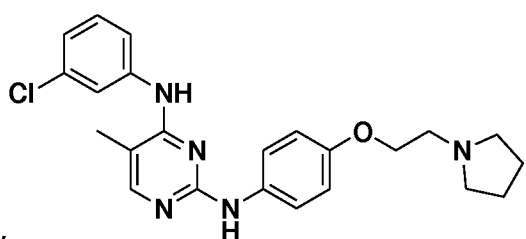
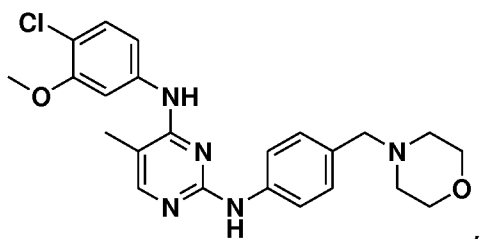


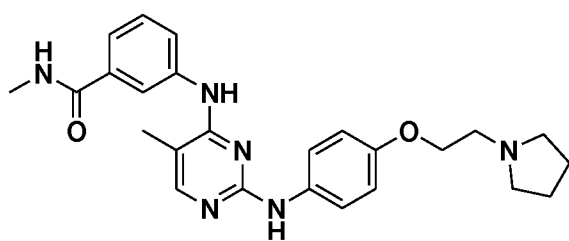
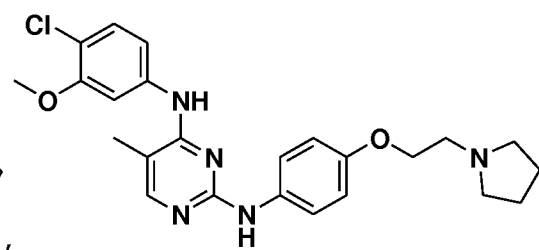
X

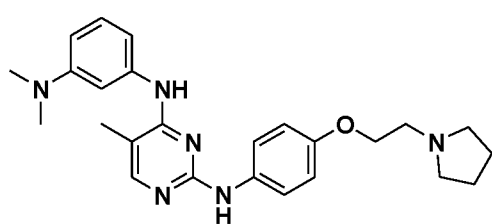
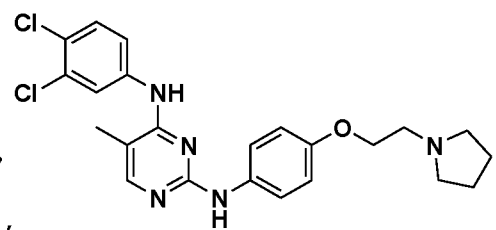
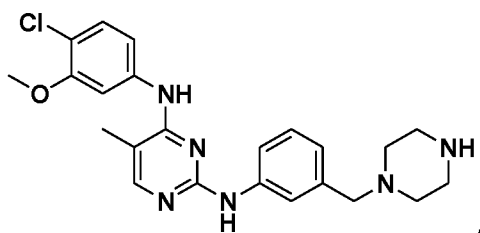
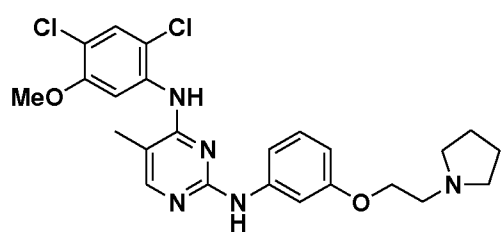
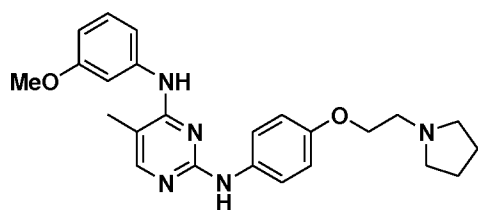
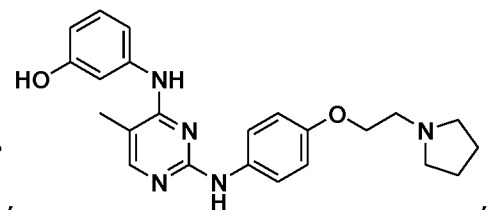
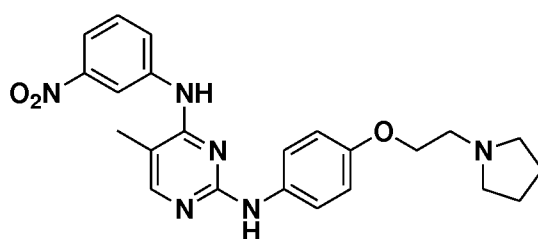
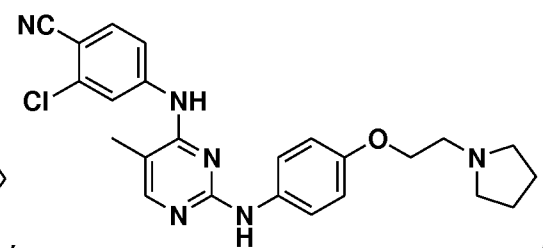
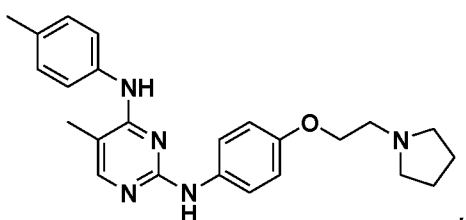
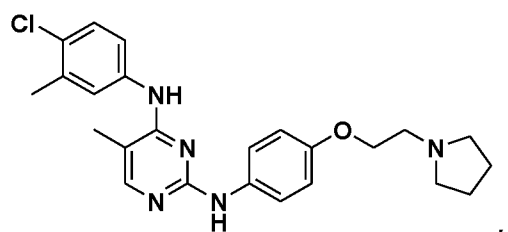


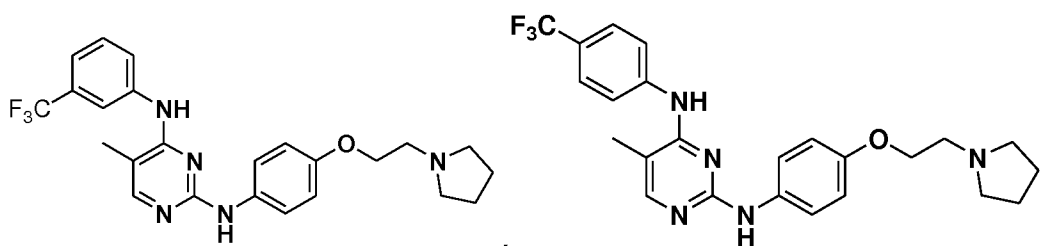
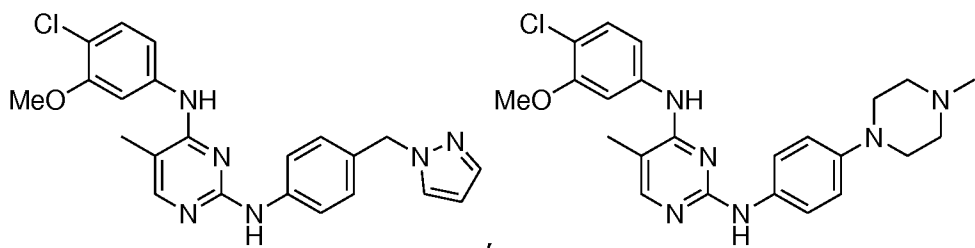
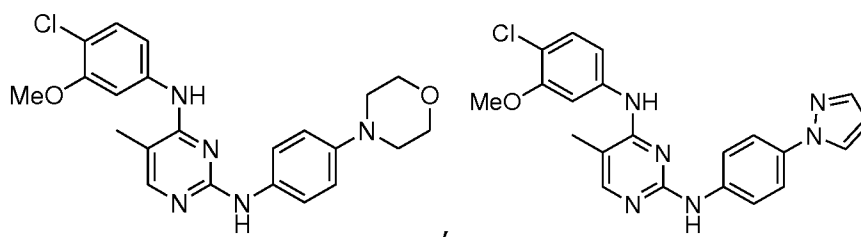
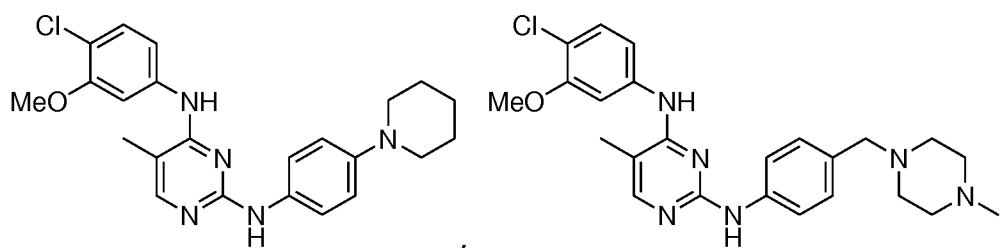
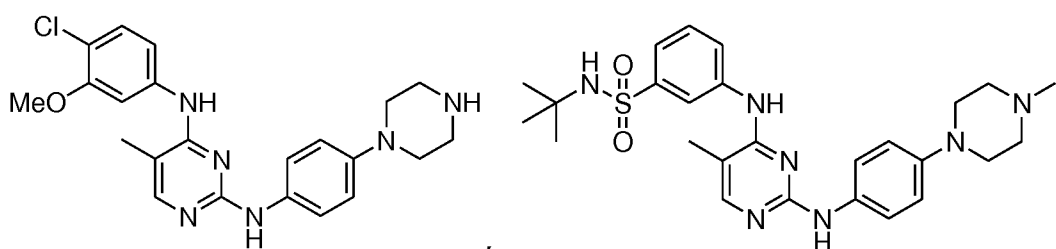
XI

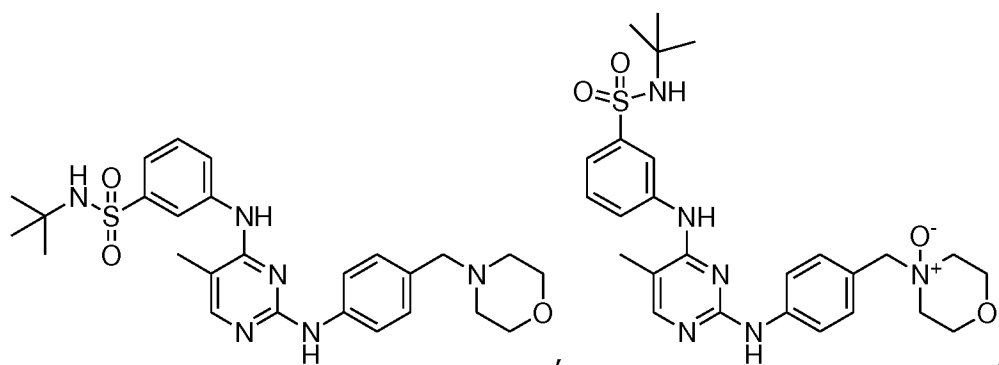
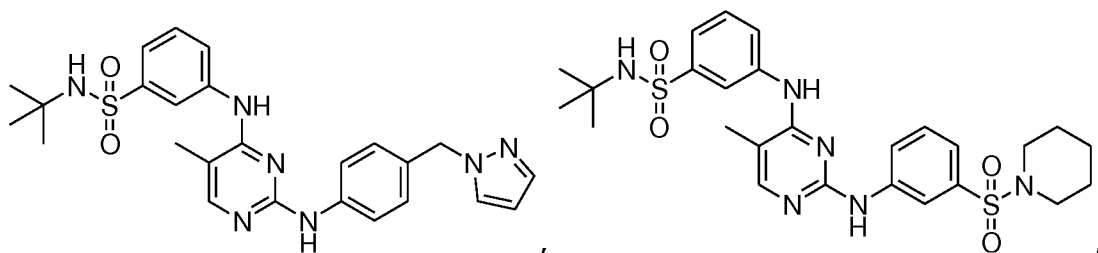
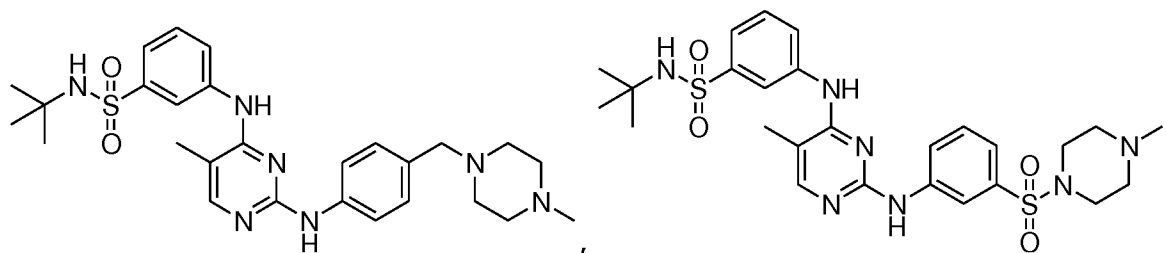
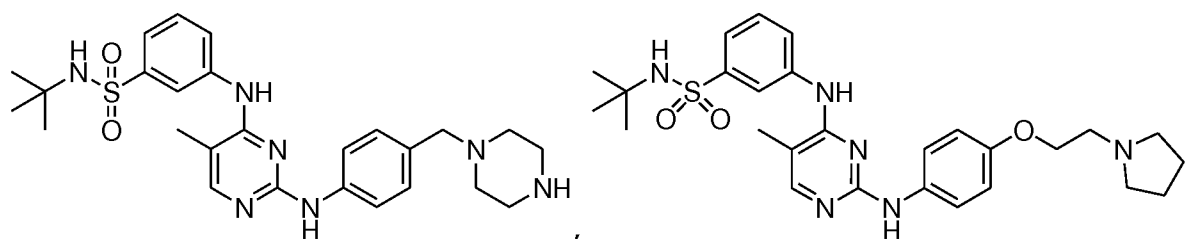
15

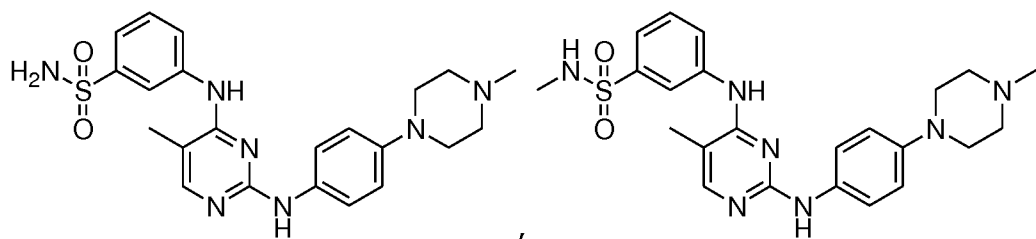
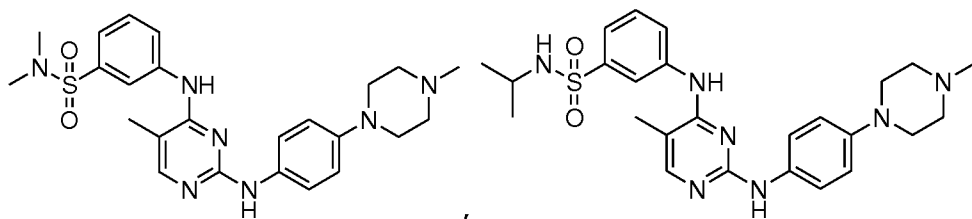
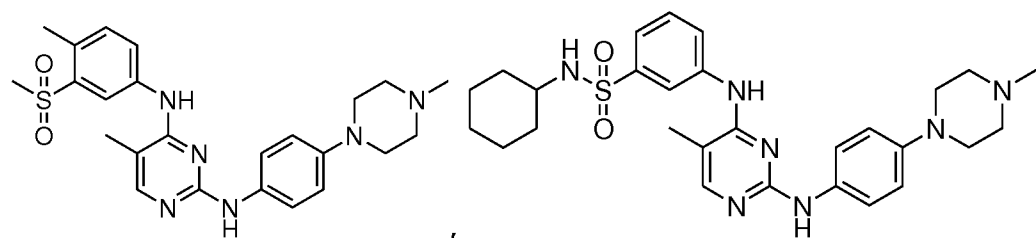
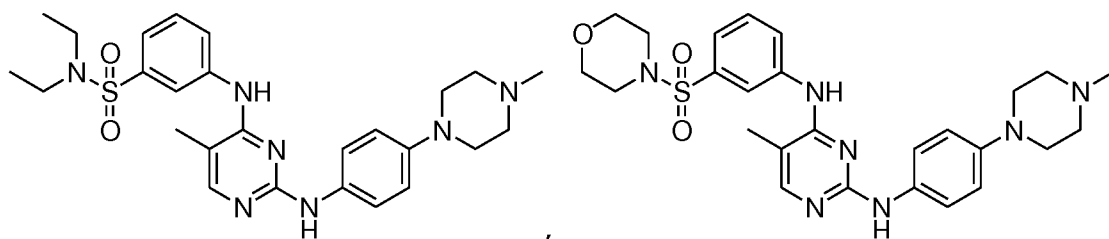
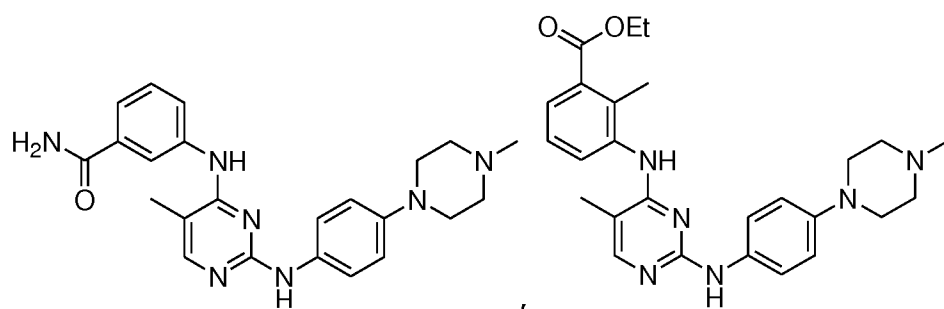


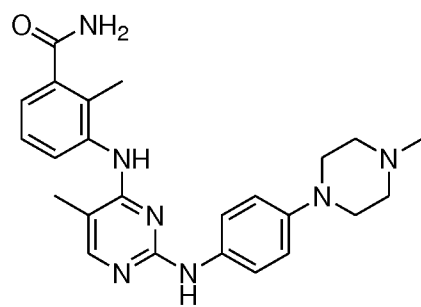
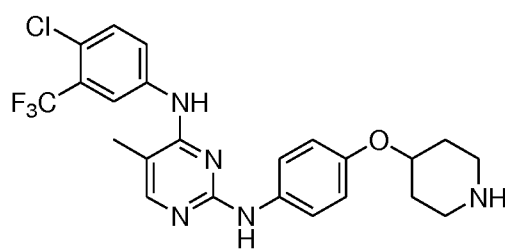
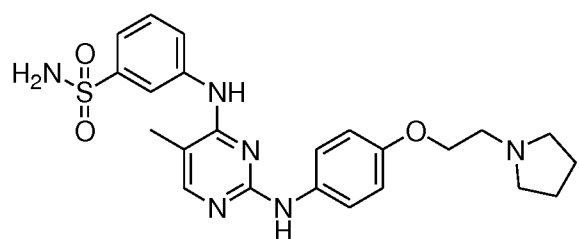
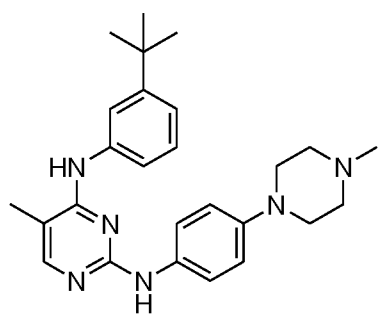
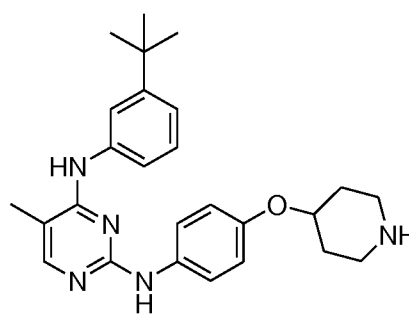
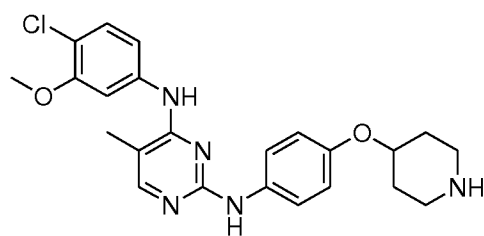
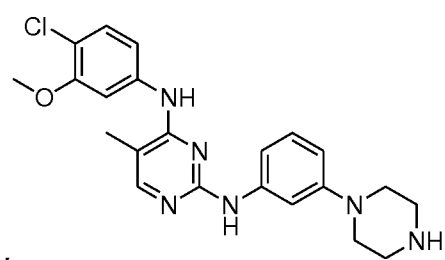
XII**XV****XVI****XVII**

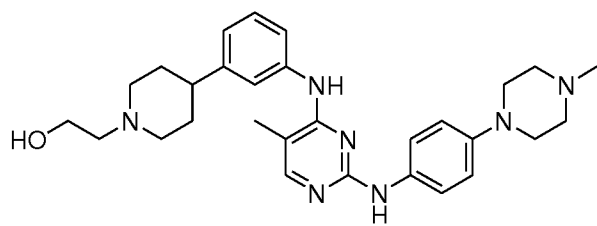
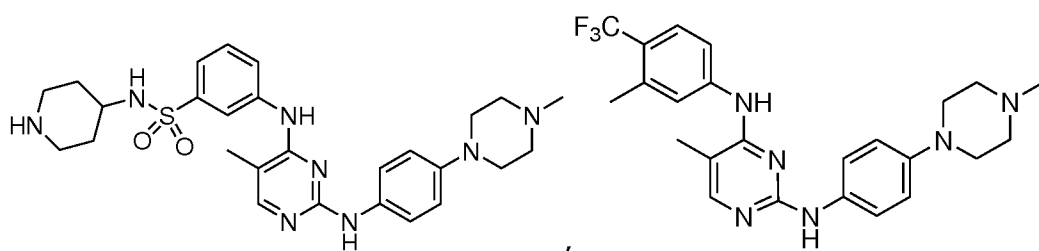
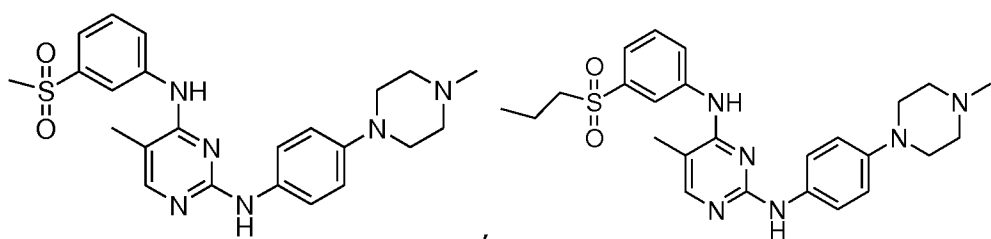
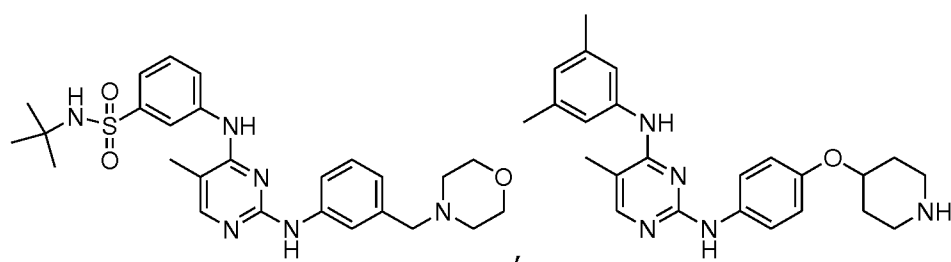
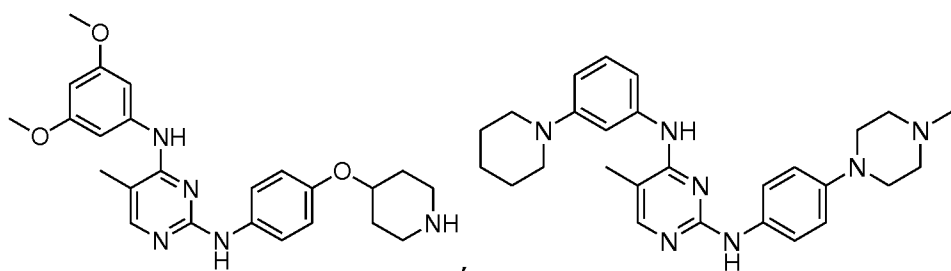
**XVIII****XIX****XX****XXIII****XXIV****XXV****XXVI****XXVII****XXVIII****XXIX**

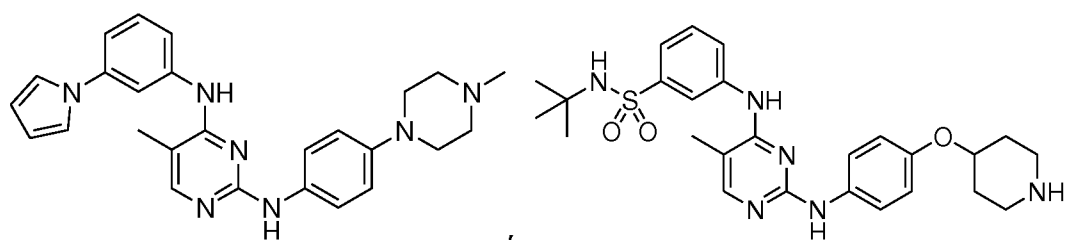
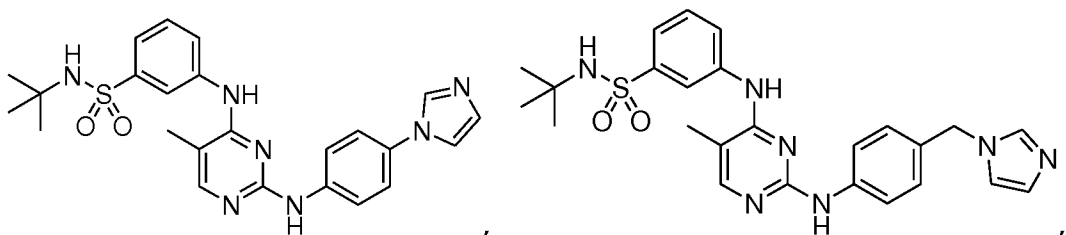
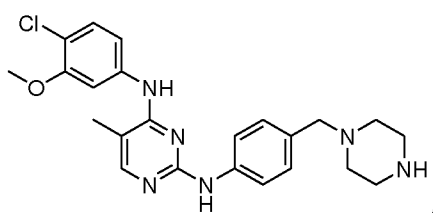
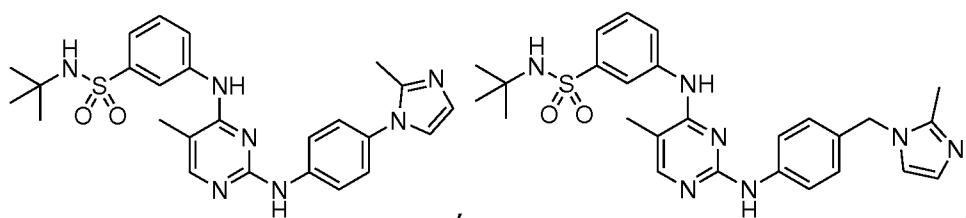
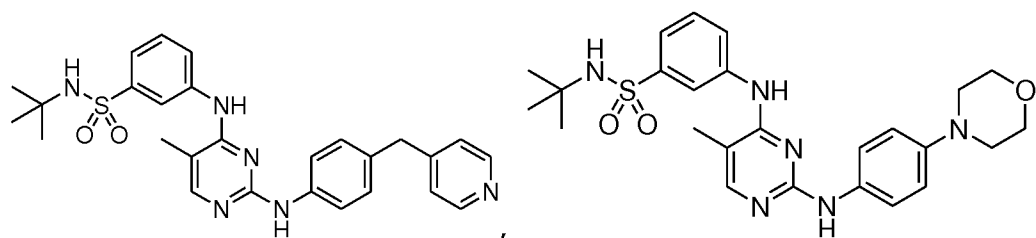
**XXXIV****XXXV****XXXVIII****XXXIX****XL****XLI****XLII****XLIII****XLIV****XLV**

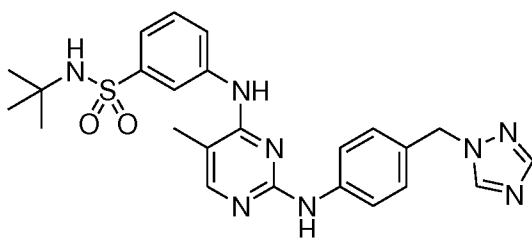
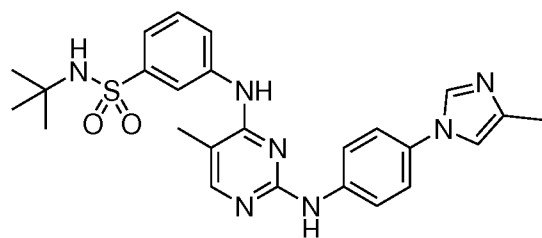
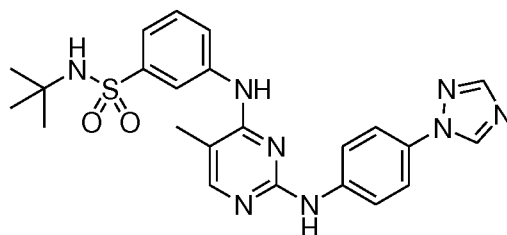
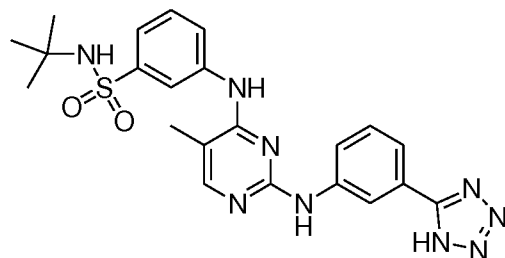
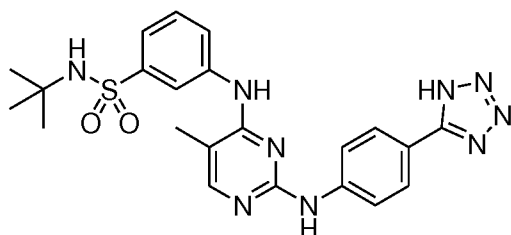
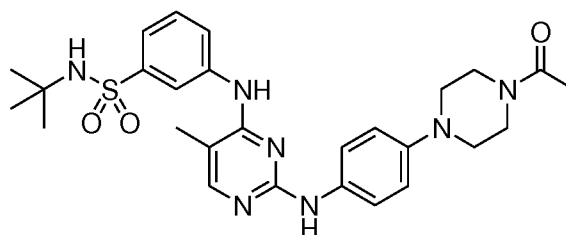
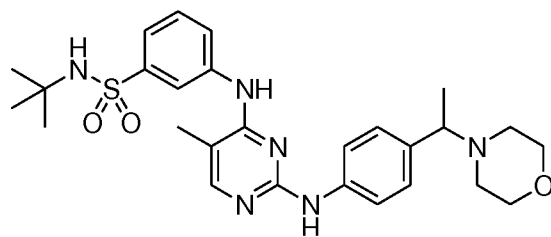
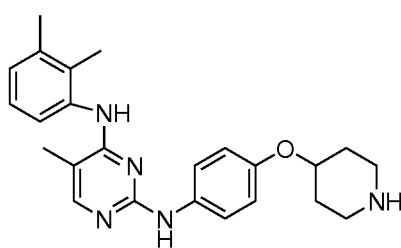
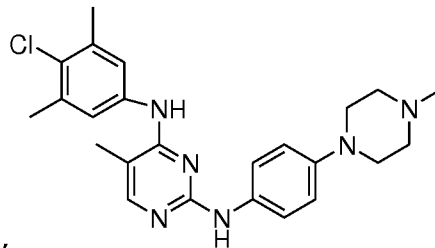
**XLVI****XLVII****L****LI****LII****LV****LVI****LVII**

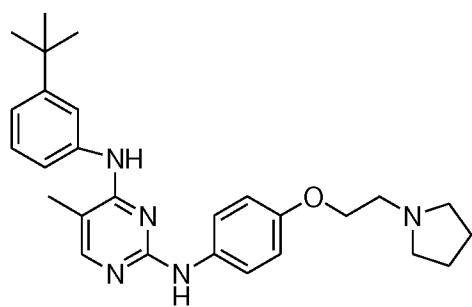
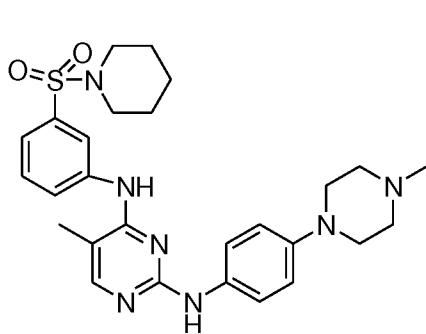
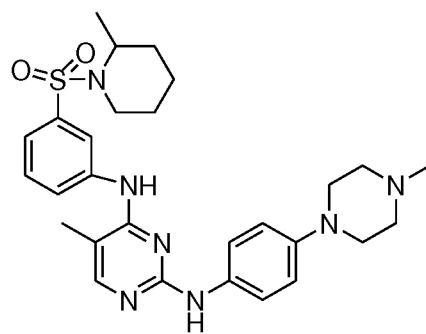
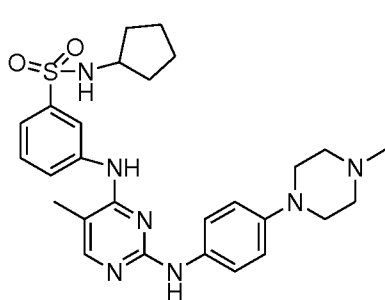
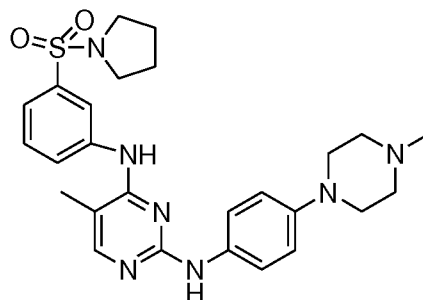
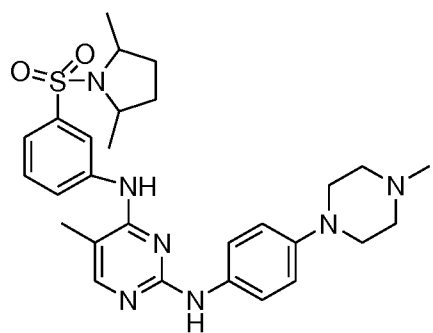
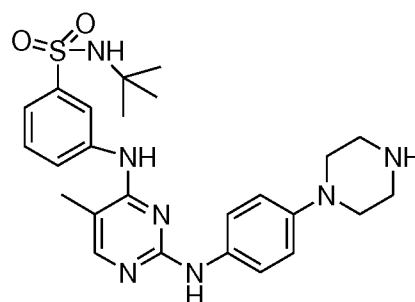
**LVIII****LIX****LX****LXI****LXII****LXIII****LXIV****LXV****LXVI****LXVII**

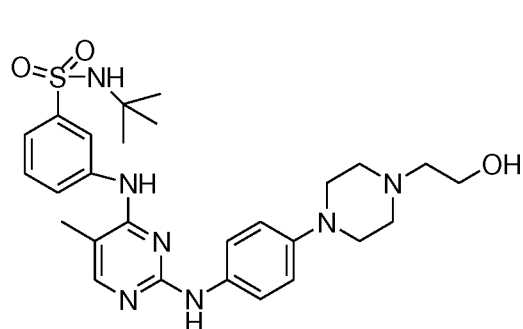
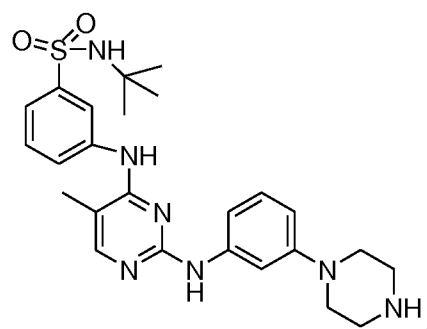
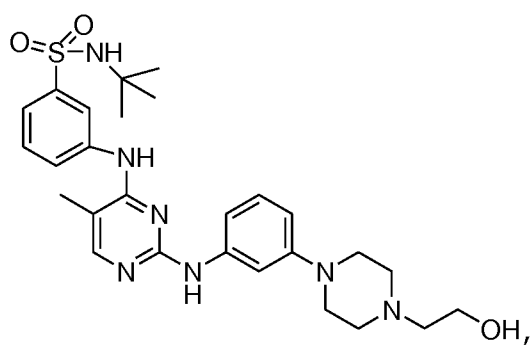
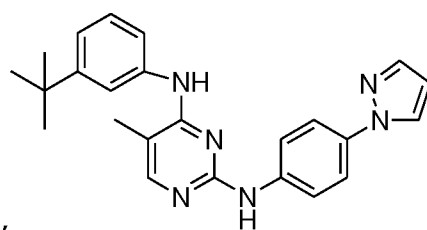
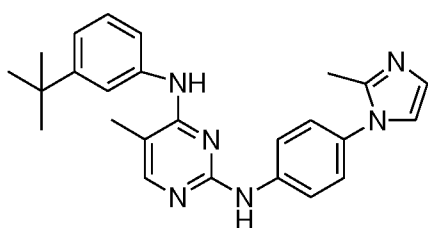
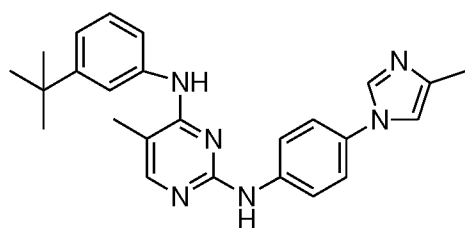
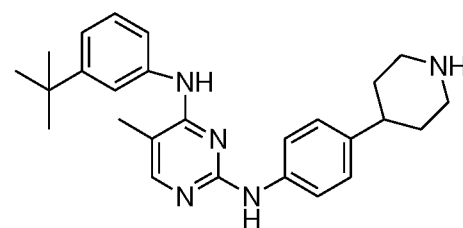
**LXVIII****LXIX****LXX****LXXVIII****LXXIX****LXXXII****LXXXIII**

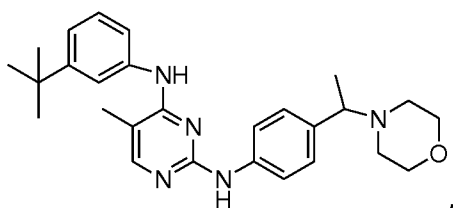
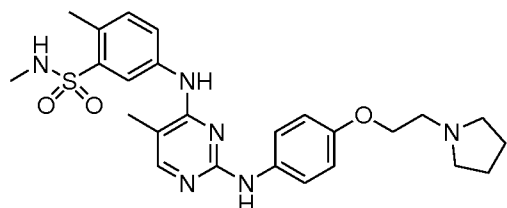
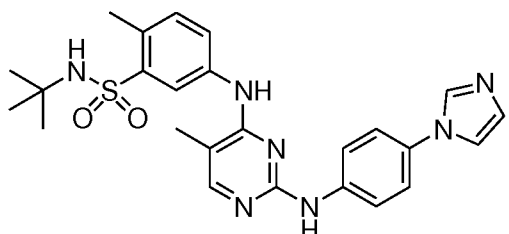
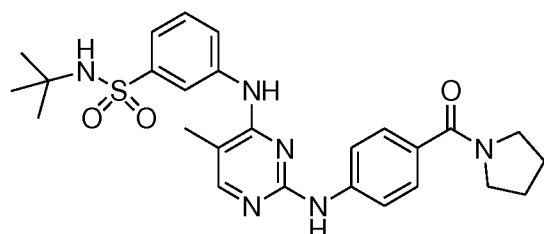
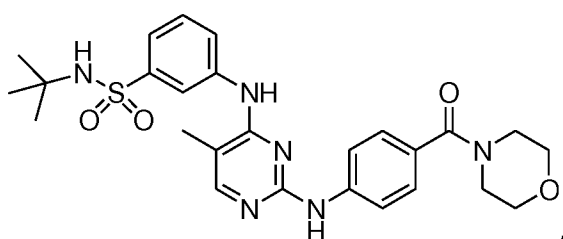
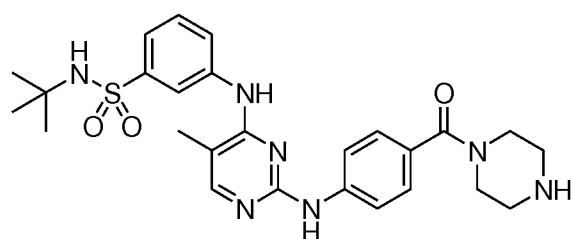
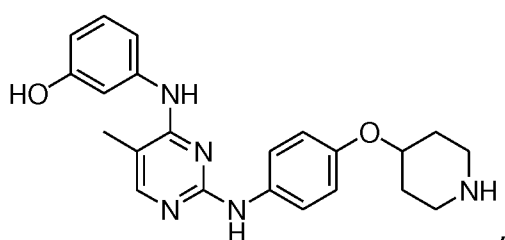
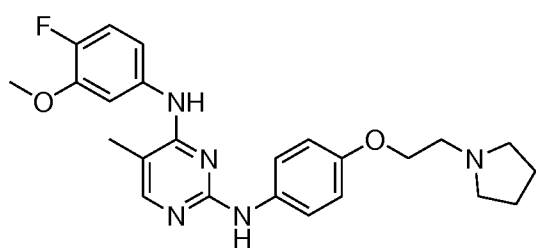
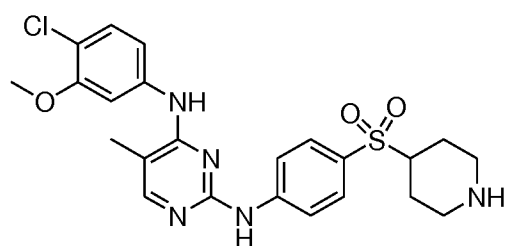
**LXXXIV****LXXXV****LXXXVI****LXXXVII****LXXXVIII****LXXXIX****XC****XCI****XCII**

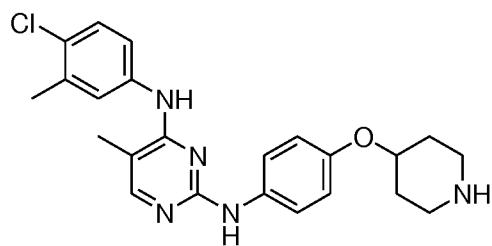
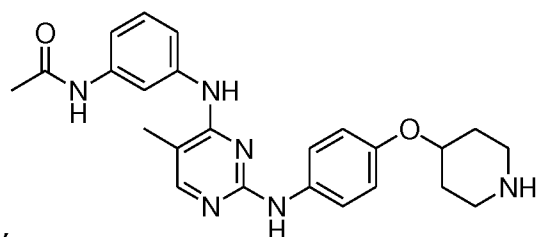
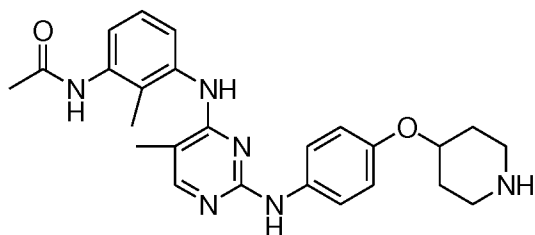
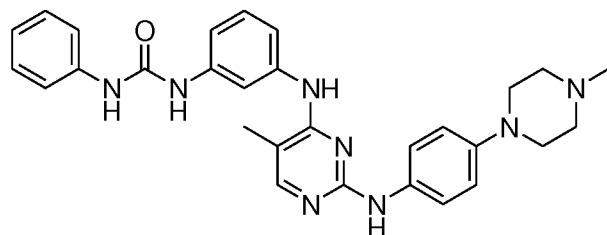
**XCIII****XCVIII****CI****CII****CIV****CV****CVI****CVII****CVIII**

**CXIX****CX****CXI****CXII****CXIII****CXIV****CXV****CXVII****CXVIII**

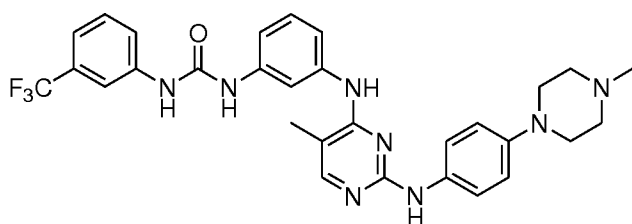
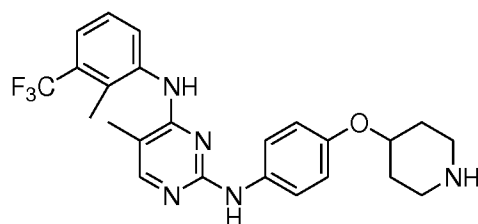
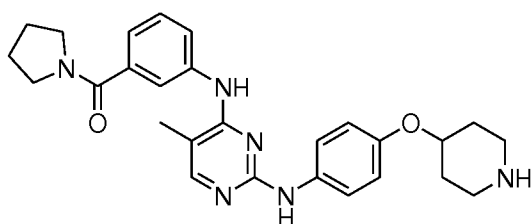
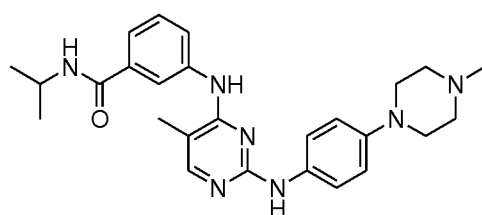
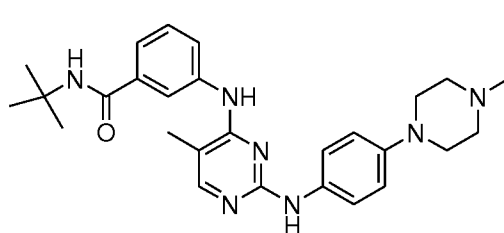
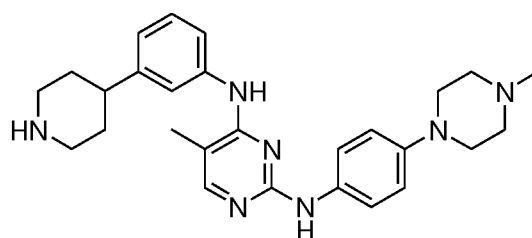
**CXIX****CXXI****CXXII****CXXIII****CXXIV****CXXV****CXXVI**

**CXXVII****CXXVIII****CXXIX****CXXX****CXXXII****CXXXIII****CXXXIV**

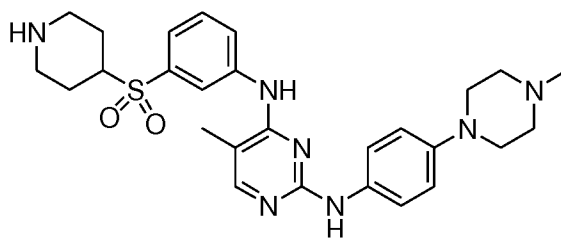
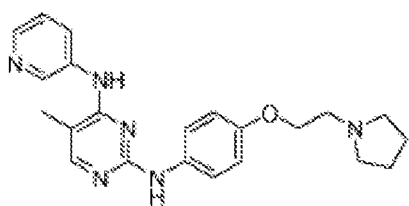
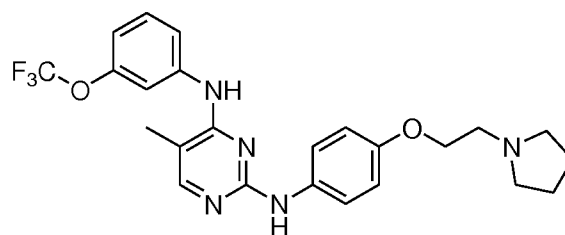
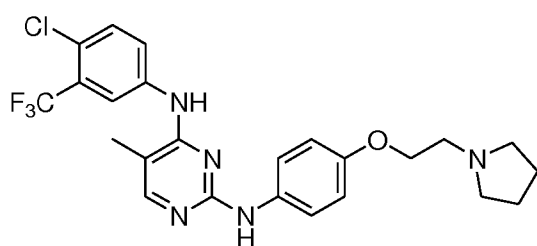
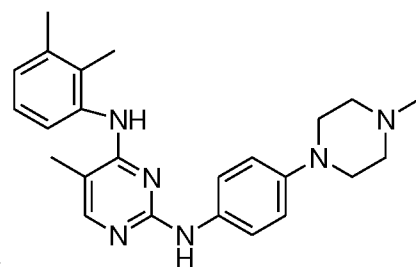
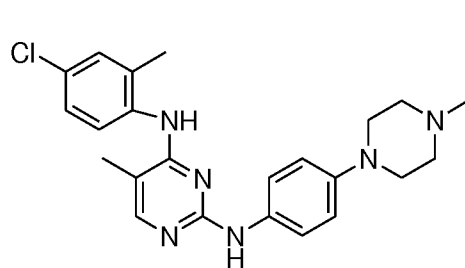
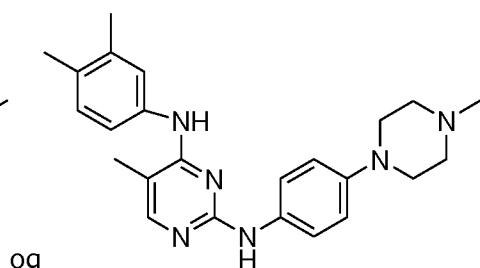
**CXXXV****CXXXVI****CXXXVII****CXXXVIII****CXXXIX****CXL****CXLI****CXLII****CXLIV**

**CXLV****CXLVI****CXLVII****CXLVIII**

5

**CXLIX****CL****CLI****CLII****CLIII****CLIV**

10

**CLV****CLVII****CLVIII****CLIX****CLX****CLXI****CLXII**

eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer, N-oksider og individuelle diastereomerer derav.

Farmasøytisk sammensetning kjennetegnet ved at det omfatter minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller dens N-oksider, eller farmasøytisk

akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer og individuelle diastereomerer derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer for den.

Forbindelsen som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat,
5 solvat, krystallform N-oksider og individuelle diastereomerer derav, eller en sammen-
setning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en angiogenforbundet
forstyrrelse.

Forbindelsen som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat,
10 solvat, krystallform N-oksider og individuelle diastereomerer derav, eller en
sammensetning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ
forstyrrelse, en kreftsykdom, øyesykdom, betennelse, psoriasis eller en virusinfeksjon.

Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse som angitt over, hvor
15 nevnte forstyrrelse er en øyesykdom, og øyesykdommen er proliferativ diabetisk retino-
pati.

Forbindelsen som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat,
solvat, krystallform, N-oksider og individuelle diastereomerer derav, eller en sammen-
20 setning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en myeloidforbundet
forstyrrelse.

Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse som angitt over, hvor
nevnte forstyrrelse er en myeloproliferativ forstyrrelse valgt fra gruppen bestående av poly-
25 cythemia vera, essensiell trombocytomi, og myeloid fibrose med myeloid metaplasia

Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse som angitt over, hvor
nevnte kreftsykdommen er valgt fra en gruppe bestående av en alimentær/mage- og
tarmkanalkreft, tykktarmskreft, leverkreft, hudkreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft,
30 lymfom, leukemi, nyrekreft, lungekreft, muskelkreft, benkreft, urinblærekreft og hjernekreft.

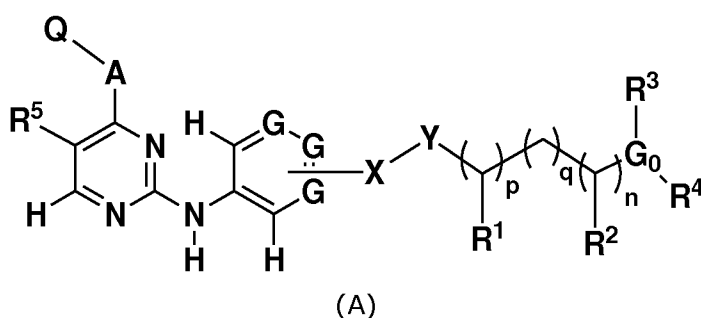
Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse som angitt over, hvor
nevnte forstyrrelse er leukemi, og leukemien er kronisk myelogen leukemi (CML).

35 Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse som angitt over, hvor
nevnte kroniske myelogene leukemi er motstandsdyktig overfor nåværende behandlinger.

Forbindelsen som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller krystallform derav, for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ forstyrrelse i et individ med behov for det.

5 Forbindelsen som angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller krystallform derav, for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ forstyrrelse i et individ med behov for det.

Ifølge én utførelsesform er det tilveiebrakt en forbindelse med strukturformel (A):



Ifølge en annen utførelsesform er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for behandling av en angiogenassosiert forstyrrelse, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til et individ som trenger det, av en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med strukturformel (A) eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, polymorfer, krystallformer, N-oksider og individuelle enantiomerer og diastereomerer derav, til et individ som trenger slik behandling.

Ifølge andre utførelsesformer er det tilveiebrakt farmasøytiske preparater og fremstilte gjenstander, inkludert minst én forbindelse med strukturformel (A) eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer og individuelle diastereomerer derav.

Nærmere beskrivelse

A. Uttrykk og definisjoner

Den følgende terminologi og de følgende definisjoner gjelder slik de er brukt i den foreliggende søknad, generelt i overensstemmelse med terminologien anbefalt av International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC):

Uttrykket "heteroatom" henviser til hvilket som helst annet atom enn karbon, for eksempel N, O eller S.

Uttrykket "aromatisk" henviser til en syklisk konjugert molekylenheter med en stabilitet på grunn av delokalisering, som er signifikant større enn den til en hypotetisk lokalisert struktur, slik som Kekulé-strukturen.

Uttrykket "heterosyklisk" henviser, når det er brukt for å beskrive en aromatisk ring, til de aromatiske ringene som inneholder minst ett heteroatom, som definert ovenfor.

Uttrykket "heterosyklisk" henviser, når det er brukt for å beskrive en aromatisk ring, til andre sykliske (det vil si ringinneholdende) grupper enn aromatiske grupper, idet
5 den sykliske gruppen er dannet av mellom 3 og ca. 14 karbonatomer og minst ett heteroatom beskrevet ovenfor.

Uttrykket "substituert heterosyklisk" henviser, både for aromatiske og ikke-aromatiske strukturer, til heterosykliske grupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet nedenfor.

10 Uttrykket "alkyl" henviser til en enverdig, rettkjedet eller forgrenet hydrokarbongruppe som har fra 1 til ca. 12 karbonatomer, for eksempel metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl, n-pentyl (også kjent som n-amyl), n-heksyl og lignende. Uttrykket "lavere alkyl" henviser til alkylgrupper med 1-6 karbonatomer.

Uttrykket "substituert alkyl" henviser til alkylgrupper som videre bærer én eller
15 flere substituenten, slik som hydroksy, alkoksy, merkaptogruppe, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, aryloksy, substituert aryloksy, halogen, cyano, nitro, amino, amido, aldehyd, acyl, oksyacyl, karboksyl, sulfonyl, sulfonamid, sulfuryl og lignende.

Uttrykket "alkenyl" henviser til rettkjedede eller forgrenede hydrokarbylgrupper
20 med minst én karbon-karbondobbeltbinding, og som har mellom ca. 2 og ca. 12 karbonatomer, og uttrykket "substituert alkenyl" henviser til alkenylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "alkynyl" henviser til rettkjedede eller forgrenede hydrokarbylgrupper med minst én karbon-karbontrippelbinding, og som har mellom ca. 2 og ca. 12 karbon-
25 atomer, og uttrykket "substituert alkynyl" henviser til alkynylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "aryl" henviser til aromatiske grupper som har mellom ca. 5 og ca. 14 karbonatomer, og uttrykket "substituert aryl" henviser til arylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

30 Uttrykket "heteroaryl" henviser til aromatiske ringer, hvor ringstrukturen er dannet med mellom 3 og ca. 14 karbonatomer og med minst ett heteroatom beskrevet ovenfor, og uttrykket "substituert heteroaryl" henviser til heteroarylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "alkoksy" henviser til resten $-O-$ alkyl, hvor alkyl er som definert
35 ovenfor, og uttrykket "substituert alkoksy" henviser til alkoksygrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "sykloalkyl" henviser til alkylgrupper som har mellom 3 og ca. 8 karbonatomer ordnet som en ring, og uttrykket "substituert sykloalkyl" henviser til sykloalkylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "alkylaryl" henviser til alkylsubstituerte arylgrupper, og uttrykket "substituert alkylaryl" henviser til alkylarylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "arylalkyl" henviser til arylsubstituerte alkylgrupper, og uttrykket "substituert arylalkyl" henviser til arylalkylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "arylalkenyl" henviser til arylsubstituerte alkenylgrupper, og uttrykket "substituert arylalkenyl" henviser til arylalkenylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "arylalkynyl" henviser til arylsubstituerte alkynylgrupper, og uttrykket "substituert arylalkynyl" henviser til arylalkynylgrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "arylen" henviser til toverdige, aromatiske grupper som har mellom 5 og ca. 14 karbonatomer, og uttrykket "substituert arylen" henviser til arylengrupper som videre bærer én eller flere substituenten beskrevet ovenfor.

Uttrykket "kjemisk forbundet" er definert som å danne en kjemisk enhet hvor to rester danner en direkte kjemisk binding mellom dem.

Uttrykket "kinase" henviser til hvilket som helst enzym som katalyserer addisjonen av fosfatgrupper til en proteinrest; for eksempel katalyserer serin- og treonin-kinaser addisjonen av fosfatgrupper til serin- og treoninrester.

Uttrykket "JAK-kinase" henviser til et enzym som finnes i celler i immunsystemet som deltar i cellesignaliseringsprosessen som resulterer i utviklingen av hvite blodlegemer.

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" henviser til mengden av forbindelsen eller det farmasøytiske preparatet som vil utløse den biologiske eller medisinske respons i et vev, system, dyr eller menneske som søkes av forskeren, veterinæren, legen eller annen kliniker, f. eks. gjenopprettelse eller opprettholdelse av vaskulostase eller forhindring av kompromisset eller tapet eller vaskulostasen; reduksjon av tumorbyrden; reduksjon av sykkelighet og/eller dødelighet.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt" henviser til det faktum at bæreren, fortynneren eller eksipiensen må være kompatibel med de øvrige bestanddelene i preparatet og ikke være skadelig for mottakeren derav.

Uttrykkene "administrering av en forbindelse" og "administrere en forbindelse" henviser til handlingen å gi en forbindelse eller et farmasøytisk preparat til individet som trenger slik behandling.

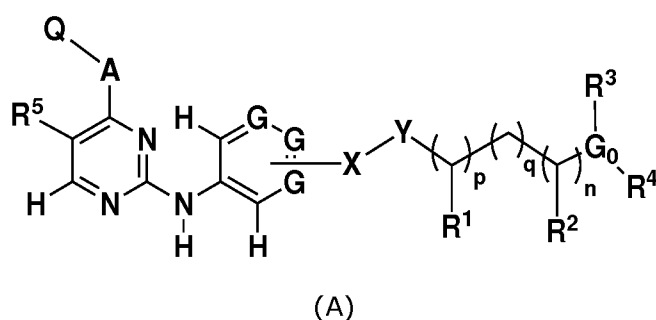
Uttrykket "antistoff" henviser til intakte molekyler av polyklonale eller monoklonale antistoffer, samt fragmenter derav, slik som Fab- og F(ab')₂- Fv- og SCA-fragmenter som er i stand til å binde en epitopdeterminant.

Uttrykket "vaskulostase" henviser til opprettholdelsen av den homøostatiske vaskulære funksjonering som fører til den normale fysiologiske funksjonering.

Uttrykket "vaskulostatiske midler" henviser til midlene som søker å ta hånd om tilstander hvor vaskulostase kompromitteres ved å forebygge tapet av eller gjenopprettelse eller opprettholdelse av vaskulostase.

B. Utførelsesformer av oppfinnelsen

Ifølge en utførelsesform av oppfinnelsen er det tilveiebrakt forbindelser med strukturformel (A) for anvendelse ved behandling av forskjellige sykdommer, forstyrrelser og patologier:



I strukturformel (A) kan X være hvilken som helst av en binding, O, C=O, SO₂ eller CH₂, og Y kan være en binding eller NR⁹; eller X og Y kan til sammen være en binding. I strukturformel (A) kan videre hver av R¹ og R² være hvilken som helst av H, C₁-C₆-substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert heteroring, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl; eller R¹ og R² kan til sammen være en binding; eller R¹ og R² kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m, hvor hver av p, q, r, n og m uavhengig av hverandre er et helt tall med verdien mellom 0 og 6.

I strukturformel (A) kan videre R⁹ være én av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, forgrenet C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-aminoalkyl og C₁-C₆-hydroksyalkyl; G₀ kan være én av N, O, H og CH, med det forbehold at dersom G₀ er N, kan hver av R³ og R⁴ være én av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert hydroksyalkyl eller aminoalkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert forgrenet alkyl, substituert eller usubstituert aryl, og substituert eller usubstituert heteroaryl; eller R³ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

Det er noen ytterligere forbehold som videre er rettet mot G₀ i strukturformel (A). Dersom G₀ er N, kan nærmere bestemt R¹ og R⁹ til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; eller R¹ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-

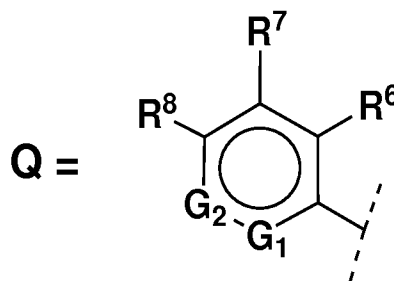
S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; eller R⁹ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; eller R³ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁶-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

Dersom G₀ er O i strukturformel (A), kan R³ være én av H, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-substituert eller usubstituert hydroksyalkyl eller aminoalkyl, substituert eller usubstituert forgrenet alkyl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert heterosyklisk rest forbundet gjennom karbon eller nitrogen, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl forbundet gjennom karbon eller nitrogen, uten noen gruppe R⁴; R¹ og R⁹ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; eller R¹ og R³ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; eller R⁹ og R³ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m og (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

Dersom G₀ = CH i strukturformel (A), kan hver av R³ og R⁴ være én av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert hydroksyalkyl eller aminoalkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert forgrenet alkyl, substituert eller usubstituert aryl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert heteroring forbundet gjennom karbon eller nitrogen, eller substituert eller usubstituert heteroaryl forbundet gjennom karbon eller nitrogen; eller R³ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CHR⁹)_r-(CHR⁹)_m-(CHR⁹)_p, (CHR⁹)_r-S-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO₂-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-NR⁹-(CHR⁹)_m og (CHR⁹)_r-O-(CHR⁹)_m.

I strukturformel (A) kan G videre være N eller CR⁶, og hver G er uavhengig av hver annen G, med det ytterligere forbehold at ikke mer enn to grupper G kan være N, med det ytterligere forbehold at for hver CR⁶ er hver R⁶ uavhengig av hver annen gruppe R⁶.

I strukturformel (A) er R⁵ videre metyl, og resten Q er som vist nedenfor:



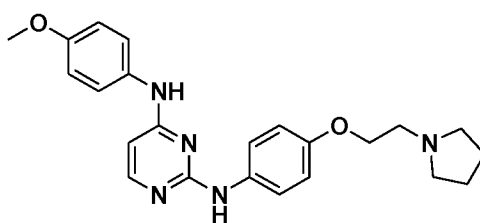
I resten Q kan hver av R⁶, R⁷ og R⁸ være én av H, C₁-C₆-substituert eller usubstituert alkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert alkenyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert alkynyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert hydroksyalkyl eller aminoalkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert forgrenet alkyl, C₁-C₆-substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl forbundet gjennom karbon eller et heteroatom,

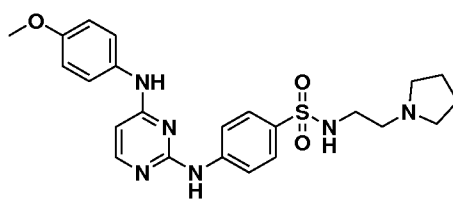
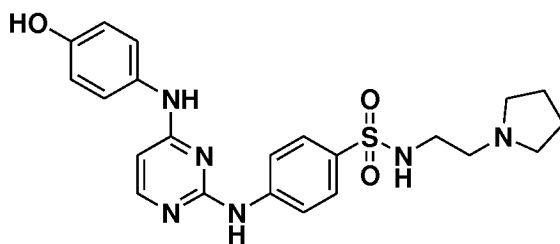
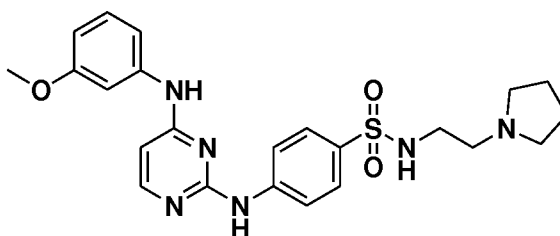
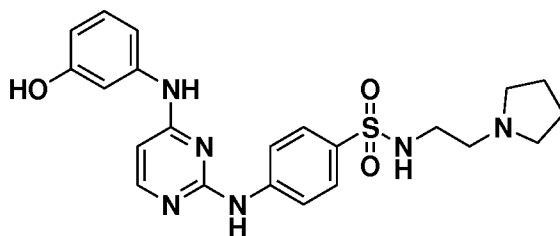
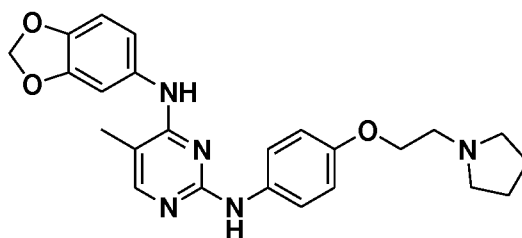
substituert eller usubstituert heteroaryl forbundet gjennom karbon, eller et heteroatom, C₁-C₆-alkoksy, et halogen, CF₃, -OCF₃, CHR³R⁴, SR³, SOR³, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, SO₃R³, POR³, PO₂R³, PO₂NR³R⁴, PO₂CR³R⁴, PO₃R³, NR³R⁴, NO₂, CN, OH, CONR³R⁴, COR³, COOR³, NR³COR⁴, NR³CONR³R⁴, OCONR³R⁴, CSNR³R⁴, CSR³, NR³CSNR³R⁴, SCONR³R⁴, SCSNR³R⁴ eller

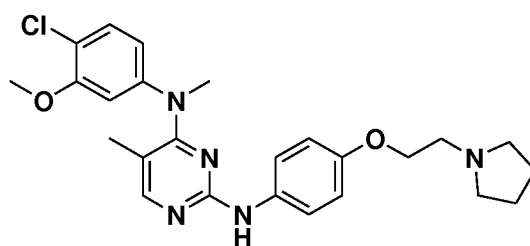
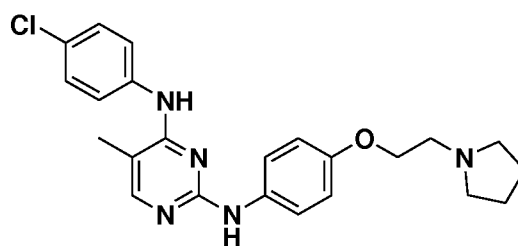
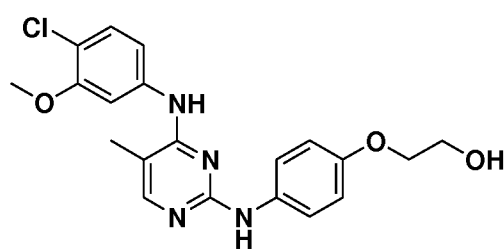
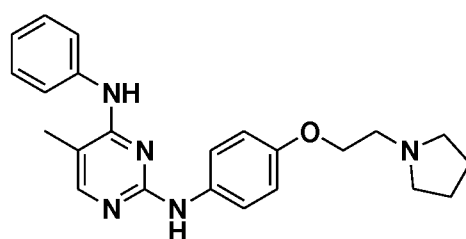
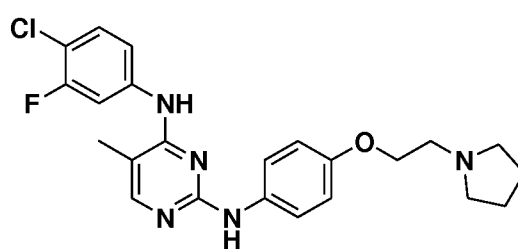
- 5 SCSNR³R⁴; eller hvilken som helst av R⁶ og R⁷ kan til sammen, eller R⁷ og R⁸ til sammen, eller R⁶ og R⁸ til sammen, danne en rest uavhengig valgt blant hvilken som helst av -HN-CH=CH-, -HN-N=CH-, -HN-N=N-, -O(CH₂)_nO-, -S(CH₂)_nS-, -N=CH-S-, -CH=N-O-, -CH=N-S-, -N=CH-O-, -C=N-O-, -C=N-O-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -O-CH=CH og -S-CH=CH-; eller R³ og R⁴ kan til sammen danne en rest, slik som én av (CHR⁹)_r-
 10 (CHR⁹)_m-(CHR⁹)_p, (CHR⁹)_r-S-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO₂-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-NR⁹-(CHR⁹)_m og (CHR⁹)_r-O-(CHR⁹)_m.

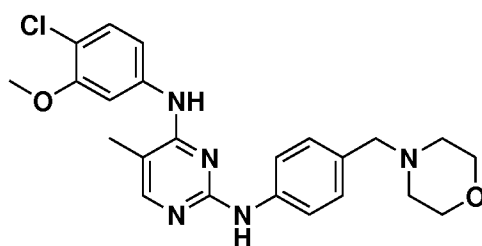
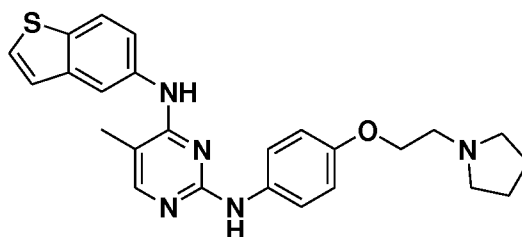
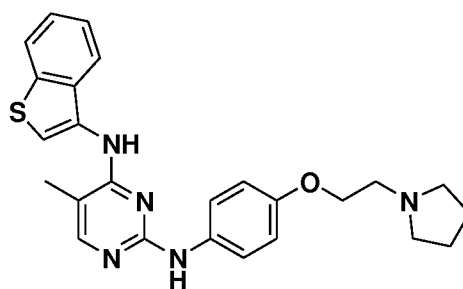
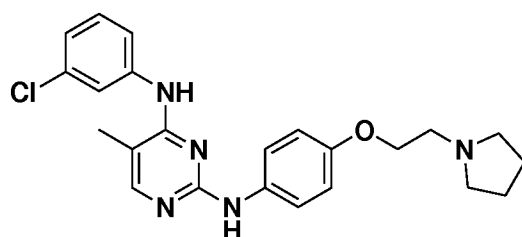
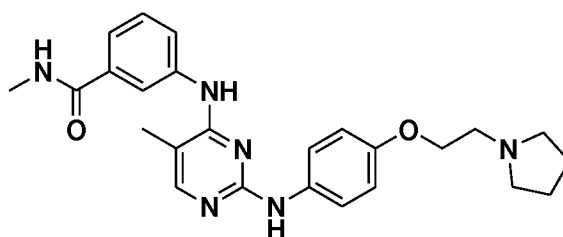
- I strukturformel (A) kan videre A være én av O, NR³, CR³R⁴, S, SO og SO₂; og i resten Q kan G₁ være hvilken som helst av CH, N, NH, S og O; og G₂ kan være hvilken som helst av CR⁷, N, NH, S og O, idet hver gruppe R⁷ er uavhengig av hver annen gruppe R⁷; og
 15 dersom G₁ eller G₂ er NH, S eller O, er Q en 5-leddet, heteroaromatisk ring som eventuelt er kondensert til en 6-leddet, aromatisk eller ikke-aromatisk ring; og dersom G₁ eller G₂ er N, er Q en 5- eller 6-leddet, aromatisk ring som eventuelt er kondensert til en 6-leddet, aromatisk eller ikke-aromatisk ring, med det ytterligere forbehold at X eller G₀ omfatter minst ett heteroatom inkludert med X og valgt blant O, S og N; eller G₀ omfatter minst fire
 20 ikke-hydrogenatomer, inkludert heteroatomet; og R³ og R⁴, eller R¹ og R⁹, eller R¹ og R⁴, eller R⁹ og R⁴, kan til sammen danne et aromatisk, heteroaromatisk, syklisk eller heterosyklisk ringsystem, eller dersom et ikke-syklisk system er til stede, er mer enn ett heteroatom til stede, og dersom A er NR³, omfatter hvilken som helst av R⁶, R⁷ og R⁸ eller hvilken som helst kombinasjon derav uavhengig minst to ikke-hydrogen-substituenten, eller dersom
 25 A er NR³, danner Q en kondensert ring fra R⁶ til R⁷, eller fra R⁷ til R⁸.

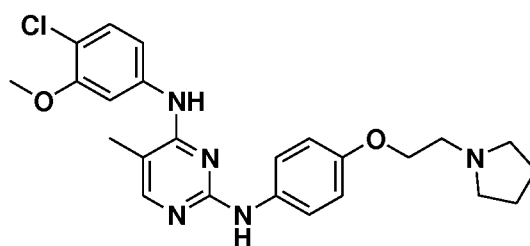
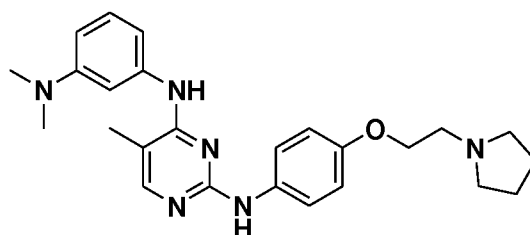
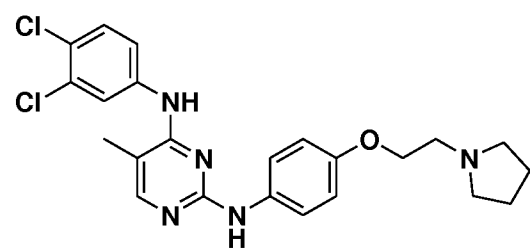
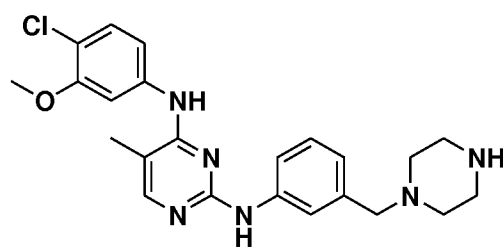
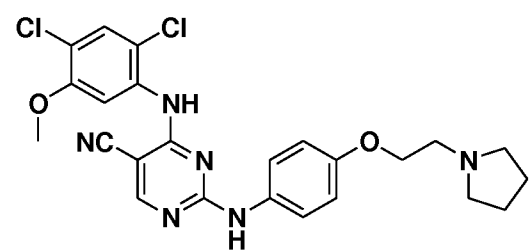
Noen eksempelvisse forbindelser beskrevet ved hjelp av strukturformel (A) som kan anvendes, omfatter de følgende forbindelser fra og med **I** til og med **CLXII** vist nedenfor:

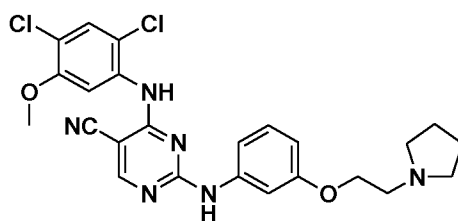
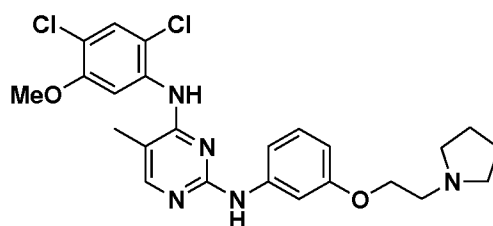
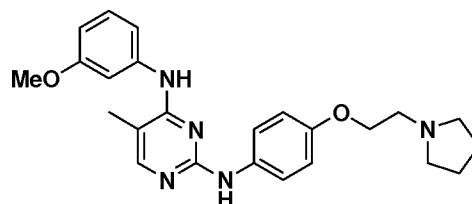
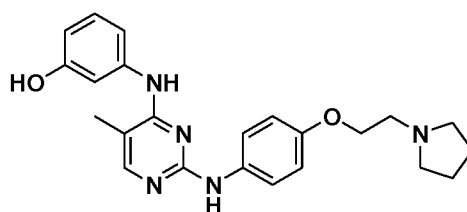
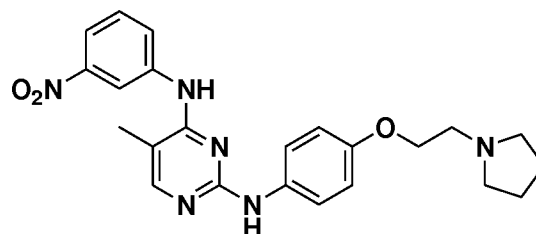
**I**

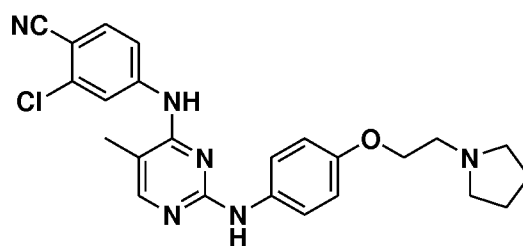
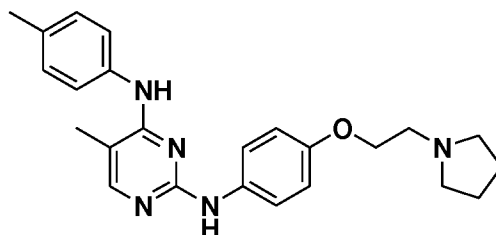
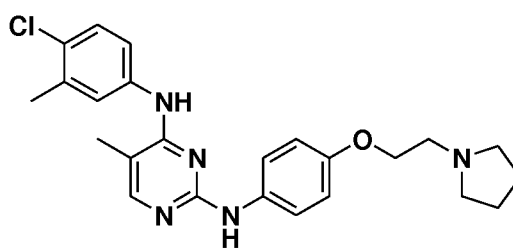
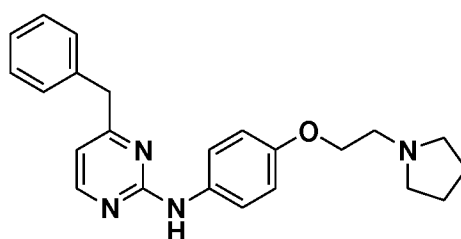
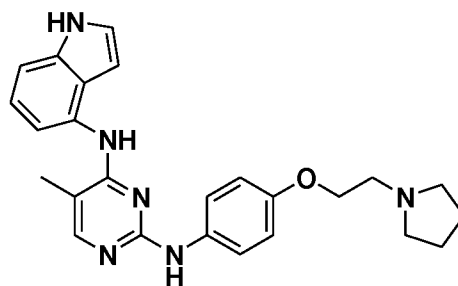
**II****III****IV****V****VI**

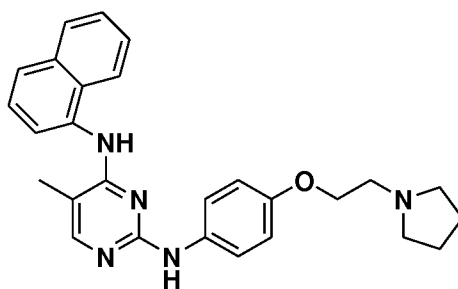
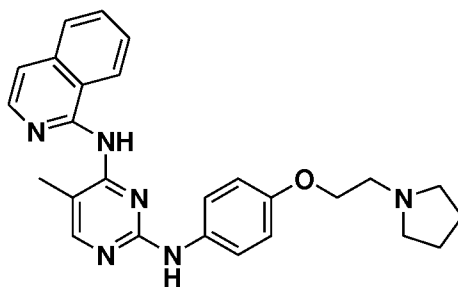
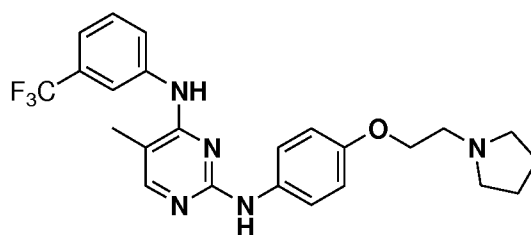
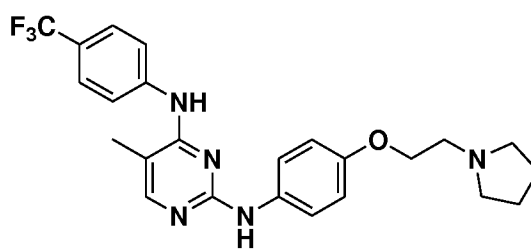
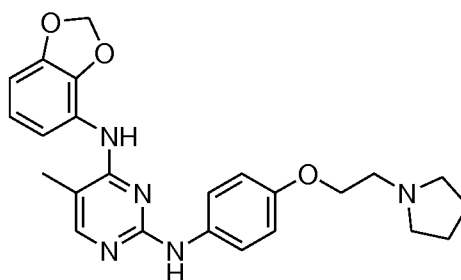
**VII****VIII****IX****X****XI**

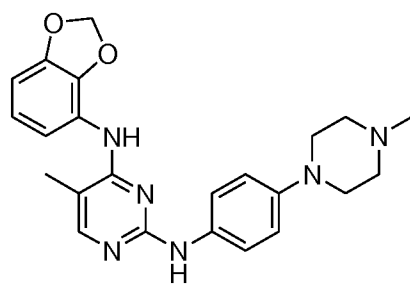
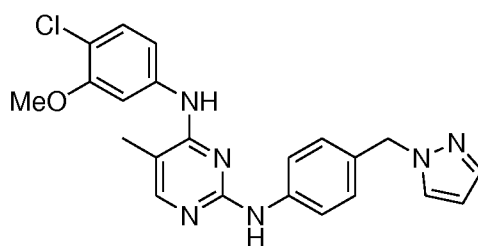
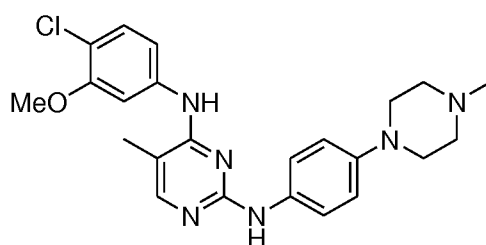
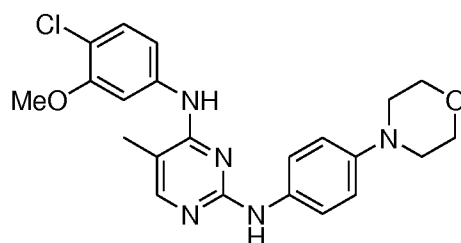
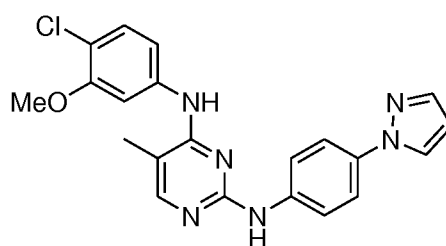
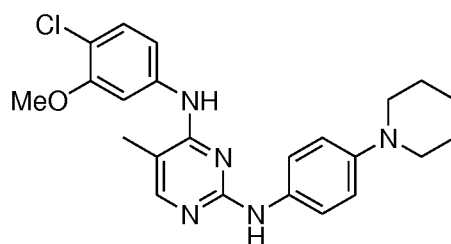
**XII****XIII****XIV****XV****XVI**

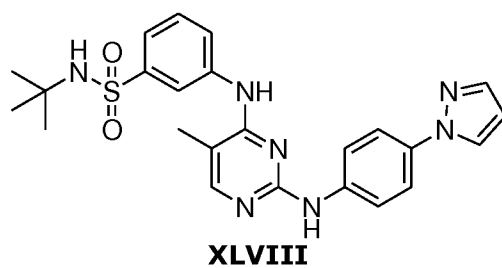
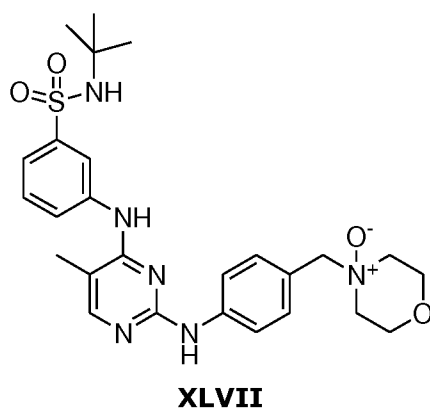
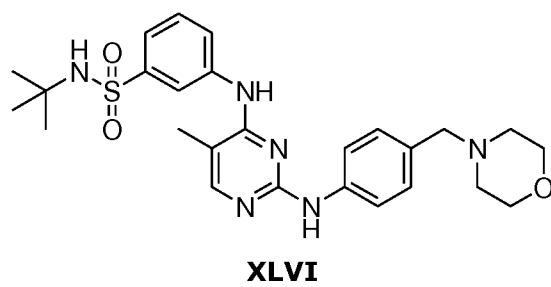
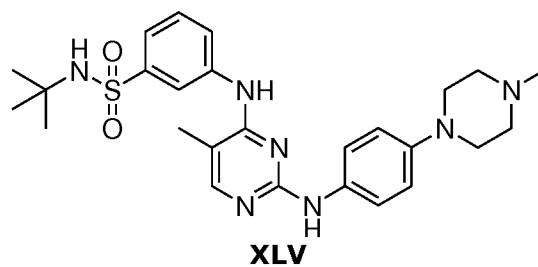
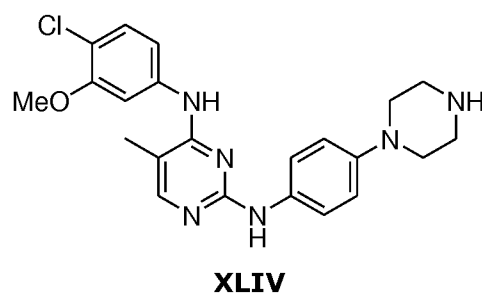
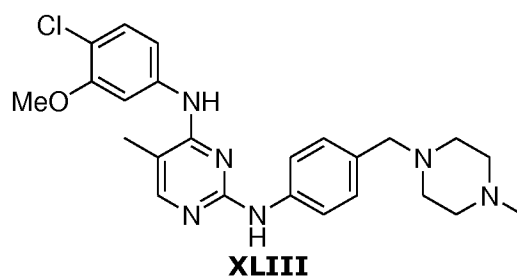
**XVII****XVIII****XIX****XX****XXI**

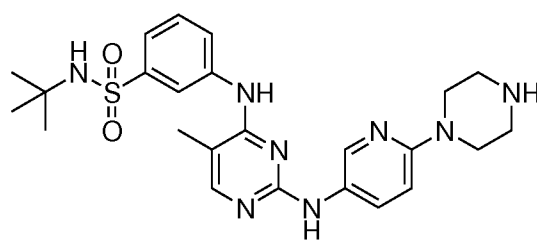
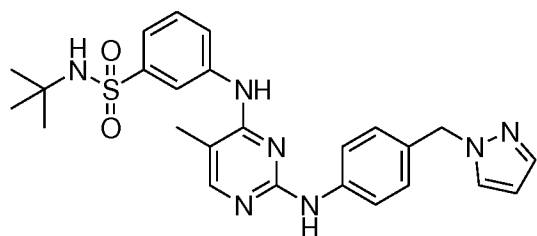
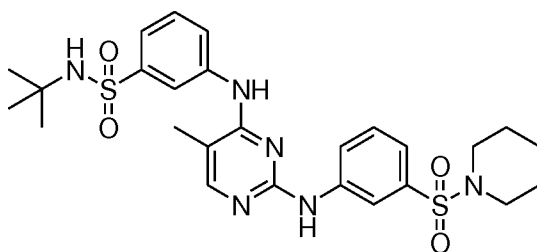
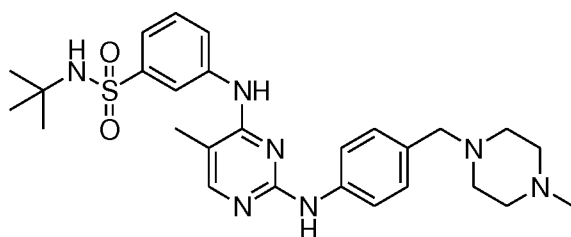
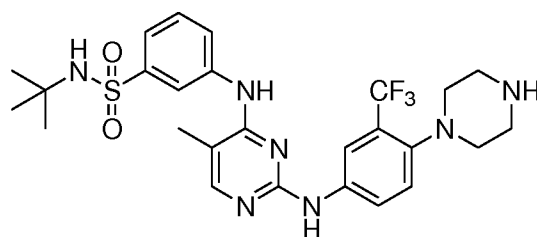
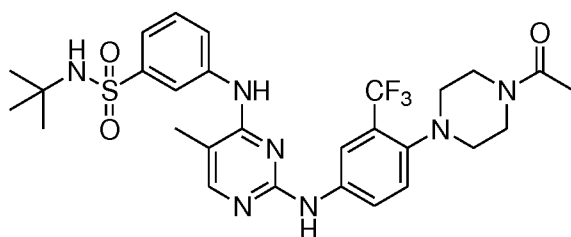
**XXII****XXIII****XXIV****XXV****XXVI**

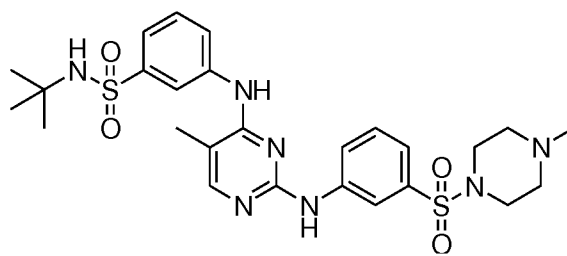
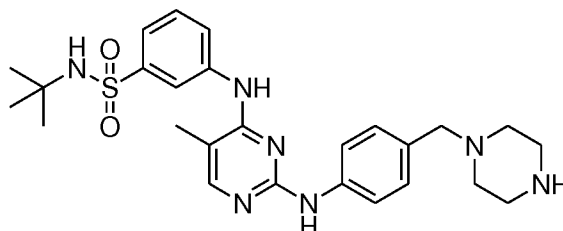
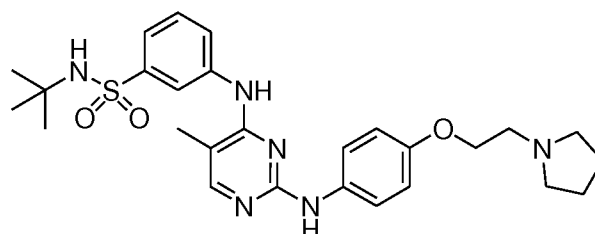
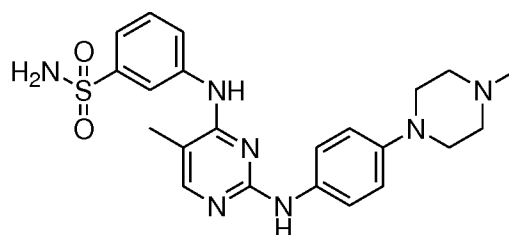
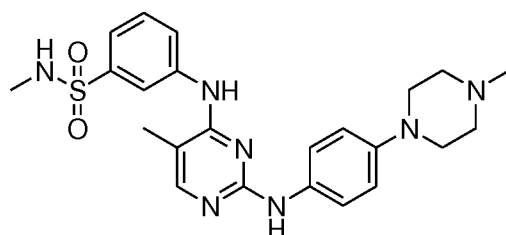
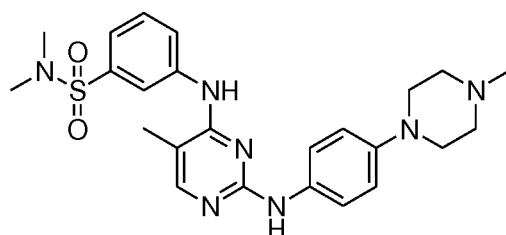
**XXVII****XXVIII****XXIX****XXX****XXXI**

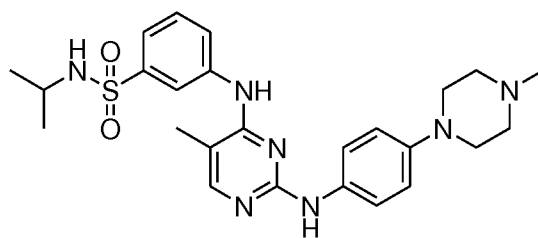
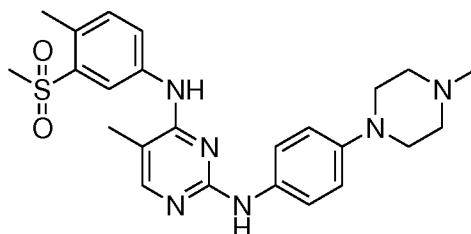
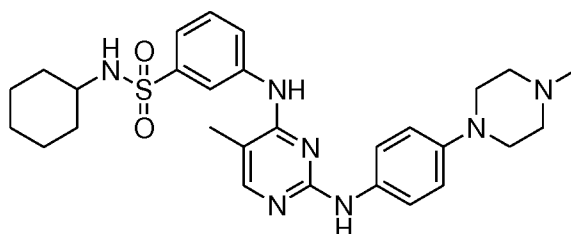
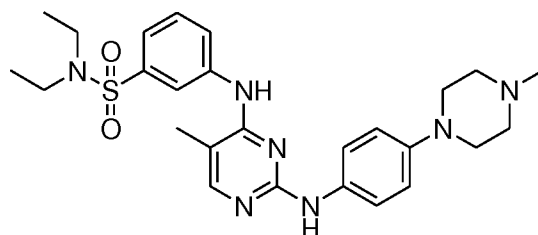
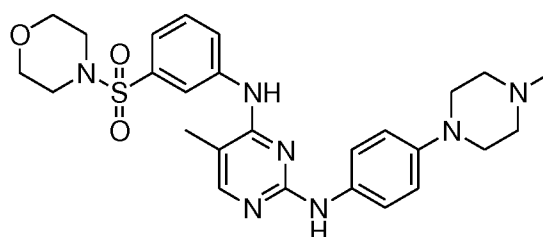
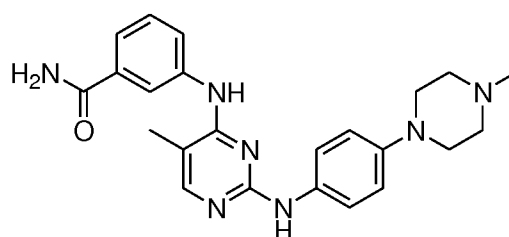
**XXXII****XXXIII****XXXIV****XXXV****XXXVI**

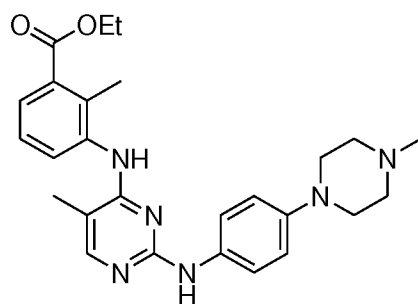
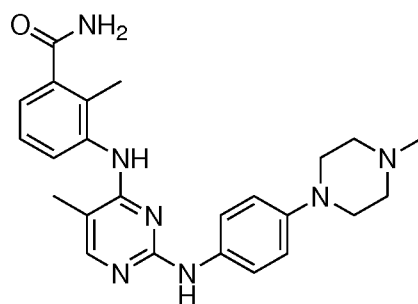
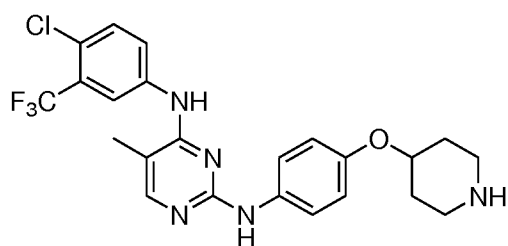
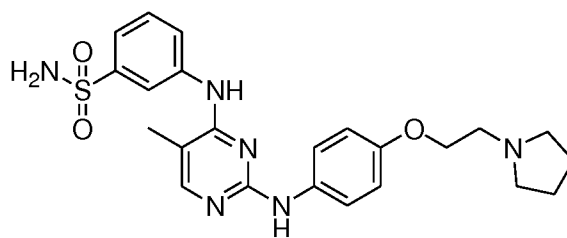
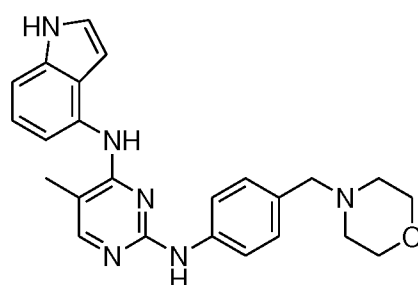
**XXXVII****XXXVIII****XXXIX****XL****XLI****XLII**

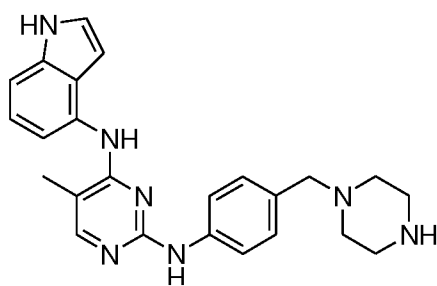
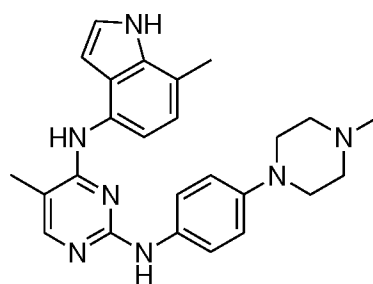
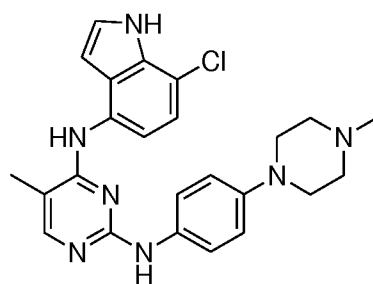
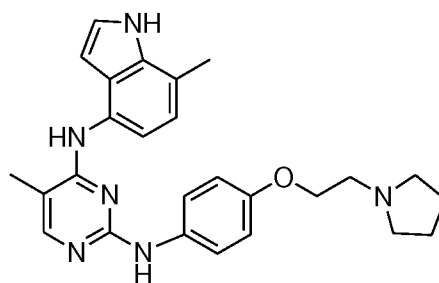
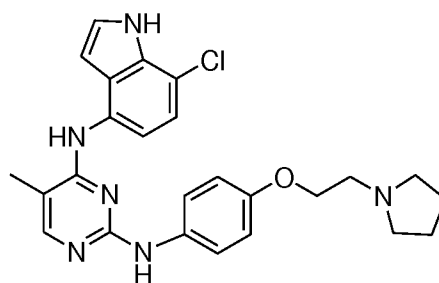


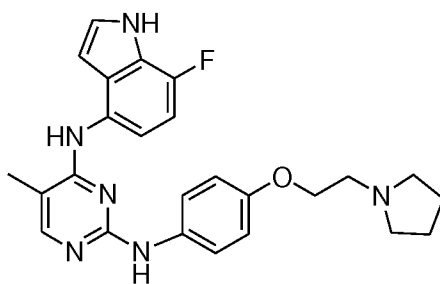
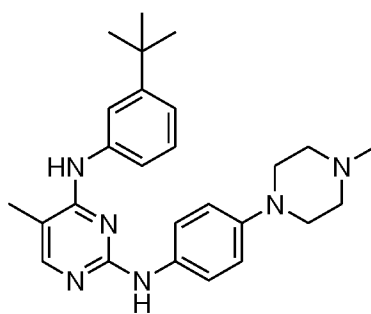
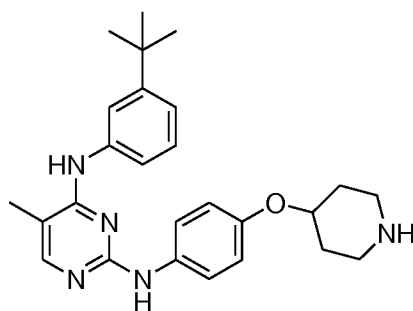
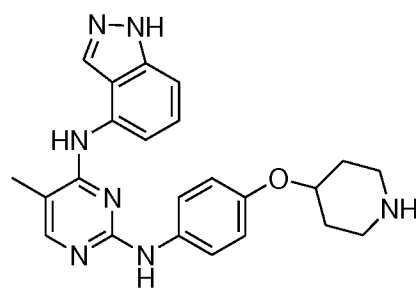
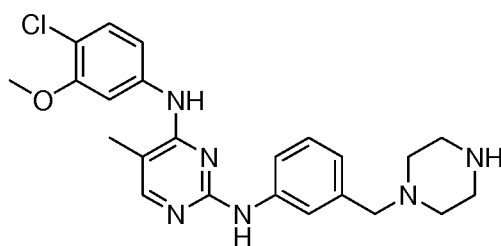
**XLIX****L****LI****LII****LIII****LIV**

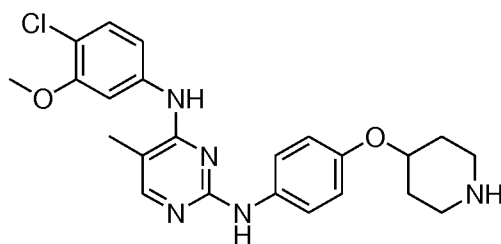
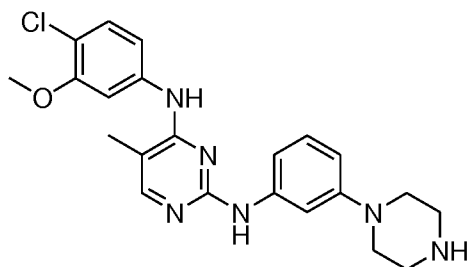
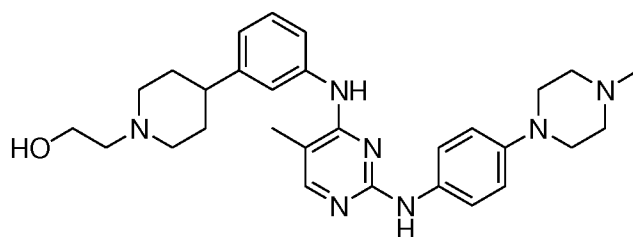
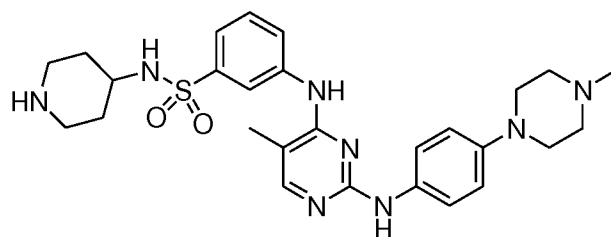
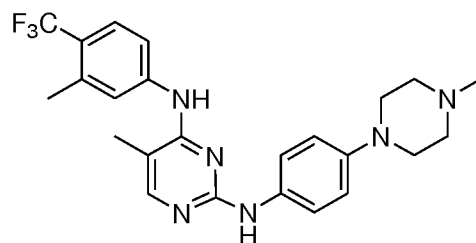
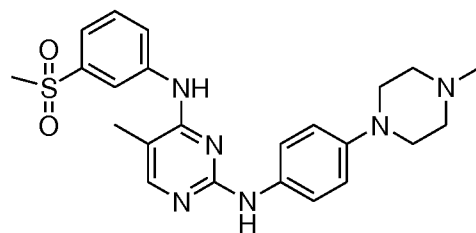
**LV****LVI****LVII****LVIII****LIX****LX**

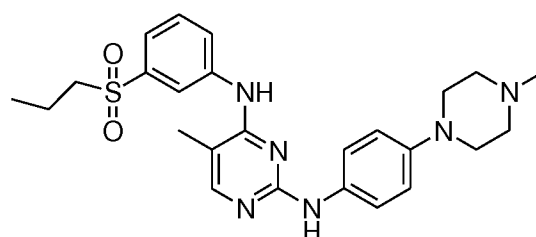
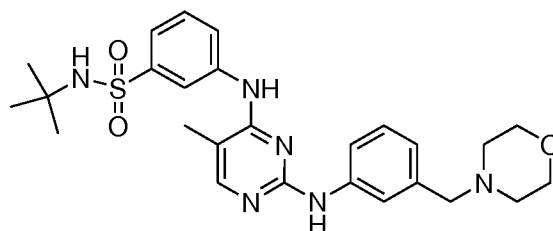
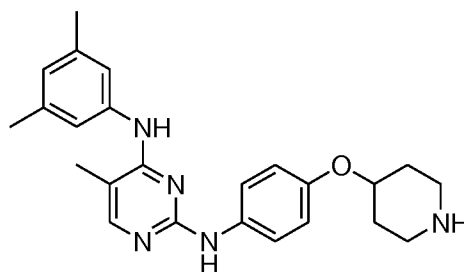
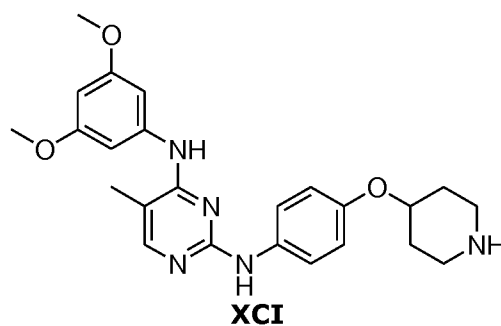
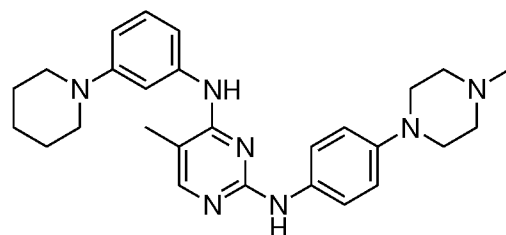
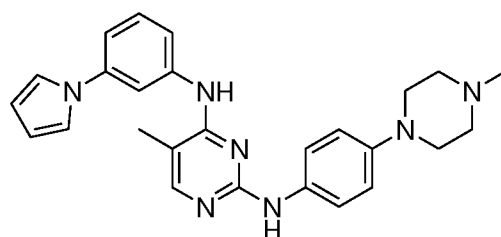
**LXI****LXII****LXIII****LXIV****LXV****LXVI**

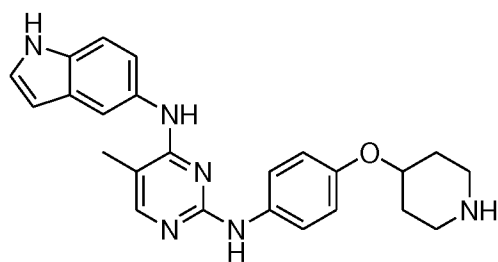
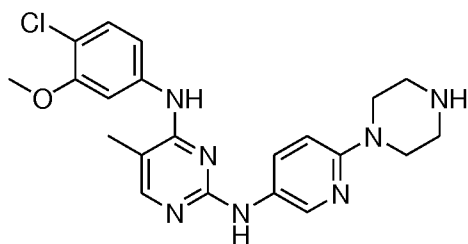
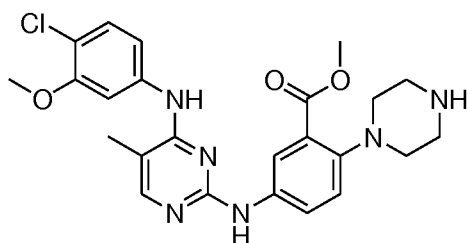
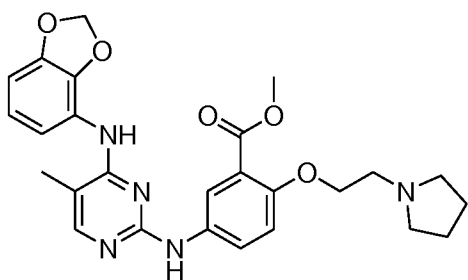
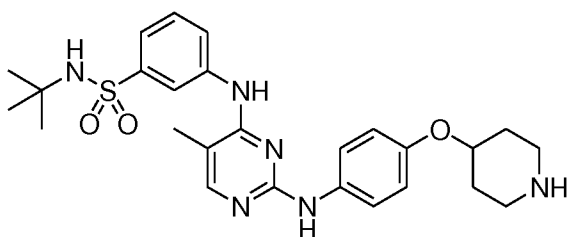
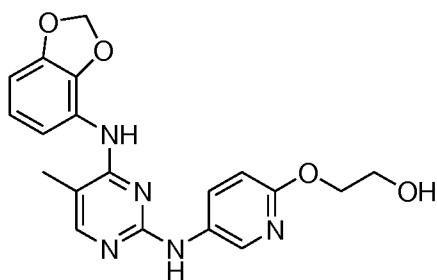
**LXVII****LXVIII****LXIX****LXX****LXXI**

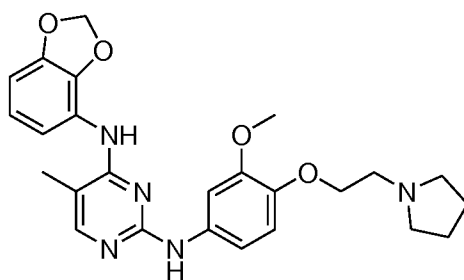
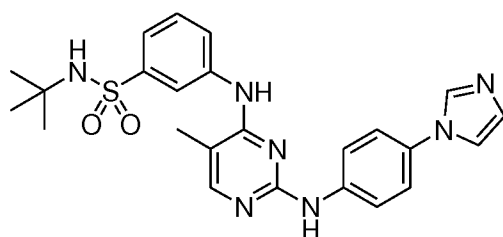
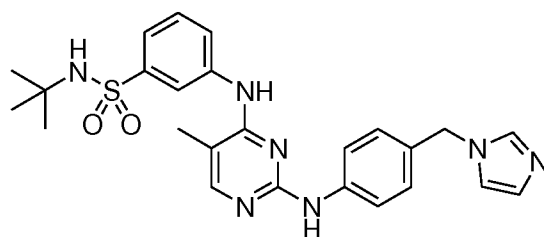
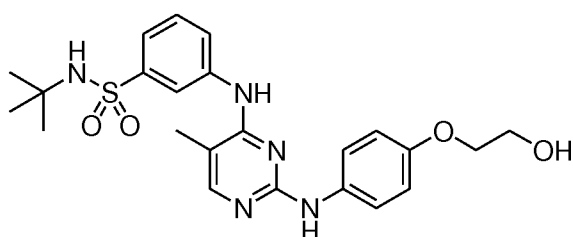
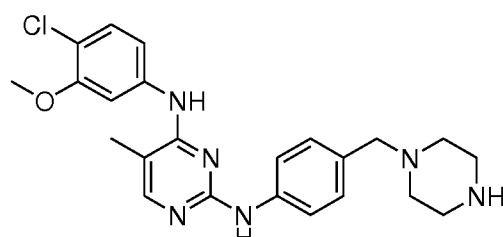
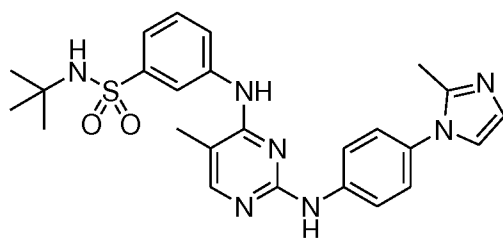
**LXXII****LXXIII****LXXIV****LXXV****LXXVI**

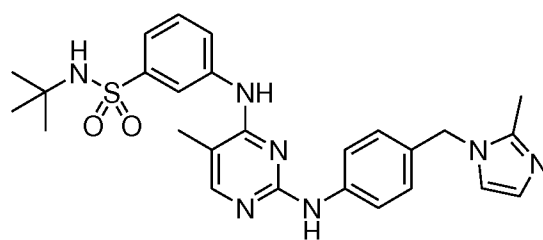
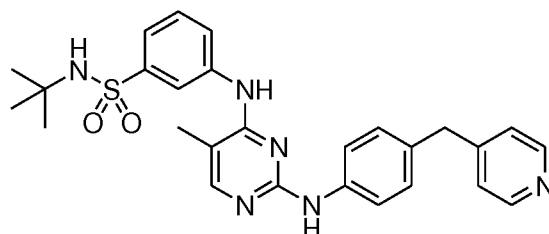
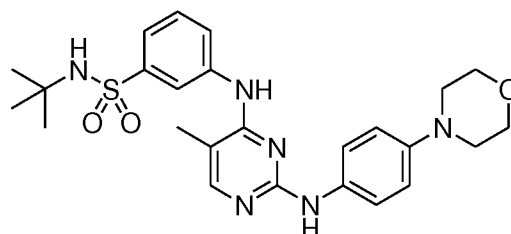
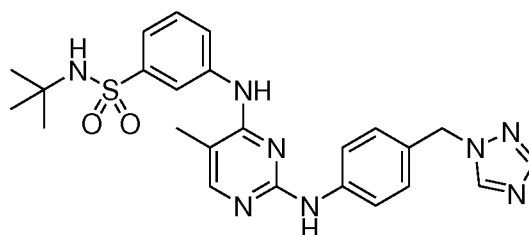
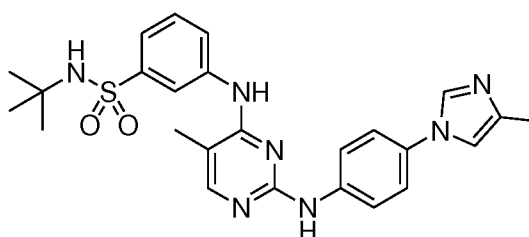
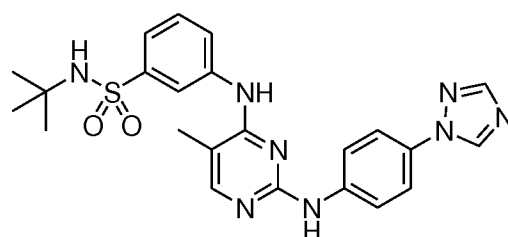
**LXXVII****LXXVIII****LXXIX****LXXX****LXXXI**

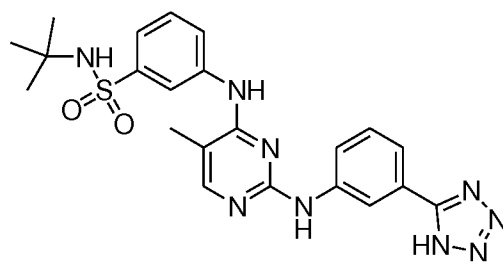
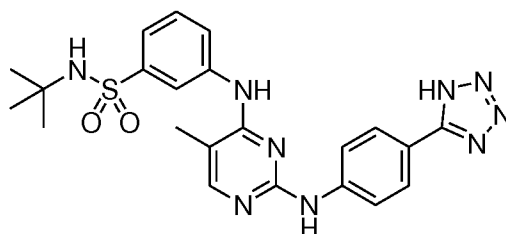
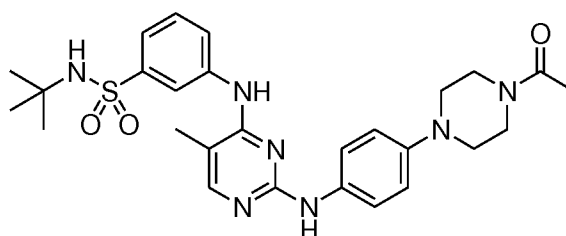
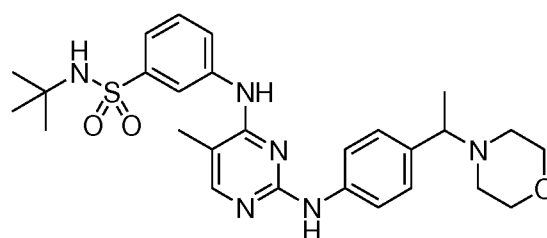
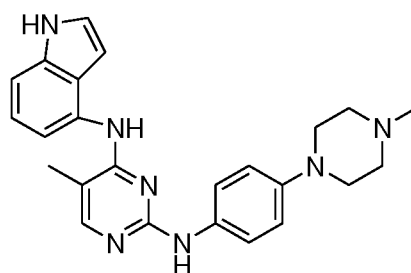
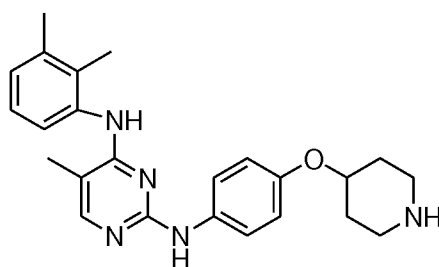
**LXXXII****LXXXIII****LXXXIV****LXXXV****LXXXVI****LXXXVII**

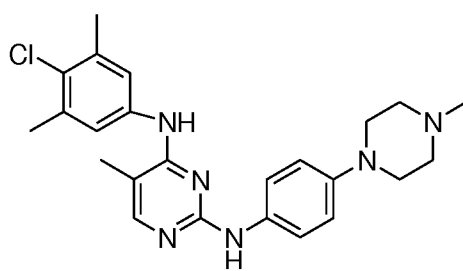
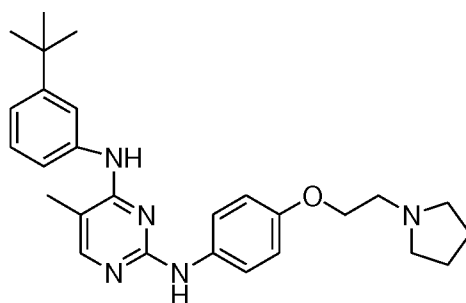
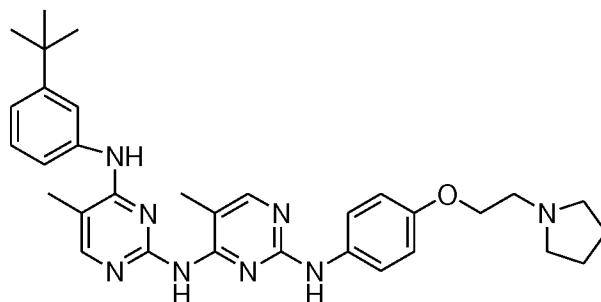
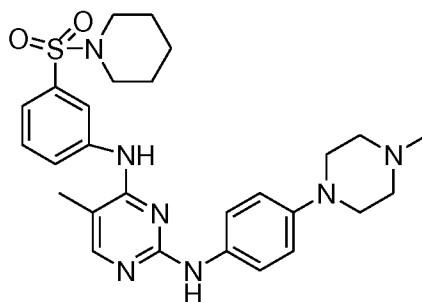
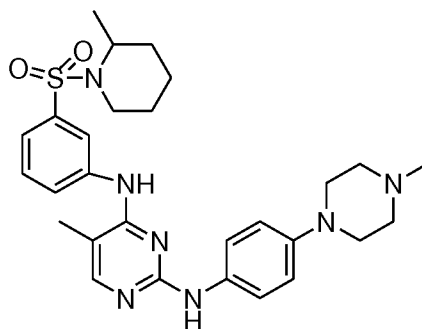
**LXXXVIII****LXXXIX****XC****XCI****XCII****XCIII**

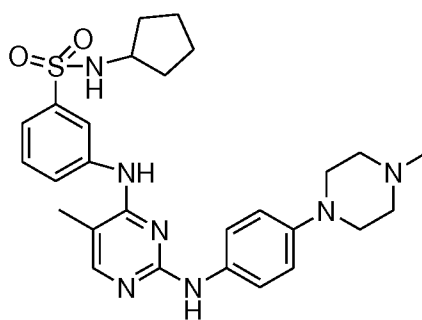
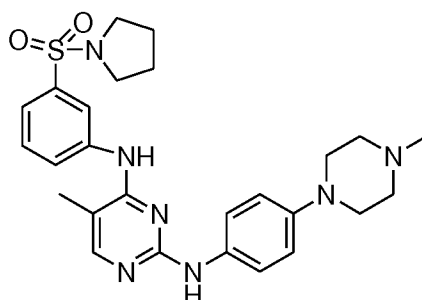
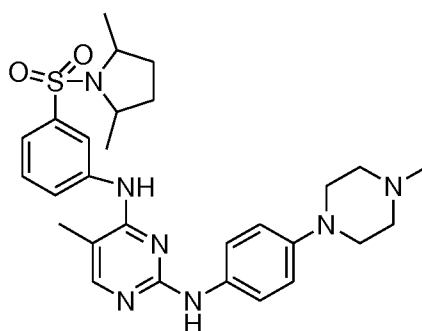
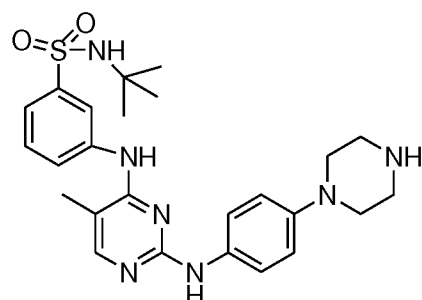
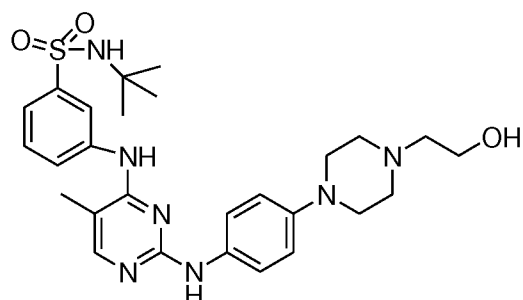
**XCIV****XCV****XCVI****XCVII****XCVIII****XCIX**

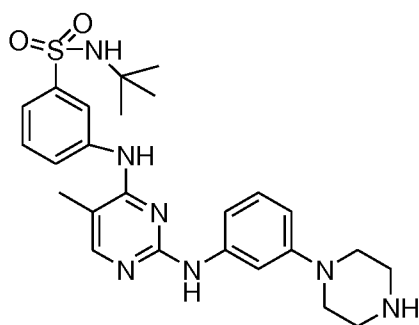
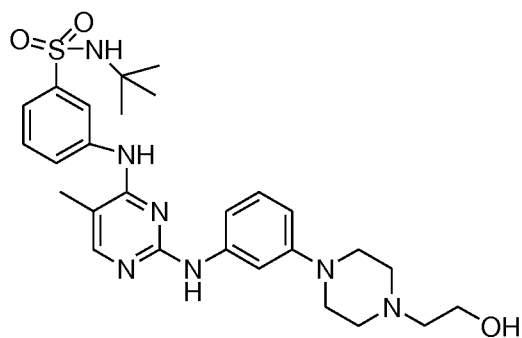
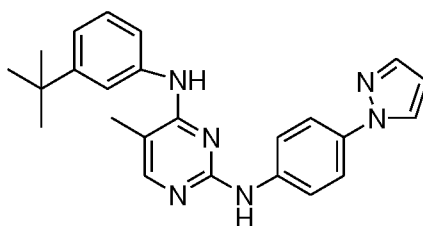
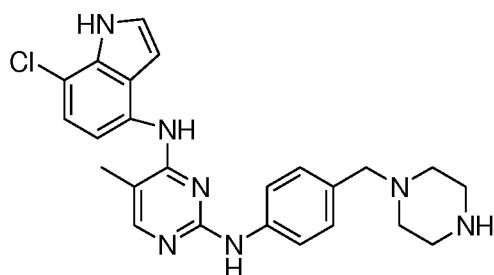
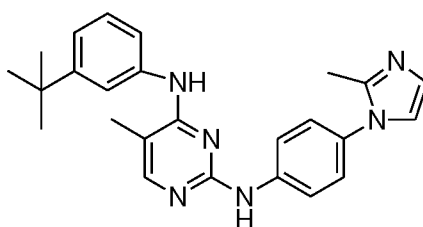
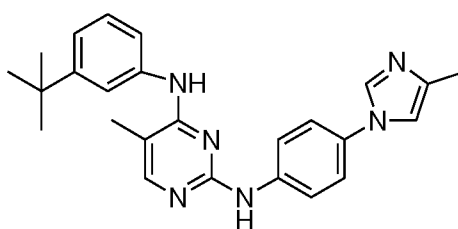
**C****CI****CII****CIII****CIV****CV**

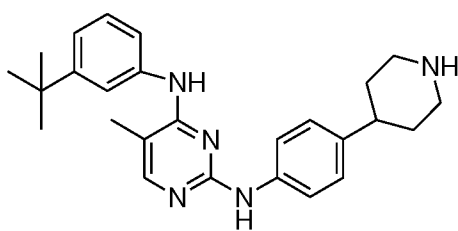
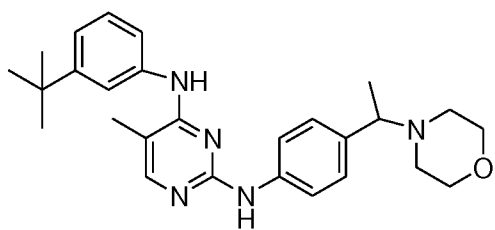
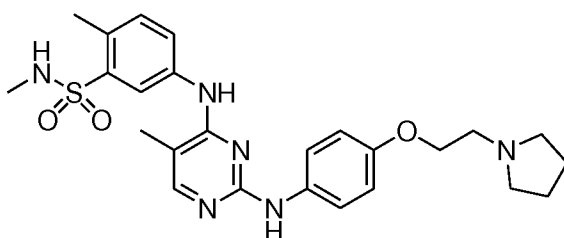
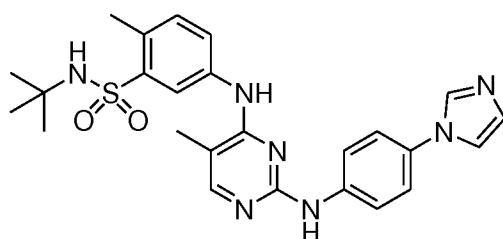
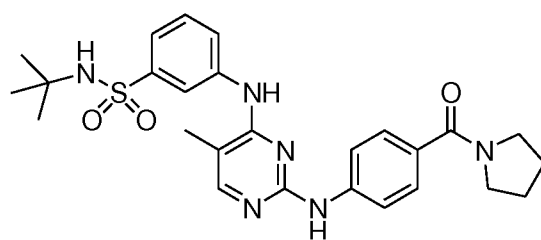
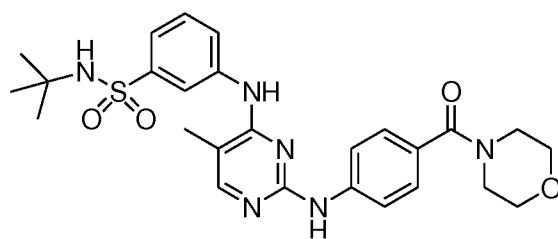
**CVI****CVII****CVIII****CIX****CX****CXI**

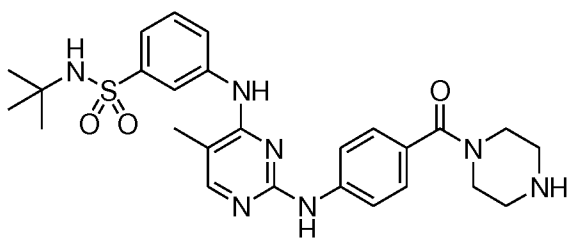
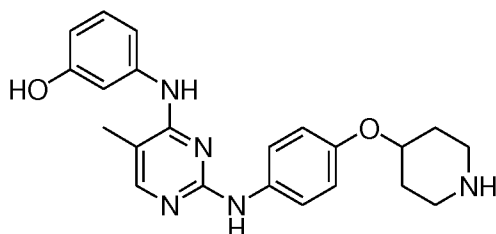
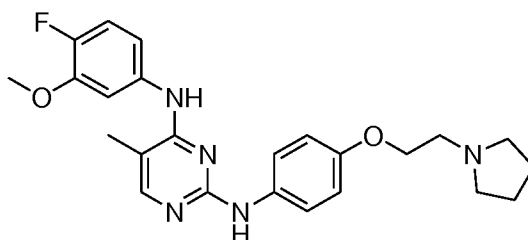
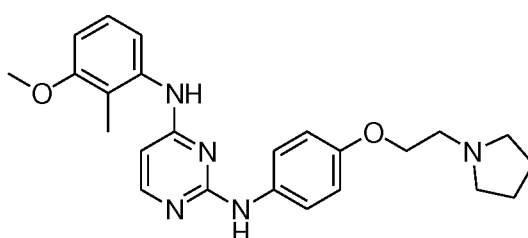
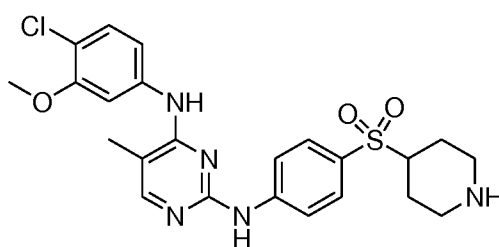
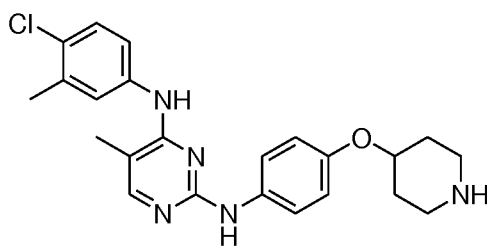
**CXII****CXIII****CXIV****CXV****CXVI****CXVII**

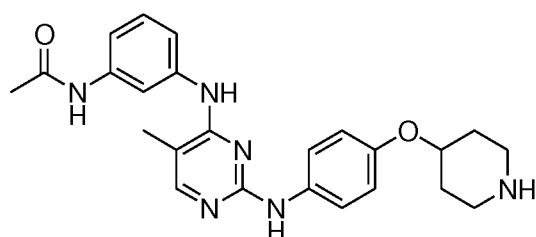
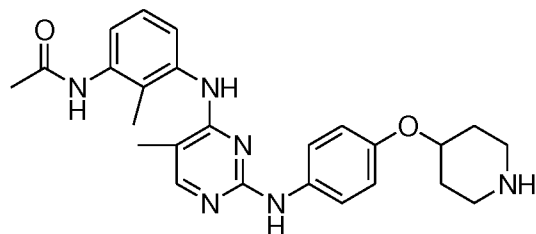
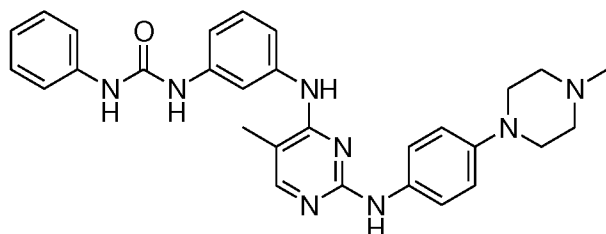
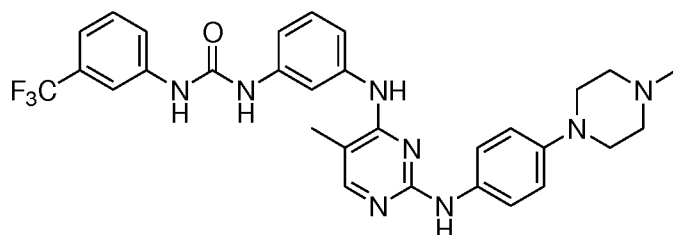
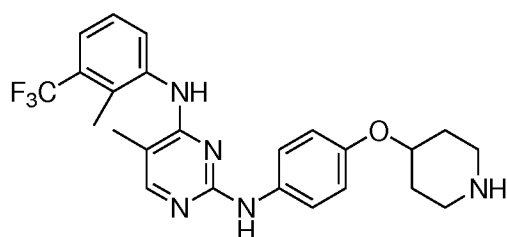
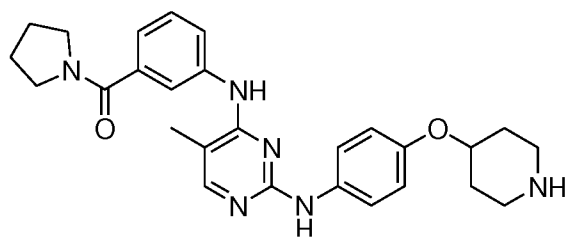
**CXVIII****CXIX****CXX****CXXI****CXXII**

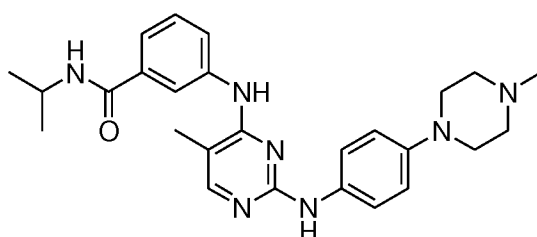
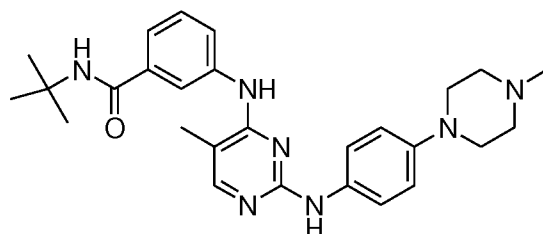
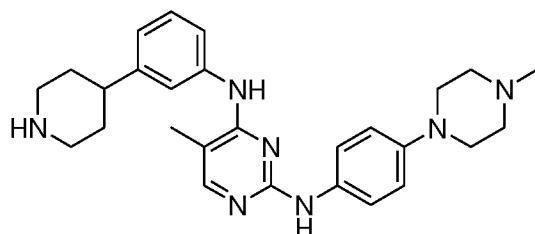
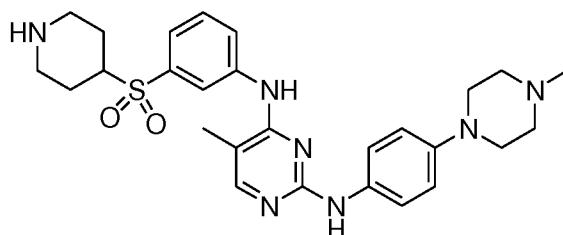
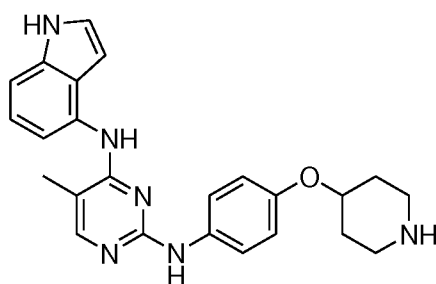
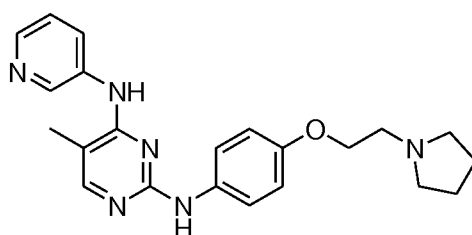
**CXXIII****CXXIV****CXXV****CXXVI****CXXVII**

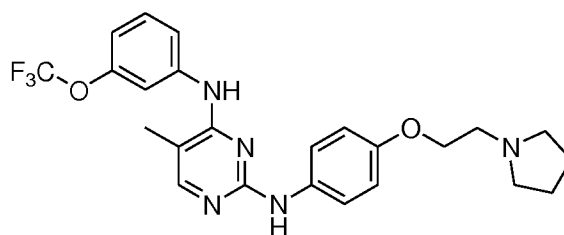
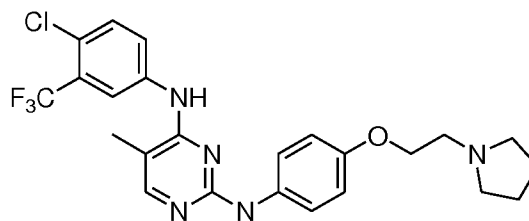
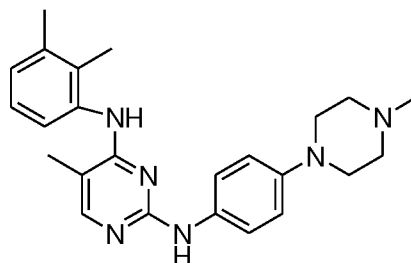
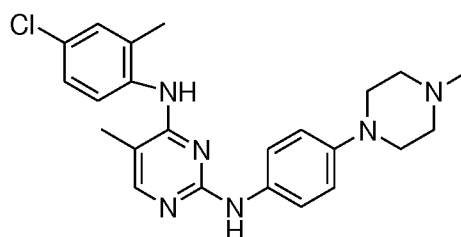
**CXXVIII****CXXIX****CXXX****CXXXI****CXXXII**

CXXXIII**CXXXIV****CXXXV****CXXXVI****CXXXVII****CXXXVIII****CXXXIX**

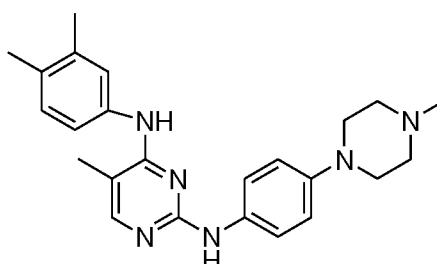
**CXL****CXLI****CXLII****CXLIII****CXLIV****CXLV**

**CXLVI****CXLVII****CXLVIII****CXLIX****CL****CLI**

**CLII****CLIII****CLIV****CLV****CLVI****CLVII**

**CLVIII****CLIX****CLX****CLXI**

og

**CLXII .**

Ifølge en annen utførelsesform av oppfinnelsen er det tilveiebrakt forbindelser med den generelle strukturformel (Z):

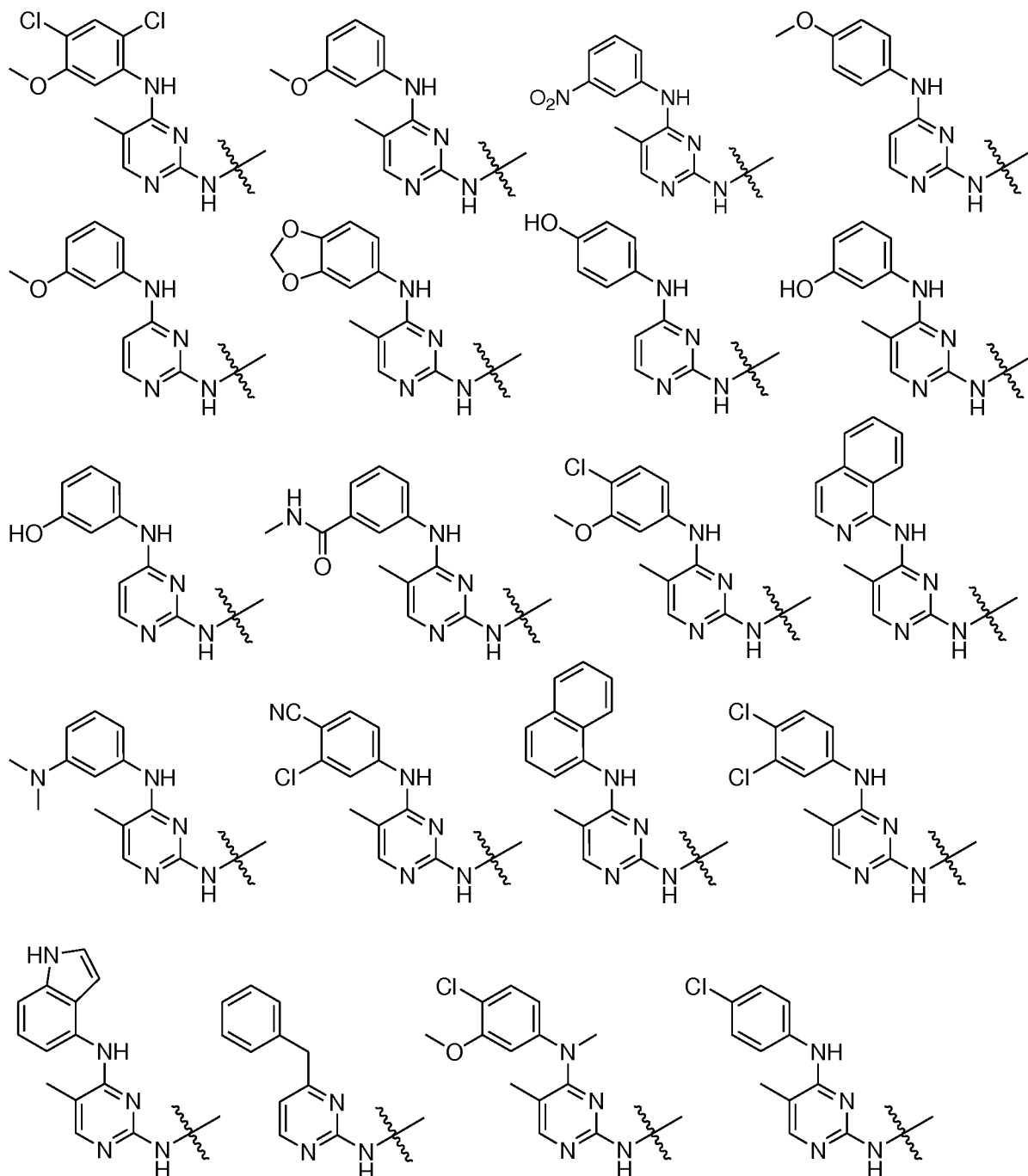
B-C

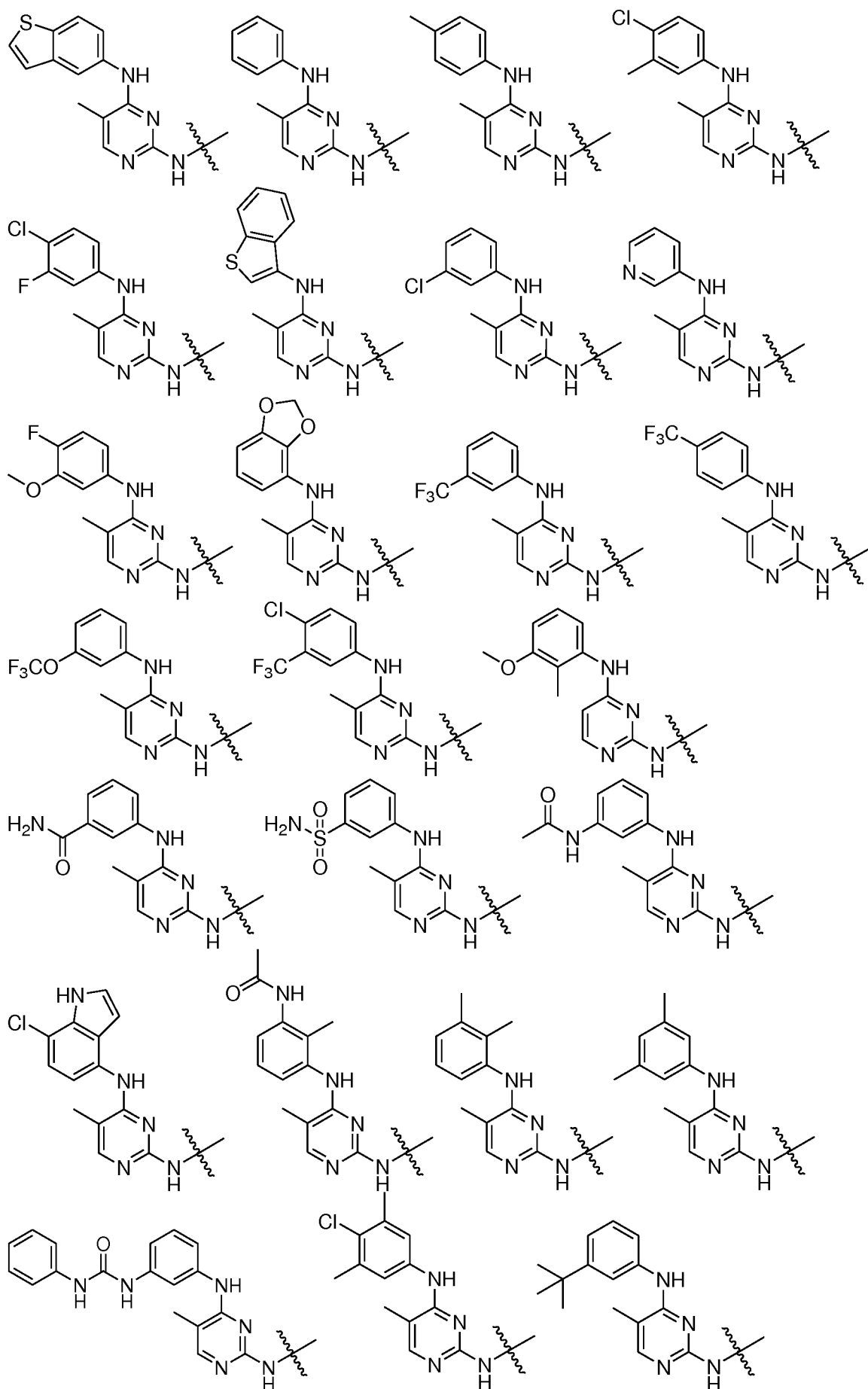
(Z)

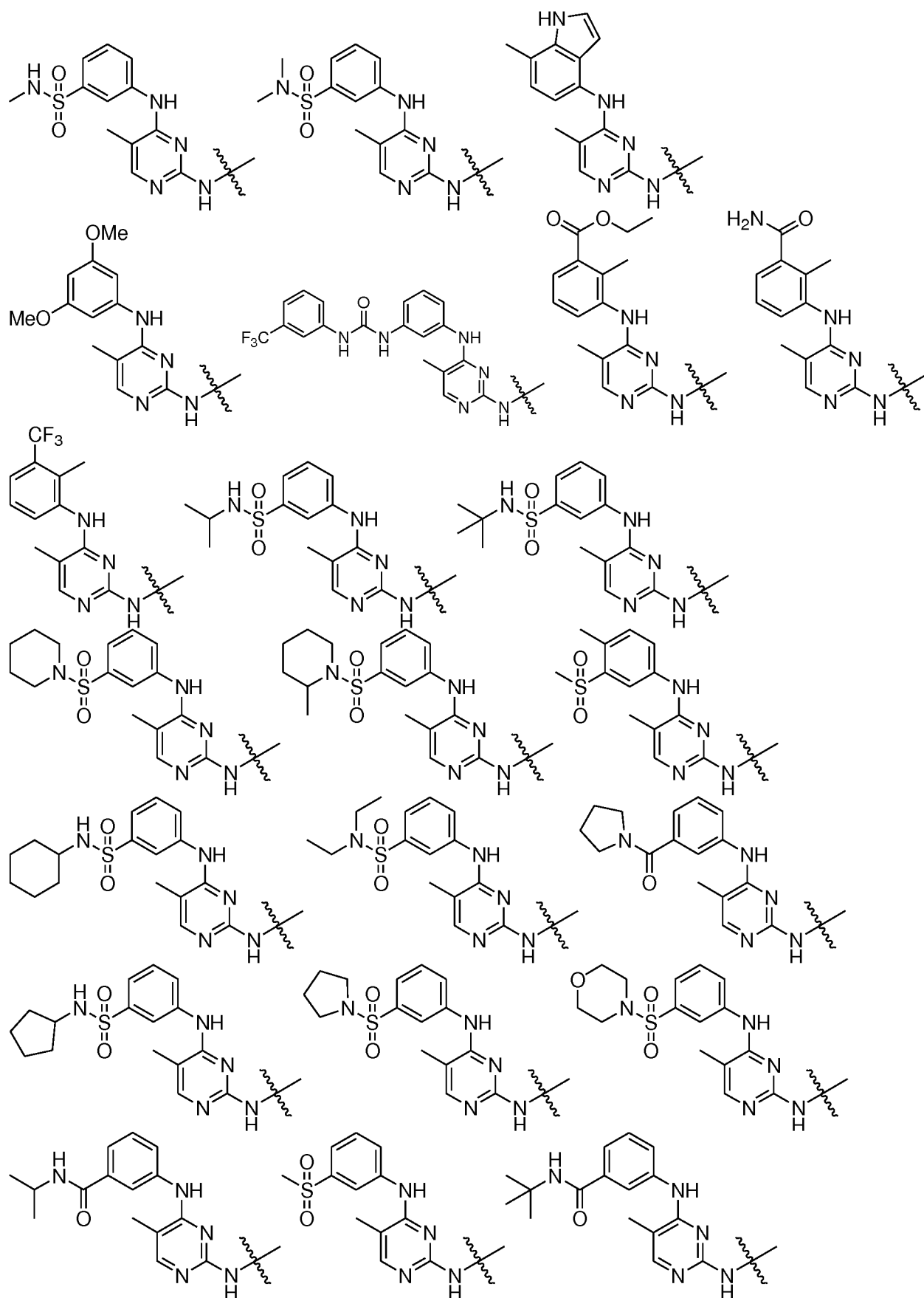
for behandling av forskjellige sykdommer, forstyrrelser og patologier.

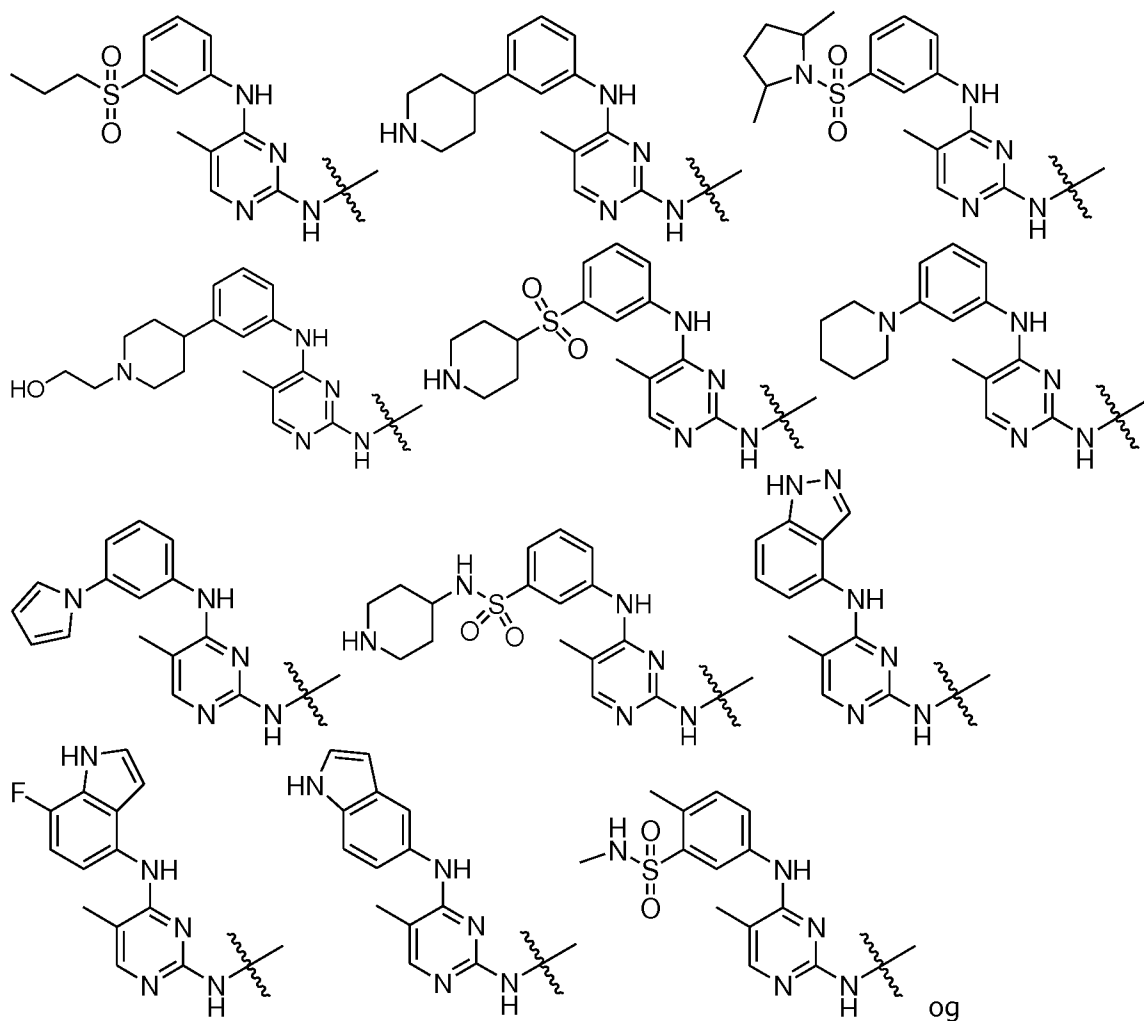
Den generelle strukturformel (Z) omfatter to kemisk forbundne rester B og C.
Resten B i den generelle strukturformel (Z) omfatter hvilken som helst rest valgt fra den følgende gruppe:

5

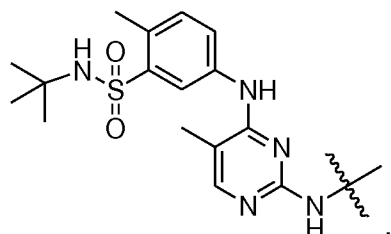






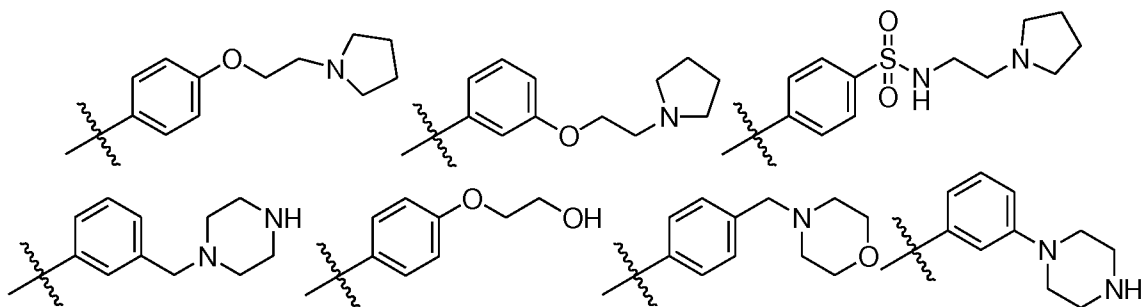


5

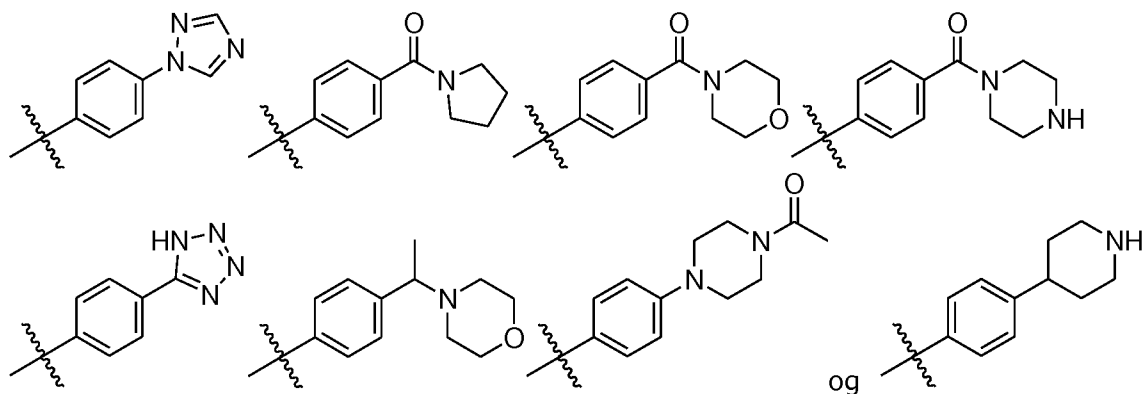


Resten C i strukturformel (Z) ovenfor omfatter hvilken som helst rest valgt fra den følgende gruppe:

10







Forbindelsene og fremgangsmåtene som beskrevet heri, eller farmasøytisk
 5 akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer og individuelle diastereo-merer derav er
 anvendbare enten når de administreres alene eller i kombinasjon med andre midler (f.eks.
 kjemoterapeutiske midler eller terapeutiske proteinmidler beskrevet nedenfor) ved behand-
 ling av forskjellige forstyrrelser, inkludert for eksempel myeloproliferative forstyrrelser,
 proliferativ diabetisk retinopati og andre angiogenforbundne forstyrrelser, inkludert faste
 10 tumorer og andre typer av kreft, øyesykdom, betennelse, psoriasis og virusinfeksjon. De
 krefttypene som kan behandles, omfatter en ernæringsmessig/mage- og tarmkanalkreft,
 tykktarmskreft, leverkreft, hudkreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft, lymfom, leukemi
 (inkludert akutt myelogen leukemi og kronisk myelogen leukemi), nyre-kreft, lungekreft,
 muskelkreft, benkreft, urinblærekreft eller hjernekreft.

15 Noen eksempler på sykdommene og forstyrrelsene som kan behandles,
 omfatter også okular neovaskularisering, hemangiomer hos barn, organhypoksi, vaskulær
 hyperplasi, organtransplantatavvisning, lupus, multippel sklerose, reumatoid artritt,
 psoriasis, type 1 diabetes og komplikasjoner fra diabetes, inflammatorisk sykdom, akutt
 pankreatitt, kronisk pankreatitt, astma, allergier, åndenødssyndrom hos voksne, hjerte- og
 20 karsykdom, leversykdom, andre blodforstyrrelser, astma, rhinitt, atopisk dermatitt,
 autoimmune tyreoid forstyrrelser, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, metastatisk melanom,
 Kaposi sarkom, multippelmyelom, tilstander forbundet med cytokiner og andre auto-
 immunsykdommer, inkludert glomerulonefritt, sklerodermi, kronisk tyreoiditt, Graves'
 sykdom, autoimmun gastritt, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun nøytropeni,
 25 trombocytopeni, atopi (f.eks. allergisk astma, atopisk dermatitt eller allergisk rhinitt),
 kronisk aktiv hepatitt, myasthenia gravis, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom,
 "graft versus host disease", neurodegenerative sykdommer inkludert bevegelsesneuron-
 sykdom, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateralsklerose, Huntingtons
 sykdom, cerebral iskemi eller neurodegenerativ sykdom forårsaket av traumatisk skade,
 30 slag, glutamatneurotoksisitet eller hypoksi, iskemisk/reperfusjonsskade ved slag, hjerte-
 muskeliskemi, renal iskemi, hjerteanfall, hjertehypertrofi, aterosklerose og arteriosklerose,
 organhypoksi og blodplateaggregasjon.

Eksempler på noen ytterligere sykdommer og forstyrrelser som kan behandles, omfatter også cellemediert hypersensitivitet (allergisk kontaktdermatitt, hypersensitivitets-pneumonitt), reumatiske sykdommer (f.eks. systemisk lupus erythematosus (SLE), ungdomsartritt, Sjögrens syndrom, sklerodermi, polymyositt, ankyloserende spondylitt, psoriatisk artritt), virussykdommer (Epstein-Barr-virus, hepatitt B, hepatitt C, HIV, HTLV1, varicella zoster-virus, humant papillomvirus), matallergi, kutanøs betennelse og immunsuppresjon indusert av faste tumorer.

Den foreliggende beskrivelse omtaler også fremstilte gjenstander som kan omfatte et emballeringsmateriale og et farmasøytiske preparat inneholdt i emballeringsmateriale. Emballeringsmateriale kan omfatte en merkelapp som angir at det farmasøytiske preparatet kan anvendes til behandling av én eller flere forstyrrelser identifisert ovenfor.

Det farmasøytiske preparat kan omfatte en forbindelse som beskrevet heri. I tillegg til en forbindelse som beskrevet heri kan det farmasøytiske preparat også inneholde andre terapeutiske midler, og kan for eksempel formuleres ved å anvende vanlige faste eller flytende vehikler eller fortynningsmidler, samt farmasøytiske additiver av en type som er passende for den ønskede administreringsmåte (for eksempel eksipienser, bindemidler, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, smaksstoffer etc.) i henhold til teknikker som er kjent på fagområdet for farmasøytisk formulering.

Ved én utførelsesform tilveiebringer således oppfinnelsen et farmasøytisk preparat som omfatter et terapeutisk middel og en forbindelse som beskrevet heri. Forbindelsen er til stede i en konsentrasjon som er effektiv til behandling av for eksempel kreft, eller til behandling av en annen sykdom eller forstyrrelse beskrevet ovenfor.

Forbindelsene som beskrevet heri kan formuleres i terapeutiske preparater som naturlig forekommende eller saltformer. Farmasøytisk akseptable, ikke-toksiske salter omfatter baseaddisjonssaltene (dannet med frie karboksyl- eller andre anioniske grupper) som kan avledes fra uorganiske baser, slik som for eksempel natrium-, kalium-, Ammonium-, kalsium- eller jern(III)hydroksider, og slike organiske baser som isopropylamin, trimetylamin, 2-etylaminoetanol, histidin, prokain og lignende. Slike salter kan også dannes som syreaddisjonssalter med hvilke som helst frie kationiske grupper, og vil vanligvis bli dannet med uorganiske syrer, slik som for eksempel saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller organiske syrer, slik som eddiksyre, sitronsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, oksalsyre, vinsyre, mandelsyre og lignende.

Salter som beskrevet heri kan omfatte aminsalter dannet ved protoneringen av en aminogruppe med uorganiske syrer, slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende. Salter som beskrevet heri kan også omfatte aminsalter dannet ved protoneringen av en aminogruppe med egnede organiske syrer, slik som p-toluensulfonsyre, eddiksyre, metansulfonsyre og lignende. Ytterligere eksipienser som er påtenkt for anvendelse i utøvelsen av den foreliggende oppfinnelse, er slike som er

tilgjengelige for dem med fagkunnskaper på området, for eksempel slike som finnes i United States Pharmacopeia, vol. XXII, og National Formulary, vol. XVII, US Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD (1989). I tillegg er polymorfer av oppfinnellesforbindelsene inkludert i den foreliggende oppfinnelse.

5 Farmasøytiske sammensetninger som beskrevet heri kan administreres ved hjelp av hvilket som helst egnet middel, for eksempel oralt, slik som i form av tabletter, kapsler, granuler eller pulvere; sublingualt; bukkalt; parenteralt, slik som ved hjelp av subkutan, intravenøs, intramuskulær, intratekal eller intracisternal injeksjon eller ved infusjonsteknikker (f.eks. som sterile, injiserbare vandige eller ikke-vandige løsninger eller
10 suspensjoner); nasalt, slik som ved inhalasjonsspray; topisk, slik som i form av en krem eller salve; eller rektalt, slik som i form av suppositorier; i doseringsenhetsformuleringer inneholdende ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable vehikler eller fortynningsmidler. De foreliggende forbindelser kan for eksempel administreres i en form som er egnet for umiddelbar frigivelse eller langvarig frigivelse. Umiddelbar frigivelse eller langvarig frigivelse
15 kan oppnås ved bruk av egnede farmasøytiske sammensetninger som omfatter de foreliggende forbindelser, eller særlig i tilfellet med langvarig frigivelse ved bruk av slike anordninger som subkutane implantater eller osmotiske pumper. De foreliggende forbindelser kan også administreres liposomalt.

I tillegg til primater, slik som mennesker, kan mange forskjellige andre
20 pattedyr behandles i henhold til fremgangsmåten som beskrevet heri. For eksempel kan pattedyr, inkludert kyr, sauer, geiter, hester, hunder, katter, marsvin, rotter eller andre storfe-, småfe-, heste-, hunde-, katte-, gnager- eller musearter behandles. Fremgangsmåten kan imidlertid også praktiseres på andre arter, slik som fuglearter (f.eks. kyllinger).

25 De farmasøytiske sammensetningene for administreringen av forbindelsene ifølge denne utførelsesformen, enten alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler, kan passende presenteres i doseringsenhetsform, og kan fremstilles ved hjelp av hvilken som helst av fremgangsmåtene som er godt kjent innen farmasien. Alle fremgangsmåter omfatter å bringe den aktive bestanddel i forbindelse med bæreren som utgjør én
30 eller flere tilleggsbestanddeler. Generelt fremstilles de farmasøytiske sammensetningene ved jevnt og intimt å bringe den aktive bestanddel i forbindelse med en flytende bærer eller en finmalt, fast bærer eller begge deler, og så om nødvendig forme produktet til den ønskede formulering. I den farmasøytiske sammensetningen er den aktive målforbindelse inkludert i en tilstrekkelig mengde til å gi den ønskede effekt på sykdommers utvikling eller tilstand. De
35 farmasøytiske sammensetningene som inneholder den aktive bestanddel, kan være i en form egnet for oral bruk, for eksempel som tabletter, pastiller, sugetabletter, vandige eller oljeholdige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer.

Sammensetninger ment for oral bruk kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode som er kjent på fagområdet for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger, og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksmidler, fargemidler og konserveringsmidler, for å gi farmasøytisk elegante og velsmakende preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for fremstillingen av tabletter. Disse eksipiensene kan for eksempel være inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler, for eksempel maisstivelse, eller alginetsyre; bindemidler, for eksempel stivelse, gelatin eller akasie, og smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller belagt ved hjelp av kjente teknikker for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i mage- og tarmkanalen, og derved gi en vedvarende virkning over et lengre tidsrom. For eksempel kan et slikt tidsforsinkelsesmateriale som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat anvendes. De kan også være belagt for å danne osmotiske, terapeutiske tabletter for kontrollert frigivelse.

Formuleringer for oral bruk kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med et inert fast fortynningsmiddel, for eksempel kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med vann eller et oljemedium, for eksempel peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder de aktive materialene i blanding med eksipienser egnet for fremstillingen av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er oppslemmingsmidler, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragantgummi og akasiegummi; dispergerings- eller fuktemidler kan være et naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid og fettsyrer, for eksempel polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og langkjedede alifatiske alkoholer, for eksempel heptadekaetylenoksyecetanol, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og delestere avledet fra fettsyrer og en heksitol, slik som polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og delestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, for eksempel polyetylenorbitanmonooleat. Også anvendbart som et løseliggjøringsmiddel er for eksempel polyetylen glykol. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl- eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, ett eller flere smaksmidler og ett eller flere søtningsmidler, slik som sukrose eller sakkarin.

Oljesuspensjoner kan formuleres ved å oppslemme den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje, for eksempel jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje, slik som flytende parafin. Oljesuspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bie voks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler, slik som dem

angitt ovenfor, og smaksmidler kan tilsettes for å gi et smakfullt oralt preparat. Disse sammensetningene kan konserveres ved tilsetningen av en antioksidant, slik som askorbin-syre.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, oppslemmingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler er eksemplifisert ved dem som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienser, for eksempel søtnings-, smaks- og fargemidler, kan også være til stede.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, for eksempel glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et demulgeringsmiddel, et konserveringsmiddel og smaks- og fargemidler.

De farmasøytiske sammensetningen kan være i form av en steril, injiserbar vandig eller oljeholdig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved å anvende de egnede dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler som er nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparatet kan også være en steril, injiserbar oppløsning eller suspensjon i et parenteralt akseptabelt fortynnings- eller løsningsmiddel, eller samløsnings- eller komplekseringsmiddel eller dispergeringsmiddel eller eksipiens eller kombinasjon derav, for eksempel 1,3-butandiol, polyetylenglykoler, polypropylenglykoler, etanol eller andre alkoholer, povidoner, forskjellige kvaliteter av TWEEN-overflateaktivt middel, natriumdodekylsulfat, natriumdeoksykolat, dimetylacetamid, polysorbater, poloksamerer, syklodekstriner, lipider og eksipienser, slik som uorganiske salter (f.eks. natriumklorid), buffermidler (f.eks. natriumsitrat, natriumfosfat) og sukkerstoffer (f.eks. sakkarose og dekstrose). Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes, er vann, dekstroseløsninger, Ringers løsninger og isoton natriumkloridløsning. I tillegg anvendes vanligvis sterile, faste oljer som et løsningsmiddel eller oppslemmingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst blandet fast olje anvendes, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan fettsyrer, slik som oljesyre, finne anvendelse ved fremstillingen av injiserbare midler.

Avhengig av tilstanden som behandles, kan disse farmasøytiske sammensetningene formuleres og administreres systemisk eller lokalt. Teknikker for formulering og administrering kan finnes i den siste utgaven av "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton Pa.). Egnede administreringsveier kan for eksempel omfatte oral eller transmukosal administrering; samt parenteral avlevering, inkludert intramuskulær, subkutan, intramedullær, intratekal, intraventrikulær, intravenøs, intraperitoneal eller intranasal administrering. For injeksjon kan de farmasøytiske sammensetningene som beskrevet heri formuleres i vandige løsninger, fortrinnsvis i fysiologisk kompatible buffere, slik som Hanks løsning, Ringers løsning eller fysiologisk bufret saltløsning. For vevs- eller celleadministrering kan penetreringsmidler passende for den bestemte barriere som skal

gjennomtrenges, anvendes i formuleringen. Slike penetreringsmidler er generelt kjent på fagområdet. Farmasøytiske formuleringer for parenteral administrering omfatter vandige løsninger av de aktive forbindelsene i vannløselig form. I tillegg kan suspensjoner av de aktive forbindelsene fremstilles som passende oljeholdige injeksjonssuspensjoner. Egnede lipofile løsningsmidler eller vehikler omfatter fettoljer, slik som sesamolje, eller syntetiske fettsyreestere, slik som etyloleat eller triglyserider, eller liposomer. Vandige injeksjonssuspensjoner kan inneholde stoffer som øker viskositeten til suspensjonen, slik som natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol eller dekstran. Eventuelt kan suspensjonen også inneholde egnede stabiliseringsmidler eller midler som øker løseligheten av forbindelsene for å muliggjøre fremstillingen av høykonsentrerte løsninger.

Forbindelsene som beskrevet heri kan også administreres i form av suppositorier for rektal administrering av legemidlet. Disse preparatene kan fremstilles ved å blande legemidlet med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved vanlige temperaturer, men flytende ved endetarmstemperaturen, og som derfor vil smelte i endetarmen slik at legemidlet frigis. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

For topisk bruk anvendes kremer, salver, geleer, oppløsninger eller suspensjoner etc. som inneholder forbindelsene som beskrevet heri. (For denne søknads formål skal topisk applikasjon omfatte munnvann og gurglevann.)

Ved én utførelsesform administreres oppfinnelsesforbindelsene i kombinasjon med et antiinflammatorisk middel, antihistaminer, kjemoterapeutisk middel, immunmodulator, terapeutisk antistoff eller en proteinkinaseinhibitor, for eksempel en tyrosinkinaseinhibitor, til et individ som trenger slik behandling. Uten at man ønsker å være begrensende, omfatter kjemoterapeutiske midler antimetabolitter, slik som metotreksat, DNA-kryssbindingsmidler, slik som cisplatin/karboplatin; alkyleringsmidler, slik som canbusil; topoisomerase I-inhibitorer, slik som daktinomycin; mikrorørinhibitorer, slik som taxol (paklitaxel) og lignende. Andre kjemoterapeutiske midler omfatter for eksempel et vinkaalkaloid, et antibiotikum av mitomycintype, antibiotikum av bleomycintype, antifolat, kolchicin, demekolin, etoposid, taxan, antrasyklinantibiotikum, doksorubicin, daunorubicin, karminomycin, epirubicin, idarubicin, mitoksantron, 4-dimetoksydaunomycin, 11-deoksydaunorubicin, 13-deoksydaunorubicin, adriamycin-14-benzoat, adriamycin-14-oktanoat, adriamycin-14-naftalenacetat, amsakrin, karmustin, syklofosamid, cytarabin, etoposid, lovastatin, melfalan, topetekan, oksaliplatin, klorambucil, mettreksat, lomustin, tioguanin, asparaginase, vinblastin, vindesin, tamoksifen eller mekloretamin. Uten at man ønsker å være begrensende, omfatter terapeutiske antistoffer slike antistoffer som er rettet mot HER2-proteinet, slik som trastuzumab; antistoffer rettet mot vekstfaktorer eller vekstfaktorseptorer, slik som bevacizumab, som retter seg mot vaskulær endotelvekstfaktor, og OSI-774, som er rettet mot epidermal vekstfaktor; antistoffer rettet mot slike integrinreseptorer som vitaxin (også kjent som MEDI-522) og lignende. Klasser av antikreftmidler egnet for bruk i sammensetninger og fremgangsmåter som beskrevet heri omfatter

1) alkaloider, inkludert mikrorørinhibitorer (f.eks. vinkristin, vinblastin og vindesin etc.), mikrorørstabiliseringsmidler (f.eks. paklitaxel [taxol] og docetaxel, taxotere etc.) og kromatinfunksjonsinhibitorer, inkludert topoisomeraseinhibitorer, slik som epipodofyllo-toksiner (f.eks. etoposid [VP-16] og teniposid [VM-26] etc.) og midler som retter seg mot
 5 topoisomerase I (f.eks. kamptotecin og isirinotekan [CPT-11] etc.); 2) kovalente DNA-bindingsmidler [alkyleringsmidler], inkludert nitrogenholdige sennepsforbindelser (f.eks. mekloretoamin, klorambucil, syklofosamid, ifosfamid og busulfan [myleran] etc.), nitrosoureaforbindelser (f.eks. karmustin, lomustin og semustin etc.) og andre alkyleringsmidler (f.eks. dakarbazin, hydroksymetylmelamin, tiotepa og mitosycin etc.); 3) ikke-
 10 kovalente DNA-bindende midler [antitumorantibiotika], inkludert nukleinsyreinhibitorer (f.eks. daktinomycin [aktinomycin D] etc.), antrasykliner (f.eks. daunorubicin [daunomycin og cerubidin], doksorubicin [adriamycin] og idarubicin [idamycin] etc.), antracendioner (f.eks. antrasyklinanaloger, slik som [mitoksantron] etc.), bleomyciner (blenoksan) etc. og plikamycin (mitramycin) etc.; 4) antimetabolitter, inkludert antifolater (f.eks. metotreksat,
 15 folex og mexat etc.), purinantimetabolitter (f.eks. 6-merkaptopurin [6-MP, purinetol], 6-tioguanin [6-TG], azatioprin, asyklovir, ganciklovir, klordeoksyadenosin, 2-klordeoksyadenosin [CdA] og 2'-deoksykoformycin [pentostatin] etc.), pyrimidinantagonister (f.eks. fluorpyrimidiner [f.eks. 5-fluoruracil (adrucil), 5-fluordeoksyuridin (FdUrd) (floksuridin)] etc.) og cytosinarabinosider (f.eks. cytosar [ara-C] og fludarabin etc.); 5) enzymer, inkludert
 20 L-asparaginase; 6) hormoner, inkludert glukokortikoider, slik som antiøstrogener (f.eks. tamoksifen etc.), ikke-steroidale antiandrogener (f.eks. flutamid etc.) og aromataseinhibitorer (f.eks. anastrozol [arimideks] etc.); 7) platinaforbindelser (f.eks. cisplatin og karboplatin etc.); 8) monoklonale antistoffer konjugert med antikreftlegemidler, toksiner og/eller radionuklider etc.; 9) modifieringsmidler for biologisk respons (f.eks. interferoner
 25 [f.eks. IFN-alfa. etc.] og interleukiner [f.eks. IL-2 etc.] etc.); 10) adoptiv immunterapi; 11) hematopoesevekstfaktorer; 12) midler som induserer tumorcelledifferensiering (f.eks. hel-transretinoinsyre etc.); 13) genterapiteknikker; 14) antisenseterapiteknikker; 15) tumorvaksiner; 16) terapier rettet mot tumormetastaser (f.eks. batimistat etc.); og 17) inhibitorer av angiogenese.

30 Den farmasøytiske sammensetningen og fremgangsmåten som beskrevet heri kan videre omfatte andre terapeutisk aktive forbindelser, som angitt her, som vanligvis anvendes ved behandlingen av de ovenfor nevnte patologiske tilstander. Eksempler på andre terapeutiske midler omfatter de følgende: syklosporiner (f.eks. syklosporin A), CTLA4-Ig, antistoffer, slik som ICAM-3, anti-IL-2-reseptor (anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3
 35 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, midler som blokkerer interaksjonen mellom CD40 og gp39, slik som antistoffer som er spesifikke for CD40 og/eller gp39 (det vil si CD154), fusjonsproteiner konstruert fra CD40 og gp39 (CD40Ig og CD8gp39), inhibitorer, slik som kjernetranslokasjonsinhibitorer, av NF-kappa B-funksjon, slik som deoksyspergualin (DSG), kolesterolbiosynteseinhibitorer, slik som HMG-CoA-reduktaseinhibitorer (lovastatin og

simvastatin), ikke-steroidholdige, antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), slik som ibuprofen, og syklooksygenaseinhibitorer, slik som rofekoksib, steroider, slik som prednison eller deksametason, gullforbindelser, anti-proliferative midler, slik som metotreksat, FK506 (takrolimus, Prograf), mykofenolatmofetil, cytotoksiske legemidler, slik som azatioprin og syklofosamid, TNF- α -inhibitorer, slik som tenidap, anti-TNF-antistoffer eller oppløselig TNF-reseptor, og rapamycin (sirolimus eller rapamun), eller derivater derav.

Andre midler som kan administreres i kombinasjon med oppfinnelsesforbindelser, omfatter terapeutiske proteinmidler, slik som cytokiner, immunmodulatormidler og antistoffer. Slik det er brukt her, omfatter uttrykket "cytokin" kjemokiner, interleukiner, lymfokiner, monokiner, kolonistimulerende faktorer og reseptorforbundne proteiner, og funksjonelle fragmenter derav. Slik det er brukt her, henviser uttrykket "funksjonelt fragment" til et polypeptid eller peptid som har biologisk funksjon eller aktivitet som identifiseres gjennom en definert funksjonell analyse.

Cytokinene omfatter monocytaktiverende polypeptid II fra endotel (EMAP-II), granulocyttmakrofag-CSF (GM-CSF), granulocyt-CSF (G-CSF), makrofag-CSF (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 og IL-13, interferoner og lignende, og som er forbundet med en bestemt biologisk, morfologisk eller fenotypisk endring i en celle eller celle-mekanisme.

Når andre terapeutiske midler anvendes i kombinasjon med forbindelsene som beskrevet heri, kan de anvendes for eksempel i mengder som angitt i Physician Desk Reference (PDR), eller som ellers bestemt av en som har vanlige fagkunnskaper på området.

Ved behandlingen eller forebyggelsen av tilstander som involverer cellulær proliferasjon, kan et passende doseringsnivå vanligvis være mellom ca. 0,01 og ca. 1000 mg pr. 1 kg pasientkroppsvekt pr. dag, som kan administreres i enkelt- eller flerdoser. For eksempel kan doseringsnivået være mellom ca. 0,01 og ca. 250 mg/kg pr. dag; snevrere mellom ca. 0,5 og ca. 100 mg/kg pr. dag. Et egnet doseringsnivå kan være mellom ca. 0,01 og ca. 250 mg/kg pr. dag, mellom ca. 0,05 og ca. 100 mg/kg pr. dag, eller mellom ca. 0,1 og ca. 50 mg/kg pr. dag, eller ca. 1,0 mg/kg pr. dag. Innenfor dette området kan doseringen for eksempel være mellom ca. 0,05 og ca. 0,5 mg/kg pr. dag, eller mellom ca. 0,5 og ca. 5 mg/kg pr. dag, eller mellom ca. 5 og ca. 50 mg/kg pr. dag. For oral administrering kan preparatene tilveiebringes i form av tabletter som inneholder mellom ca. 1,0 og ca. 1000 mg av den aktive bestanddel, for eksempel ca. 1,0, ca. 5,0, ca. 10,0, ca. 15,0, ca. 20,0, ca. 25,0, ca. 50,0, ca. 75,0, ca. 100,0, ca. 150,0, ca. 200,0, ca. 250,0, ca. 300,0, ca. 400,0, ca. 500,0, ca. 600,0, ca. 750,0, ca. 800,0, ca. 900,0 og ca. 1000,0 mg av den aktive bestanddel for den symptomatiske regulering av dosering til pasienten som skal behandles. Forbindelsene kan administreres ved et regime på 1-4 ganger pr. dag, slik som én eller to ganger daglig. Det kan være et tidsrom uten administrering etterfulgt av et annet administreringsregime.

Det vil imidlertid forstås at det bestemte dosenivå og doseringshyppighet for

enhver bestemt pasient kan variere og kan avhenge av mange forskjellige faktorer, inkludert aktiviteten til den bestemte forbindelse som anvendes, den metabolske stabiliteten og virkningsvarigheten til den forbindelsen, alderen, kroppsvekten, den generelle helse-tilstanden, kjønn, kosten, administreringsmåten og -tiden, utskillingshastigheten, lege-
5 middelkombinasjonen, alvorligheten av den bestemte tilstand og verten som gjennomgår behandling.

Forbindelser som beskrevet heri kan anvendes alene eller i kombinasjon med en effektiv mengde av et terapeutisk antistoff (eller terapeutisk fragment derav), et kjemoterapeutisk eller et immuntoksisk middel, for behandling av tumorer. Illustrerende
10 eksempler på kjemoterapeutiske midler som kan anvendes for dette formål, omfatter doksorubicin, docetaxel eller taxol. Det skal videre forstås at oppfinnelsen omfatter kombinasjonsterapi som omfatter en forbindelse som beskrevet heri, inkludert vaskulo-statiske midler, slik som tyrosin-, serin- eller treoninkinaseinhibitorer, og hvilket som helst kjemoterapeutisk middel eller terapeutisk antistoff.

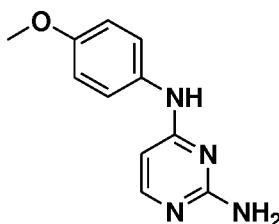
15 C. Eksempler

De følgende eksempler er tilveiebrakt for ytterligere å illustrere fordelene og trekkene som beskrevet heri.

20 Eksempel 1

Generelle fremgangsmåter

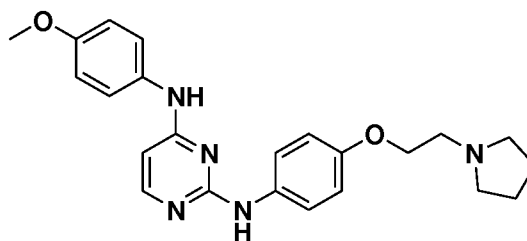
Alle forsøk ble utført under vannfrie betingelser (det vil si tørre løsemidler) i en argonatmosfære, bortsett fra der hvor det er angitt anvendelse av ovnstørket apparatur og anvendelse av standardteknikker for håndtering av luftfølsomme materialer. Vandige
25 løsninger av natriumbikarbonat (NaHCO_3) og natriumklorid (saltløsning) var mettet. Analytisk tynnsjikt-kromatografi (TLC) ble utført på Merck Kieselgel 60 F254-plater med visualisering ved hjelp av ultrafiolett og/eller anis-aldehyd-, kaliumpermanganat- eller fosfomolybdensyrebad. Reversfase-HPLC-kromatografi ble utført på Gilson 215 væskebehandler utstyrt med Waters SymmetryShield RP18, 7 μm (40 x 100 mm) Prep-Pak-magasin. Mobil
30 fase besto av standard acetonitril (ACN) og DI-vann, hver med 0,1 % TFA tilsatt. Rensing ble utført ved en strømningshastighet på 40 ml/minutt. NMR-spektra: ^1H -kjernemagnetisk resonansspektra ble tatt opp ved 500 MHz. Data er vist på følgende måte: kjemiske skift, multiplisitet (s = singlett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, qn = kvintett, dd = dublett av dubletter, m = multipllett, br s = bred singlett), koblingskonstant (J/Hz) og integrasjon.
35 Koblingskonstant ble tatt direkte fra spektrene og er ukorrigerte. Lavoppløsningsmasse-spektra: ionisering ved elektropray (ES+) ble brukt. Det protonerte moderion ($\text{M} + \text{H}$) eller fragment av største masse er angitt. Analytisk gradient besto av 10 % ACN i vann trappet opp til 100 % ACN i løpet av 5 minutter med mindre annet er angitt.

Eksempel 2N⁴-(4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **1**)**1**

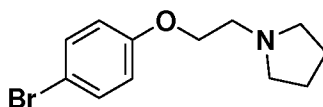
En blanding av 4-klorpyrimidin-2-ylamin (0,30 g, 2,3 mmol) og 4-metoksyfenylamin (0,30 g, 2,4 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 2 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til EtOAc), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **1** (0,23 g, 45 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,69 (s, 3 H), 5,84 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 217 (M + H)⁺.

Eksempel 3N⁴-(4-metoksyfenyl)-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **I**)**I**

For å syntetisere forbindelse **I** ble mellomprodukt **1** beskrevet ovenfor og mellomprodukt **2** brukt. Mellomprodukt **2**, 1-[2-(4-bromfenoksy)etyl]pyrrolidin, vist nedenfor, er kommersielt tilgjengelig og ble brukt som det ble mottatt.

**(2)**

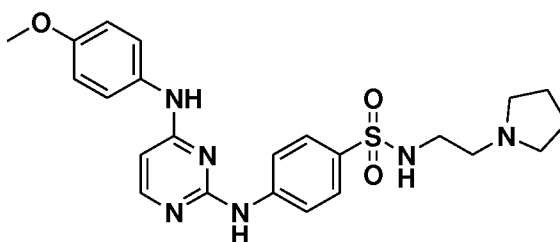
En suspensjon av mellomprodukt **1** (74 mg, 0,34 mmol), mellomprodukt **2** (0,10 g, 0,37 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol), Xantphos (26 mg, 0,05 mmol) og kalium-tert.-butoksid (80 mg, 0,71 mmol) i dioksan/DMF (3/1; 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **I** (20 mg TFA-salt, 11 %) som et brunt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2 H), 1,95-2,10 (m, 2 H), 3,05-3,20 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 4,29 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,30 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,89 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 9,87 (br s, 1 H), 10,22 (br s, 1 H), 10,44 (br s, 1 H).

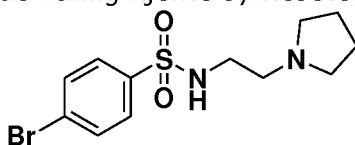
MS (ESI⁺): m/z 406 (M + H)⁺.

Eksempel 4

4-[4-(4-metoksyfenylamino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzensulfonamid (forbindelse **II**)

**II**

For å syntetisere forbindelse **II** ble mellomprodukt **1** beskrevet ovenfor og mellomprodukt **3** brukt. Mellomprodukt **3**, 4-brom-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzensulfonamid, hvor formelen er vist nedenfor, ble syntetisert fra 4-bromfenylsulfonylchlorid og 2-aminoethylpyrrolidin, ved å anvende vanlig kjente synteseteknikker.

**3**

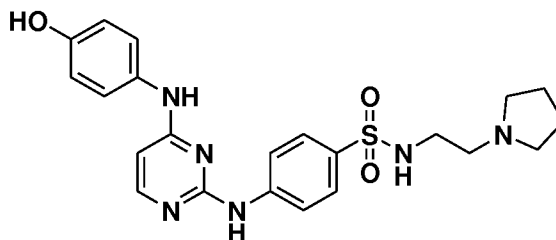
En suspensjon av mellomprodukt **1** beskrevet ovenfor (70 mg, 0,32 mmol), mellomprodukt **3** (0,12 g, 0,36 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol), Xantphos (26 mg, 0,05 mmol) og kalium-tert.-butoksid (80 mg, 0,71 mmol) i dioksan/DMF (3/1; 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensed ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **II** (0,16 g TFA-salt, 85 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 3,23 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,41 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,85-7,95 (m, 2 H), 7,96 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 9,64 (br s, 1 H), 10,21 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 469 (M + H)⁺.

Eksempel 5

4-[4-(4-hydroksyfenylamino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamid (forbindelse **III**)



III

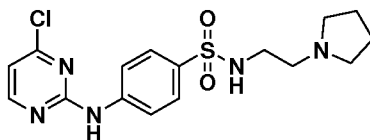
Til en løsning av forbindelse **II** beskrevet ovenfor (50 mg, 0,09 mmol) i DCM (6 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt BBr₃ (0,1 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Reaksjonen ble stanset med mettet NaHCO₃-løsning inntil pH ca. 7, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (30 ml). Det organiske laget ble fraskilt og vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff ble oppløst på nytt i en minimal mengde EtOAc. Heksan ble tilsatt inntil fast stoff feltes ut, og tittelforbindelsen **III** ble frafiltrert som et hvitt, fast stoff (25 mg, 64 %) uten videre rensing.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,55-1,65 (m, 4 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 2,43 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 6,20 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 9,70 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 455 (M + H)⁺.

Eksempel 6

4-(4-klorpyrimidin-2-ylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamid (mellomprodukt **4**)



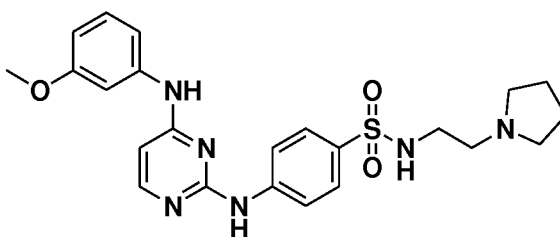
4

En blanding av 4-klorpyrimidin-2-ylamin (1,0 g, 7,8 mmol), det ovenfor beskrevne mellomprodukt **3** (2,6 g, 7,8 mmol), Pd(OAc)₂ (90 mg, 0,40 mmol), Xantphos (0,50 g, 0,86 mmol) og kalium-tert.-butoksid (2,2 g, 20 mmol) ble oppslemmet i dioksan (30 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 16 timer. Blandingen ble helt over i vann (30 ml), og det ble ekstrahert med EtOAc (60 ml). Det organiske laget ble fraskilt og vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 25 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **4** (0,15 g, 5 %) som et brunt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 382 (M + H)⁺.

Eksempel 7

4-[4-(3-metoksyfenylamino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamid (forbindelse **IV**)



IV

En blanding av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **4** (0,10 g, 0,26 mmol) og 3-metoksyfenylamin (0,05 ml, 0,45 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (6 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 1,5 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert.

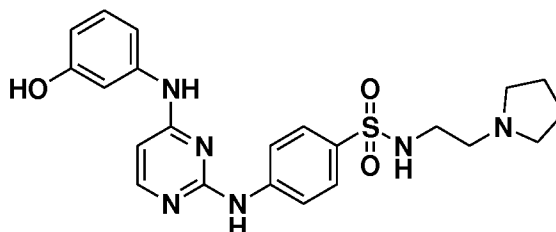
Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **IV** (55 mg TFA-salt, 36 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,90 (m, 2 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 3,24 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 6,40 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,91 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,10 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 9,59 (br s, 1 H), 9,87 (br s, 1 H), 10,38 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 469 (M + H)⁺.

Eksempel 8

4-[4(3-hydroksyfenylamino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamid
(forbindelse **V**)

**V**

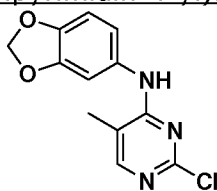
Til en løsning av den ovenfor beskrevne forbindelse **IV** (30 mg, 0,05 mmol) i DCM (6 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt BBr₃ (0,1 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Reaksjonen ble stanset med mettet NaHCO₃-løsning inntil pH ca. 7, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (30 ml). Det organiske laget ble fraskilt og vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **V** (13 mg TFA-salt, 46 %) som et gråhvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,90 (m, 2 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 6,39 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,90 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,08 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 9,48 (br s, 1 H), 9,57 (br s, 1 H), 9,86 (br s, 1 H), 10,41 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 455 (M + H)⁺.

Eksempel 9

Benzo[1,3]dioksol-5-yl-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **5**)

**5**

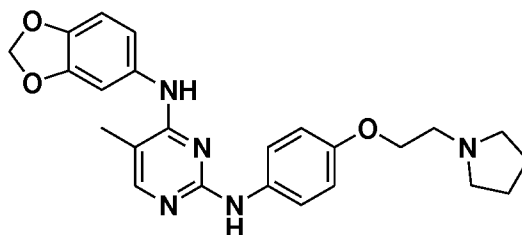
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 5-brombenzo[1,3]dioksol (0,45 g, 2,2 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,13 mmol), Xantphos (0,15 g, 0,26 mmol) og kalium-tert.-butoksid (0,45 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (15 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (20 ml). Blandingens ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på

silikagel (heksan til 50 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **5** (0,10 g, 18 %) som et hvitt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 264 (M + H)⁺.

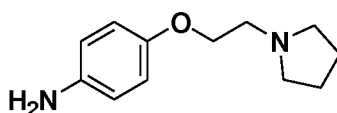
5 Eksempel 10

N⁴-benzo[1,3]dioksol-5-yl-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **VI**)



VI

For å syntetisere forbindelse **VI** ble mellomprodukt **5** beskrevet ovenfor og mellomprodukt **6** brukt. Mellomprodukt **6**, 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin, hvor formelen er vist nedenfor, ble syntetisert i to trinn, først ved alkylering av 4-nitrofenol under anvendelse av 2-kloroetylpyrrolidin, etterfulgt av reduksjon, hvorved man fikk anilin-

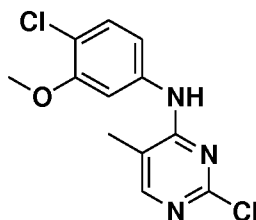


6

Vanlig kjente synteseteknikker ble brukt for å syntetisere mellomprodukt **6**. En blanding av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **5** (90 mg, 0,34 mmol), mellomprodukt **6** (95 mg, 0,46 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol), Xantphos (30 mg, 0,05 mmol) og cesiumkarbonat (0,30 g, 0,9 mmol) ble oppslemmet i dioksan (10 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (20 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittel-

forbindelsen **VI** (40 mg TFA-salt, 21 %) som et brunt, fast stoff.
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,85-1,95 (m, 2 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,07 (s, 2 H), 6,90-7,00 (m, 4 H), 7,19 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 9,60 (br s, 1 H), 9,89 (br s, 1 H), 10,32 (br s, 1 H).

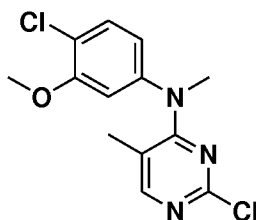
MS (ESI⁺): m/z 434 (M + H)⁺.

Eksempel 11(4-klor-3-metoksyfenyl)-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **7**)**7**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,50 g, 3,5 mmol), 4-brom-1-klor-2-metoksybenzen (0,65 ml, 4,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 g, 0,19 mmol), Xantphos (0,22 g, 0,38 mmol) og cesiumkarbonat (2,3 g, 7,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved hjelp av hurtig-kromatografi på silikagel (heksan til 40 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **7** (0,55 g, 55 %) som et gult, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 2,18 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,35 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 284 ($M + H$)⁺.

Eksempel 12(4-klor-3-metoksyfenyl)-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)metylamin (mellomprodukt **8**)**8**

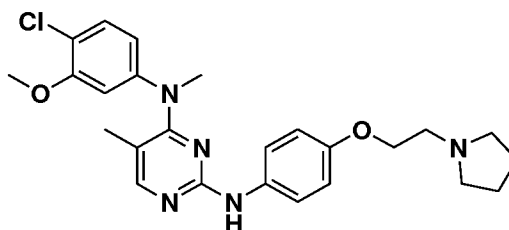
En suspensjon av mellomprodukt **7** (0,50 g, 1,8 mmol) og natriumhydrid (60 % i mineralolje, 0,15 g, 3,8 mmol) i THF (10 ml) ble omrørt under argonatmosfære ved 0 °C i 5 minutter. Metyljodid (0,15 ml, 2,4 mmol) ble sprøytet ved samme temperatur til blandingen ovenfor. Den resulterende løsning ble omrørt fra 0 °C til romtemperatur i løpet av 15 minutter og videre omrørt ved romtemperatur i ytterligere 17 timer. Reaksjonen ble stanset med vann (10 ml), og så ble det ekstrahert med EtOAc (30 ml). Det organiske laget

ble fraskilt og vasket med saltløsning, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 20 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **8** (0,20 g, 38 %) som et hvitt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 298 (M + H)⁺.

Eksempel 13

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-N⁴,5-dimetylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **VII**)



VII

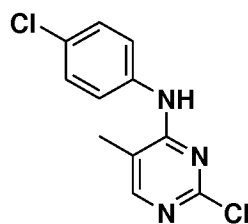
En blanding av mellomprodukt **8** (0,15 g, 0,49 mmol) og mellomprodukt **6** (0,15 g, 0,73 mmol), som hver er beskrevet ovenfor, ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 17 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **VII** (0,14 g TFA-salt, 49 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,85-1,95 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 3,08-3,18 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,55-3,65 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 9,85 (br s, 1 H), 10,04 (br s, 1 H), 10,32 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 468 (M + H)⁺.

Eksempel 14

(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(4-klorfenyl)amin (mellomprodukt **9**)

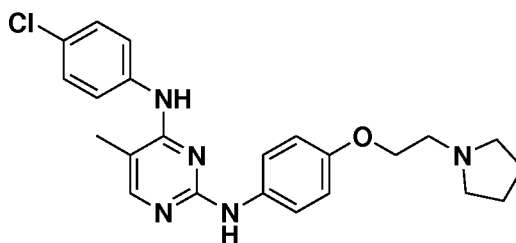
**9**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 1-brom-4-klorbenzen (0,60 g, 3,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (20 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 30 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **9** (0,15 g, 28 %) som et blekgult, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 254 (M + H)⁺.

Eksempel 15

N⁴-(4-klorfenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **VIII**)

**VIII**

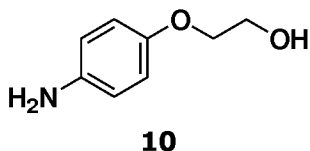
En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **9** (0,15 g, 0,60 mmol) og **6** (0,20 g, 0,97 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 6 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Det resulterende brune, faste stoff ble frafiltrert og videre rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **VIII** (38 mg TFA-salt, 12 %) som en brun olje.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 4,28 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 9,48 (br s, 1 H), 9,84 (br s, 1 H), 10,10 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 424 (M + H)⁺.

Eksempel 16

2-(4-aminofenoksy)etanol (mellomprodukt **10**)

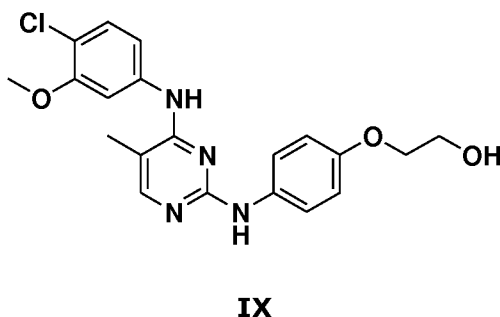


En løsning av 2-(4-nitrofenoksy)etanol (2,1 g, 12 mmol) i MeOH (30 ml) ble rensset med argon og så påfylt Pd/C (10 vekt%). Blandingen ble evakuert under fast
installert vakuum og så på nytt fylt med hydrogen fra hydrogenballong. Syklusen ble
gjentatt på nytt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den heterogene
reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, det ble vasket med MeOH og
konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelmellomproduktet **10** (1,8 g, 99 %) som
et brunt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 154 (M + H)⁺.

Eksempel 17

2-{4-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-fenoksy}etanol (forbindelse **IX**)



En suspensjon av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **7** (50 mg, 0,17 mmol), **10** (40 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₂ (8 mg, 0,01 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (0,13 g, 0,40 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og
det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset
ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til EtOAc), hvorved man fikk
tittelforbindelsen **IX** (14 mg, 21 %) som et lysebrunt, fast stoff.

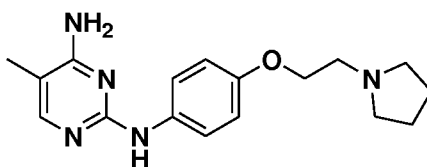
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,10 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,92 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,83 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (d,

$J = 8,5 \text{ Hz}$, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}$, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1 H), 7,48 (d, $J = 2,3 \text{ Hz}$, 1 H), 7,52 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 401 ($M + H$)⁺.

5 Eksempel 18

5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **11**)



11

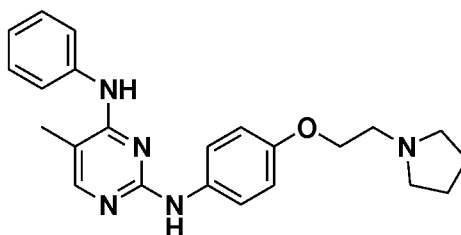
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,13 g, 0,87 mmol) og det ovenfor beskrevne mellomprodukt **6** (0,30 g, 1,5 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 2 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Det resulterende faste stoff ble filtrert (30 mg) og vasket med eter. Filtratet ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, hvorved man fikk ytterligere fast stoff (0,2 g), som ble kombinert med den første porsjonen og ga tittelmellomproduktet **11** (0,23 g, 85 %) som et lysebrunt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,70 (m, 4 H), 1,89 (s, 3 H), 2,74 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2 H), 3,98 (t, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2 H), 6,30 (s, 2 H), 6,78 (d, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 2 H), 7,62 (d, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 314 ($M + H$)⁺.

Eksempel 19

5-metyl-N⁴-fenyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse X)



X

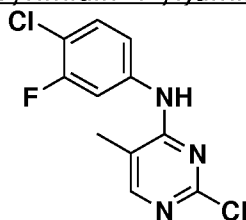
En suspensjon av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **11** (25 mg, 0,08 mmol), brombenzen (0,05 ml, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₂ (5 mg, 0,006 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (70 mg, 0,21 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter
 5 avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 30 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen **X** (10 mg, 32 %) som et lysebrunt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,48-2,58
 10 (m, 4 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 390 (M + H)⁺.

15 Eksempel 20

(4-klor-3-fluorfenyl)-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **12**)



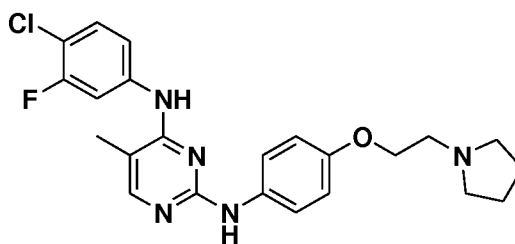
12

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,50 g, 3,5 mmol), 4-brom-1-klor-2-fluor-benzen (1,0 g, 4,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,16 g, 0,17 mmol), Xantphos (0,20 g, 0,34 mmol) og cesiumkarbonat (2,3 g, 7,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (25 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet
 25 ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 40 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **12** (0,75 g, 80 %) som et gråhvitt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 272 (M + H)⁺.

30 Eksempel 21

N⁴-(4-klor-3-fluorfenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XI**)

**XI**

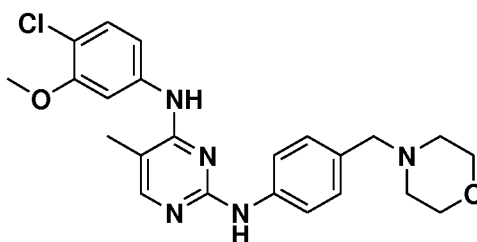
En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **12** (0,20 g, 0,74 mmol) og **6** (0,20 g, 0,97 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 6 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 30 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen **XI** (90 mg, 28 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,77 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,07 (dd, J = 12,5 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 442 (M + H)⁺.

Eksempel 22

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XII**)

**XII**

En suspensjon av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **7** (50 mg, 0,17 mmol), 4-morfolin-4-ylmetylfenylamin (50 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₂ (8 mg, 0,009 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (0,13 g, 0,40 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble

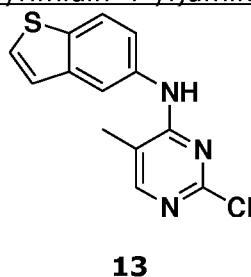
konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **XII** (40 mg TFA-salt, 43 %) som et blekgult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,16 (s, 3 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,25-7,35 (m, 3 H), 7,35-7,41 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 9,10 (br s, 1 H), 9,86 (br s, 1 H), 9,95 (br s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 440 (M + H)⁺.

Eksempel 23

Benzo[b]tiofen-5-yl-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **13**)

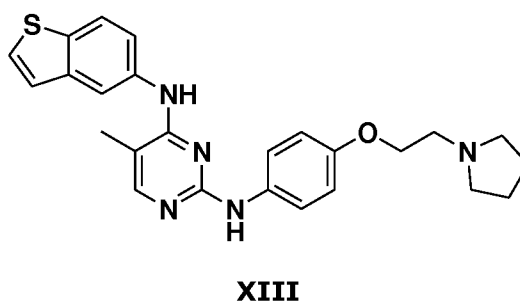


En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 5-brombenzo[b]tiofen (0,6 g, 2,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (25 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 30 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **13** (0,23 g, 40 %) som et hvitt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 276 (M + H)⁺.

Eksempel 24

N⁴-benzo[b]tiofen-5-yl-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XIII**)



En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **13** (0,23 g, 0,83 mmol) og **6** (0,35 g, 1,7 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100

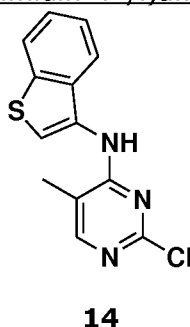
°C i 1 dag. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over
 5 MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 15 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen **XIII** (0,13 g, 35 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,75 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,50-2,62 (m, 4 H), 2,75-2,85 (m, 2 H), 3,99 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 446 (M + H)⁺.

Eksempel 25

Benzo[b]tiofen-3-yl-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **14**)

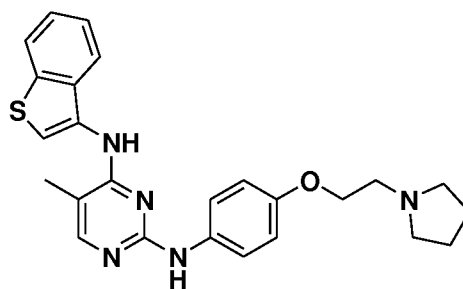


En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 3-brombenzo[b]tiofen (0,6 g, 2,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (25 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt
 25 til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 30 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **14** (65 mg, 11 %) som et gult, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 276 (M + H)⁺.

Eksempel 26

N⁴-benzo[b]tiofen-3-yl-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XIV**)

**XIV**

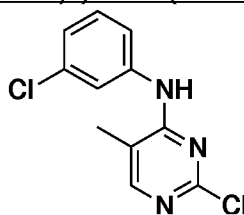
En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **14** (50 mg, 0,18 mmol) og **6** (0,10 g, 0,48 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 15 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (10 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (20 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 15 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen **XIV** (10 mg, 13 %) som et gråhvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,70-1,80 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,65-2,80 (m, 4 H), 2,85-3,00 (m, 2 H), 3,98-4,03 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,79-7,83 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,90-8,03 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 446 (M + H)⁺.

Eksempel 27

(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(3-klorfenyl)amin (mellomprodukt **15**)

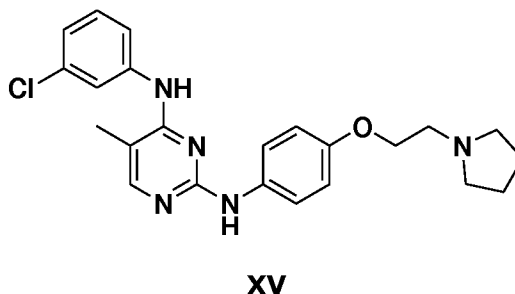
**15**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 1-brom-3-klorbenzen (0,60 g, 3,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (20 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til 40 % EtOAc/heksan), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **15** (0,30 g, 56 %) som et blekgult, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 254 (M + H)⁺.

Eksempel 28

N⁴-(3-klorfenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **XV**)



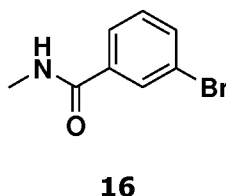
En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **15** (0,15 g, 0,59 mmol) og **6** (0,25 g, 1,2 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (8 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 21 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (15 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 7 M NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 10 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen **XV** (60 mg, 24 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,50-2,60 (m, 4 H), 2,78-2,83 (m, 2 H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,05-7,08 (m, 1 H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,85 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H).

MS (ESI⁺): m/z 424 (M + H)⁺.

Eksempel 29

3-brom-N-metylbenzamid (mellomprodukt **16**)



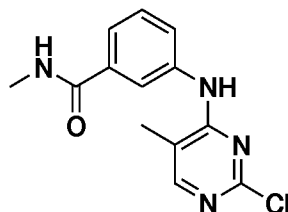
En løsning av 3-brombenzoylklorid (2,93 g, 13,3 mmol, 1 ekv.) i 30 ml THF ble kraftig omrørt og behandlet med 2,0 M metylamin i THF (15 ml, 29,4 mmol, 2,2 ekv.). En hvit utfelling ble observert, og reaksjonsblandingen fikk omrøres i 20 minutter.

Reaksjonsblandingen ble så helt over på etylacetat (100 ml), og det ble vasket med vann (2 x 150 ml) og saltløsning (1 x 150 ml). Den organiske fasen ble skilt fra vannfasen og tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet, hvorved man fikk tittelmellomproduktet **16** som et hvitt pulver. (2,29 g, 82 % utbytte).

5

Eksempel 30

3-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)-N-metylbenzamid (mellomprodukt **17**)



10

17

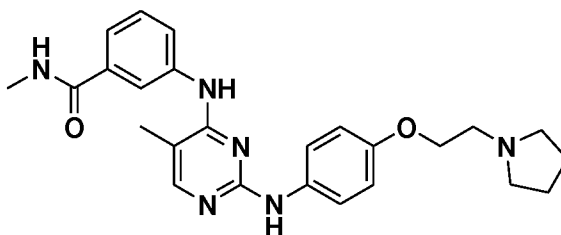
I en tørr 50 ml rundbunnet kolbe ble 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,3 g, 2,09 mmol, 1 ekv.), 3-brom-N-metylbenzamid (0,489 g, 2,29 mmol, 1,1 ekv.), cesium-karbonat (2,04 g, 6,27 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,242 g, 0,418 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,191 g, 0,209 mmol, 0,1 ekv.) slått sammen. Reaktantene ble fortynnet med dioksan (20 ml), renses med argon og utstyrt med refluxkondensator. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til reflux i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble så overført til sentrifugerør, sentrifugert, dekantert og inndampet. De resulterende gule faststoffer ble fortynnet med DCM og adsorbert på silikagel. Kromatografi (gradient av 50 % etylacetat i heksaner opp til 100 % etylacetat) ga tittelmellomproduktet **17** som et blekgult pulver (0,25 g, 43 % utbytte).

20

MS (ESI⁺): 277,01 (M + H), r.t. = 1,92 minutter.

Eksempel 31

N-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksi)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzamid-TFA-salt (forbindelse **XVI**)



30

XVI

Det ovenfor beskrevne mellomprodukt 17 (0,068 g, 0,246 mmol, 1 ekv.), 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksi)fenylamin (0,061 g, 0,296 mmol, 1,2 ekv.), cesiumkarbonat (0,241 g,

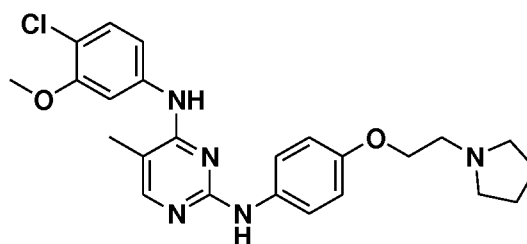
0,74 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,029 g, 0,05 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,023 g, 0,025 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i 15 ml mikrobølgebeholder. Reaktanter ble så fortynnet med 7 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 15 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. HPLC-rensing ga TFA-saltet av tittelproduktet **XVI** (0,084 g, 76 %).

MS (ESI+): 447,20 (M + H), r.t. = 1,53 minutter.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,87-1,91 (m, 2 H), 2,02-2,06 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,11-3,15 (m, 2 H), 3,57-3,61 (m, 5 H), 4,23 (t, J = 5,0 Hz, 3 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,68-7,70 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,46-8,47 (m, 1 H), 9,80 (bs, 1 H), 9,93 (bs, 1 H), 10,41 (bs, 1 H).

Eksempel 32

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin-TFA-salt (forbindelse **XVII**)



XVII

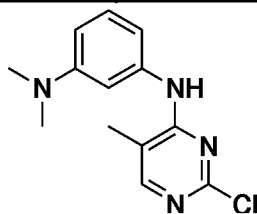
Det ovenfor beskrevne mellomprodukt **7** (0,083 g, 0,293 mmol, 1 ekv.), 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,073 g, 0,352 mmol, 1,2 ekv.), cesiumkarbonat (0,287 g, 0,879 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,034 g, 0,059 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,027 g, 0,029 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i 15 ml mikrobølgebeholder. Reaktanter ble så fortynnet med 7 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 15 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. HPLC-rensing ga TFA-saltet av tittelproduktet **XVII** (0,1 g, 75 %).

MS (ESI+): 454,13 (M + H), r.t. = 1,82 minutter.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (m, 2 H), 2,02-2,05 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 3,11-3,14 (m, 2 H), 3,58-3,61 (m, 5 H), 3,70 (s, 3 H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 3 H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,34-7,4 (m, 4 H), 7,93 (s, 1 H), 9,63 (bs, 1 H), 9,96 (bs, 1 H), 10,40 (bs, 1 H).

Eksempel 33

N-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-N',N'-dimetylbenzen-1,3-diamin (mellomprodukt **18**)



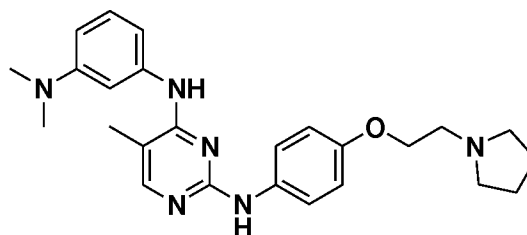
18

2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,343 g, 2,38 mmol, 1 ekv.), (3-bromfenyl)dimetylamin (0,524g, 2,62 mmol, 1,1 ekv.), cesiumkarbonat (2,3 g, 7,15 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,276 g, 0,476 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,218 g, 0,238 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i 30 ml mikrobølgebeholder. Reaktantene ble så fortynnet med 12 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 25 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. De resulterende faste stoffer ble fortynnet med DCM og adsorbert på silikagel. Kromatografi (gradient av 0 % metanol i DCM opp til 25 % metanol i DCM) ga tittelmellomproduktet **18** som et oransje, fast stoff (0,184 g, 29 % utbytte).

MS (ESI+): 263,02 (M + H), r.t. = 1,72 minutter.

Eksempel 34

N⁴-(3-dimetylaminofenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin-TFA-salt (forbindelse **XVIII**)



XVIII

Det ovenfor beskrevne mellomprodukt **18** (0,092 g, 0,35 mmol, 1 ekv.), 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,087 g, 0,42 mmol, 1,2 ekv.), cesiumkarbonat (0,343 g, 1,05 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,041 g, 0,0702 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,032 g, 0,035 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i en 15 ml mikrobølgebeholder. Reaktantene ble så fortynnet med 7 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 15 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. HPLC-rensing ga TFA-saltet av tittelforbindelsen **XVIII** (0,035 g, 23 %).

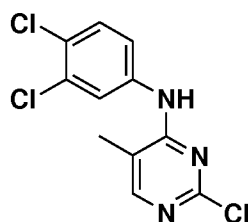
MS (ESI+): 433,21 (M + H), r.t. = 1,52 minutter.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,87-1,90 (m, 2 H), 2,03-2,06 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,87 (s, 6 H), 3,12-3,15 (m, 2 H), 3,57-3,60 (m, 4 H), 3,70 (s, 3 H), 4,25 (t, $J = 5,0$ Hz, 3 H), 6,34 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,82-6,90 (m, 4 H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 9,63 (bs, 1 H), 9,90 (bs, 1 H), 10,39 (bs, 1 H).

5

Eksempel 35

(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(3,4-diklorfenyl)amin (mellomprodukt **19**)



10

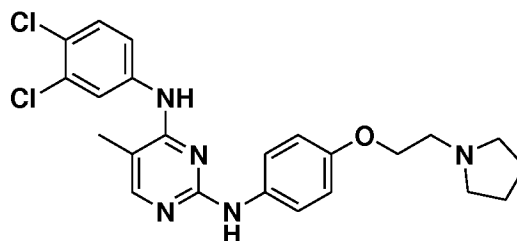
19

2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,408 g, 2,83 mmol, 1 ekv.), 4-brom-1,2-diklorbenzen (0,704 g, 3,12 mmol, 1,1 ekv.), cesiumkarbonat (2,8 g, 8,49 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,328 g, 0,57 mmol, 0,2 ekv.) og tris-
 15 (dibenzylidenacetone)dipalladium (0,26 g, 0,283 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i 30 ml mikrobølgebeholder. Reaktantene ble så fortynnet med 12 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 25 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. De resulterende faste stoffer ble fortynnet med DCM, og det ble adsorbert på silikagel. Kromatografi (gradient av 15 % etylacetat i heksaner opp til
 20 80 % etylacetat i heksaner) ga tittelmellomproduktet **19** som et blekgult pulver (0,366 g, 45 % utbytte).

MS (ESI⁺): 287,97 (M + H), r.t. = 3,12 minutter.

Eksempel 36

25 N⁴-(3,4-diklorfenyl)-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin-TFA-salt (forbindelse **XIX**)



30

XIX

Det ovenfor beskrevne mellomprodukt **19** (0,09 g, 0,313 mmol, 1 ekv.), 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,078 g, 0,376 mmol, 1,2 ekv.), cesiumkarbonat (0,307 g,

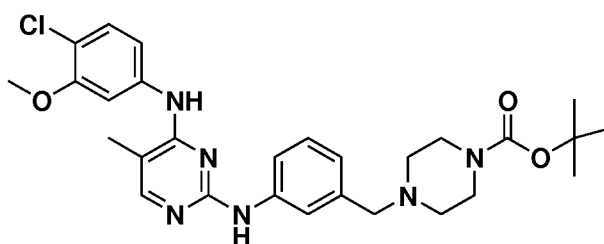
0,941 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,036 g, 0,063 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,029 g, 0,0314 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i 15 ml mikrobølgebeholder. Reaktantene ble så fortynnet med 7 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 15 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. HPLC-rensing ga TFA-saltet av tittelforbindelsen **XIX** (0,056 g, 39 %).

MS (ESI+): 458,1 (M + H), r.t. = 1,93 minutter.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,87-1,91 (m, 2 H), 2,03-2,06 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,12-3,15 (m, 3 H), 3,57-3,60 (m, 4 H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,60 (s, 2 H), 7,97 (d, J = 15,35 Hz, 2 H), 9,46 (bs, 1 H), 9,89 (bs, 1 H), 10,17 (bs, 1 H).

Eksempel 37

4-{3-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-benzyl}piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt **20**)



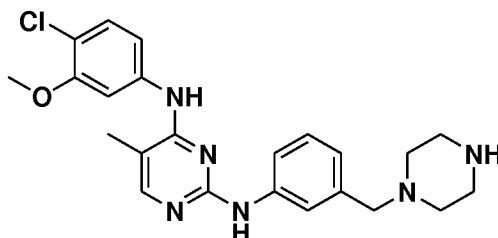
20

(4-klor-3-metoksyfenyl)-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (0,092 g, 0,325 mmol, 1 ekv.), 4-(3-amino-benzyl)piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,114 g, 0,39 mmol, 1,2 ekv.), cesiumkarbonat (0,318 g, 0,975 mmol, 3 ekv.), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,038 g, 0,065 mmol, 0,2 ekv.) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,03 g, 0,0325 mmol, 0,1 ekv.) ble slått sammen i en 15 ml mikrobølgebeholder. Reaktantene ble så fortynnet med 7 ml dioksan og mikrobølgebehandlet i 15 minutter ved 160 °C. Reaksjonsbeholderen ble så sentrifugert, det ble dekantert og inndampet til tørrhet. HPLC-rensing ga TFA-saltet av tittelmellomproduktet **20** (0,075 g, 43 %).

MS (ESI+): 539,32 (M + H), r.t. = 2,09 minutter.

Eksempel 38

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(3-piperazin-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin-TFA-salt (forbindelse **XX**)

**XX**

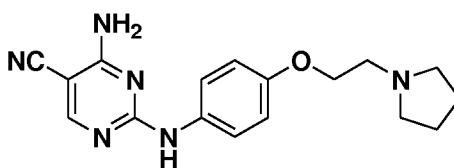
En oppløsning under omrøring av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **20** (0,075 g, 0,14 mmol, 1 ekv.) i DCM (6 ml) ble behandlet med TFA (2 ml). Etter 2 timer ble reaksjonsløsningsmidlene fordampet, og den resulterende rest ble trituret med eter, hvorved man fikk tittelforbindelsen **XX** som hvite, hygroskopiske, faste stoffer, TFA-salt. (0,05 g, 82 %).

MS (ESI⁺): 439,13 (M + H), r.t. = 1,67 minutter.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,89 (bs, 4 H), 3,2 (bs, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 3,82 (bs, 3 H), 7,16-7,20 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49-7,51 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,87 (bs, 1 H), 9,79 (bs, 1 H), 10,57 (bs, 1 H).

Eksempel 39

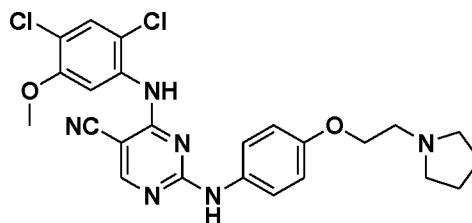
2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-4-aminopyrimidin-5-karbonitril (mellomprodukt **21**)

**21**

Til en løsning av 2,4-diaminopyrimidin-5-karbonitril (135 mg, 1,00 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 1-(2-(4-bromfenoksy)etyl)pyrrolidin (270 mg, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 174 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og heksan (50 ml) ble det tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelmellomproduktet **21** (32 mg, 10 %).

Eksempel 40

4-(2,4-diklor-5-metoksyfenylamino)-2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)pyrimidin-5-karbonitril (forbindelse **XXI**)

**XXI**

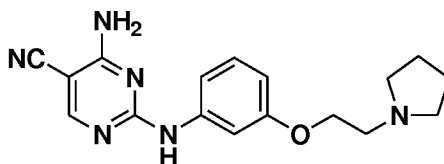
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **21** (32 mg, 0,1 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml) ble det tilsatt 1-brom-2,4-diklor-5-metoksybenzen (28 mg, 0,11 mmol), Cs₂CO₃ (97 mg, 0,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,0074 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 13 mg, 0,022 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved hjelp av kromatografi (SiO₂/CH₂Cl₂, så CH₂Cl₂:MeOH:NH₃.H₂O = 100:10:1) og ga tittelforbindelsen **XXI** (35 mg, 67 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,88-1,90 (m, 2 H), 2,00-2,03 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 2 H), 3,54-3,56 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 4,25 (br, 2 H), 6,68 (br, 2 H), 7,32 (br, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,73 (br, 1 H), 9,94 (br, 1 H), 10,60 (br, 1 H).

MS (EI): 499,0.

Eksempel 41

2-(3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-4-aminopyrimidin-5-karbonitril (mellomprodukt **22**)

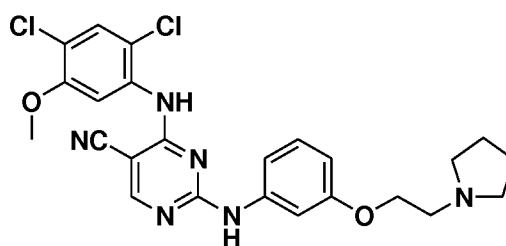
**22**

Til en løsning av 2,4-diaminopyrimidin-5-karbonitril (145 mg, 1,07 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 1-(2-(3-bromfenoksy)etyl)pyrrolidin (290 mg, 1,07 mmol), Cs₂CO₃ (1,43 g, 4,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenyl-

fosfino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos, 174 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og heksan (50 ml) ble det tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelmellomproduktet **22** (55 mg, 16 %).

Eksempel 42

4-(2,4-diklor-5-metoksyfenylamino)-2-(3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)pyrimidin-5-karbonitril (forbindelse **XXII**)



XXII

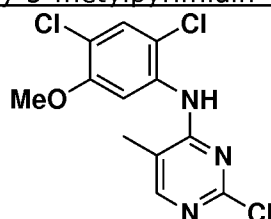
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **22** (50 mg, 0,15 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml) ble det tilsatt 1-brom-2,4-diklor-5-metoksybenzen (44 mg, 0,17 mmol), Cs₂CO₃ (200 mg, 0,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol) og 4,5-bis-(difenyfosfino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos, 27 mg, 0,05 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXII** (6 mg, 8 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2 H), 1,90-2,03 (m, 2 H), 3,04-3,08 (m, 2 H), 3,52-3,56 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,23 (br, 2 H), 6,62 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,97 (br, 1 H), 7,14 (br, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,70 (br, 1 H), 9,95 (br, 1 H), 10,83 (br, 1 H).

MS (EI): 499,0.

Eksempel 43

2-klor-N-(2,4-diklor-5-metoksyfenyl)-5-metylpyrimidin-4-amin (mellomprodukt **23**)

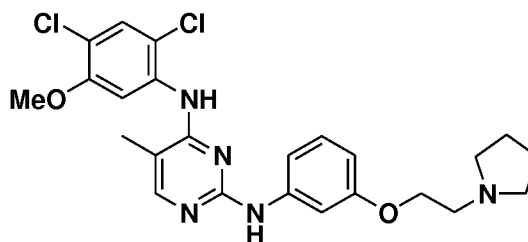


23

Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (44,8 mg, 0,31 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 1-brom-2,4-diklor-5-metoksybenzen (96 mg, 0,37 mmol), Cs₂CO₃ (408 mg, 1,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,04 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 70 mg, 0,12 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble brukt til neste reaksjon uten rensing.

Eksempel 44

N²-(3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(2,4-diklor-5-metoksyfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXIII**)

**XXIII**

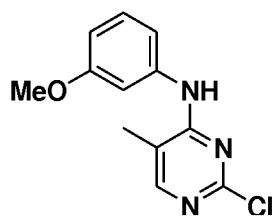
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **23** i 1,4-dioksan (10 ml) ble det tilsatt 3-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (77,3 mg, 0,38 mmol), Cs₂CO₃ (488 mg, 1,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 53 mg, 0,09 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble renset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXIII** (25 mg, 15 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2 H), 1,90-2,03 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 3,04-3,08 (m, 2 H), 3,52-3,56 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 7,65 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 10,09 (br, 1 H), 10,66 (br, 1 H), 10,82 (br, 1 H).

MS (EI): 488,2.

Eksempel 45

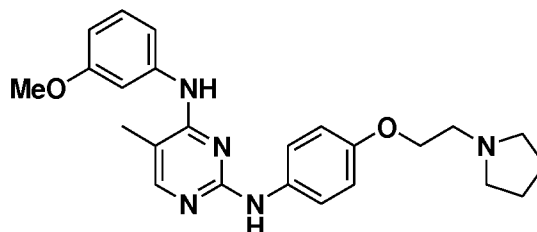
2-klor-N-(3-metoksyfenyl)-5-metylpyrimidin-4-amin (mellomprodukt **24**)

**24**

Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (320 mg, 2,23 mmol) i 1,4-dioksan (40 ml) ble det tilsatt 1-brom-3-metoksybenzen (458,5 mg, 2,45 mmol), Cs₂CO₃ (2,9 g, 8,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (201 mg, 0,22 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 382 mg, 0,66 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og heksan (100 ml) ble tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet, tittelmellomproduktet **24** (500 mg, 90 %), ble brukt til neste reaksjon uten videre rensing.

Eksempel 46

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(3-metoksyfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXIV**)

**XXIV**

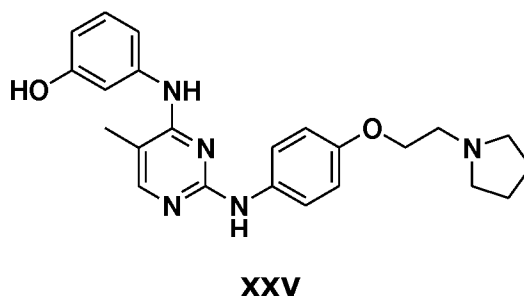
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **24** (240 mg, 0,96 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (200 mg, 0,96 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 mg, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (82 mg, 0,09 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 156 mg, 0,27 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble renset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXIV** (85 mg, 20 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,89-1,91 (m, 2 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 3,07-3,12 (m, 2 H), 3,52-3,56 (m, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 6,83-6,85 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 10,96 (br, 1 H).

MS (EI): 420,2.

Eksempel 47

3-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino)fenol
(forbindelse **XXV**)



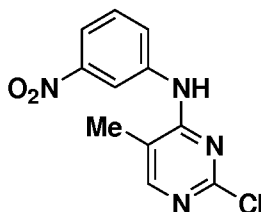
Til en løsning av den ovenfor beskrevne forbindelse **XXIV** (50 mg, 0,1 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (10 ml) ble det tilsatt 1,0 M BBr₃ i CH₂Cl₂ (0,3 ml, 0,3 mmol). Blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Det mettede NaHCO₃ (20 ml) ble tilsatt, og det organiske laget ble fraskilt. Det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Den kombinerte organiske oppløsning ble tørket (Na₂SO₄). Produktet ble renset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXV** (17 mg, 35 %) som gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,89 (br, 2 H), 2,00 (br, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,09 (br, 2 H), 3,42 (br, 4 H), 4,33 (br, 2 H), 6,72 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 11,09 (br, 1 H).

MS (EI): 406,2.

Eksempel 48

2-klor-5-metyl-N-(3-nitrofenyl)pyrimidin-4-amin (mellomprodukt **25**)

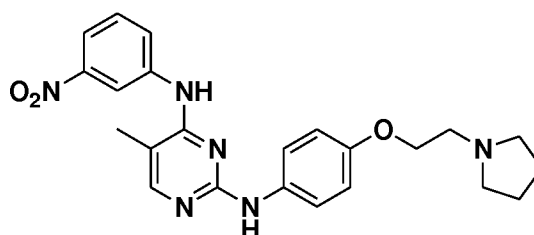


Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (232 mg, 1,61 mmol) i 1,4-dioksan (40 ml) ble det tilsatt 1-brom-3-nitrobenzen (359 mg, 1,78 mmol), Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (146 mg, 0,16 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos, 278 mg, 0,48 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og

heksan (100 ml) ble tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet, tittelmellomproduktet **25**, ble brukt til neste reaksjon uten videre rensing.

Eksempel 49

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N⁴-(3-nitrofenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXVI**)



XXVI

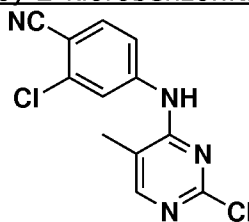
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **25** i 1,4-dioksan (40 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (367 mg, 1,78 mmol), Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (146 mg, 0,16 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 218 mg, 0,48 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXVI** (51 mg, 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,89-1,92 (m, 2 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,10-3,12 (m, 2 H), 3,52-3,57 (m, 4 H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,67 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 11,17 (br, 1 H).

MS (EI): 435,2.

Eksempel 50

4-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)-2-klorbenzonitril (mellomprodukt **26**)



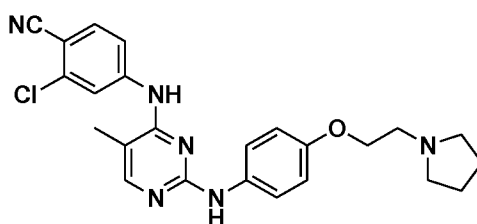
26

Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (144 mg, 1,0 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-brom-2-klorbenzonitril (217 mg, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g,

4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 173 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na_2SO_4). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og
 5 heksan (100 ml) ble tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet, tittelmellomproduktet **26**, ble brukt til neste reaksjon uten videre rensing.

Eksempel 51

4-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino)-2-
 10 klorobenzonitril (forbindelse **XXVII**)



XXVII

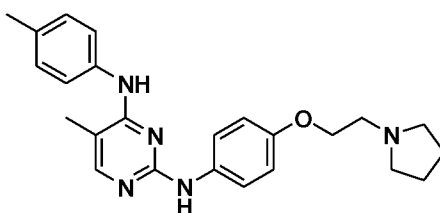
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **26** (140 mg, 0,5 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (113 mg, 0,55 mmol), Cs_2CO_3 (660 mg, 2,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,05 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 87 mg, 0,15 mmol). Blandingen ble varmet
 20 opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na_2SO_4). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXVII** (11,5 mg, 5 %) som et gult, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 1,89-1,92 (m, 2 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 3,08-3,13 (m, 2 H), 3,56-3,59 (m, 4 H), 4,36 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 7,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,87 (br, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,82 (br, 1 H), 10,37 (br, 1 H), 10,90 (br, 1 H).

MS (EI): 449,1.

Eksempel 52

N^2 -(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl- N^4 -p-tolylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXVIII**)



XXVIII

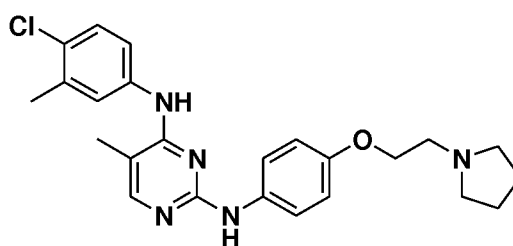
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **11** (50 mg, 0,16 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 1-brom-4-metylbenzen (28 mg, 0,16 mmol), Cs₂CO₃ (210 mg, 0,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 18 mg, 0,03 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert. Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXVIII** (15,7 mg, 6 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,85-1,89 (m, 2 H), 1,96-2,01 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,04-3,08 (m, 2 H), 3,51-3,55 (m, 4 H), 4,32 (br, 2 H), 6,89 (br, 2 H), 7,18 (br, 2 H), 7,31 (br, 2 H), 7,41 (br, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 11,13 (br, 1 H).

MS (EI): 404,2.

Eksempel 53

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(4-klor-3-metylphenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXIX**)



XXIX

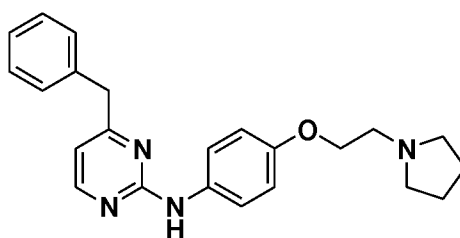
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **11** (80 mg, 0,25 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-brom-1-klor-2-metylbenzen (63 mg, 0,30 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 36 mg, 0,06 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert. Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXIX** (17,5 mg, 15 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,85-1,89 (m, 2 H), 1,96-2,01 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,04-3,08 (m, 2 H), 3,51-3,55 (m, 4 H), 4,32 (br, 2 H), 6,91 (br, 2 H), 7,04 (br, 1 H), 7,31 (br, 1 H), 7,41 (br, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,89 (br, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 11,13 (br, 1 H).

MS (EI): 438,1.

Eksempel 54

N-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-4-benzyl-5-metylpyrimidin-2-amin (forbindelse **XXX**)

**XXX**

5

Til en løsning av 4-benzyl-2-kloropyrimidin (286 mg, 1,4 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (288 mg, 1,4 mmol), Cs₂CO₃ (1,82 g, 5,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanten (Xantphos, 173 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert. Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble renset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXX** (42 mg, 10 %) som et gult, fast stoff.

10

15

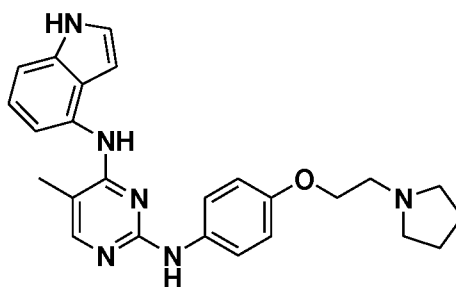
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,89 (br, 2 H), 2,00 (br, 2 H), 3,09 (br, 2 H), 3,54 (br, 4 H), 4,31 (br, 2 H), 6,71 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,32 (m, 4 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 10,92 (br, 1 H).

MS (EI): 375,2.

Eksempel 55

20

4-((1H-indol-4-yl)metyl)-N-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metylpyrimidin-2-amin (forbindelse **XXXI**)

**XXXI**

25

Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **11** (460 mg, 1,46 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-brom-1H-indol (288 mg, 1,46 mmol), Cs₂CO₃ (1,95 g, 6,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanten (Xantphos, 243 mg, 0,42 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux over natten under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert. Løsemidlet ble fjernet under vakuum.

30

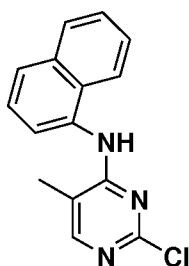
Råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXXI** (66 mg, 10 %) som et gult, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 1,87 (br, 2 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,15 (br, 2 H), 3,52 (br, 2 H), 3,69 (br, 2 H), 4,24 (br, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,60 (br, 2 H), 6,82 (br, 1 H), 6,92 (br, 1 H), 7,02 (br, 2 H), 7,16 (br, 1 H), 7,26 (br, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H).

MS (EI): 429,1.

Eksempel 56

2-klor-5-metyl-N-(naftalen-1-yl)pyrimidin-4-amin (mellomprodukt **27**)

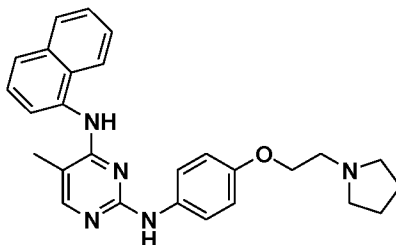


27

Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (144 mg, 1,0 mmol) i 1,4-dioksan (40 ml) ble det tilsatt 1-bromnaftalen (227 mg, 1,1 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 183 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na_2SO_4). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og heksan (100 ml) ble tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet, tittelmellomproduktet **27**, ble brukt til neste reaksjon uten videre rensing.

Eksempel 57

N-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-4-(naftalen-1-yl)pyrimidin-2-amin (forbindelse **XXXII**)



XXXII

Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **27** (235 mg, 0,87 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin

(183 mg, 0,87 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,05 mmol) og 4,5-bis-(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 87 mg, 0,15 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na_2SO_4).

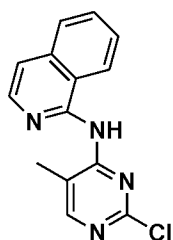
Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXXII** (89 mg, 21 %) som et gult, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 1,88-1,90 (m, 2 H), 1,97-2,03 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 3,03-3,08 (m, 2 H), 3,50-3,53 (m, 4 H), 4,21 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 6,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 10,93 (br, 1 H).

MS (EI): 440,1.

Eksempel 58

1-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)isokinolin (mellomprodukt **28**)

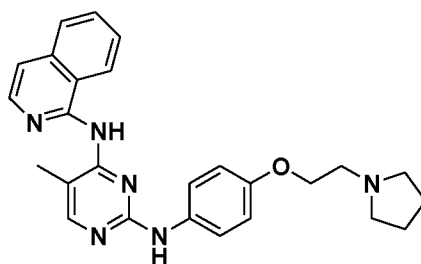


28

Til en løsning av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (144 mg, 1,0 mmol) i 1,4-dioksan (40 ml) ble det tilsatt 1-klorisokinolin (164 mg, 1,0 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,1 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 183 mg, 0,3 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 100 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na_2SO_4). Løsemidlet ble fjernet inntil 5 ml, og heksan (100 ml) ble tilsatt, og det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering. Råproduktet, tittelmellomproduktet **28**, ble brukt til neste reaksjon uten videre rensing.

Eksempel 59

N-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-4-(isokinolin-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-amin (forbindelse **XXXIII**)

**XXXIII**

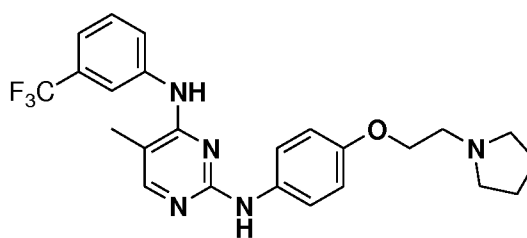
Til en løsning av det ovenfor beskrevne mellomprodukt **28** (90 mg, 0,33 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble det tilsatt 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (76 mg, 0,37 mmol), Cs₂CO₃ (391 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol) og 4,5-bis-(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (Xantphos, 52 mg, 0,09 mmol). Blandingen ble varmet opp under reflux i 4 timer under Ar. Det faste stoffet ble frafiltrert, og filtratet ble vasket med saltløsning (1 x 50 ml). Den organiske løsningen ble fraskilt og tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved hjelp av HPLC og ga tittelforbindelsen **XXXIII** (21 mg, 15 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,64-1,70 (m, 6H), 2,23 (s, 3 H), 2,78 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,04 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 (br, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,70-7,78 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

MS (EI): 441,2.

Eksempel 60

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXXIV**)

**XXXIV**

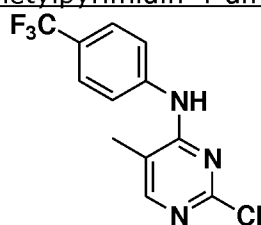
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (143 mg, 1,0 mmol), 1-brom-3-(trifluormetyl)benzen (225 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,0 mg, 0,01 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (650 mg, 2,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (15 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten etter rensing under anvendelse av HPLC ga N⁴-(3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin som et

gråhvitt, fast stoff (192 mg, 67 %). MS (ESI⁺): m/z 288 (M + H)⁺. En blanding av N⁴-(3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (28,7 mg, 0,1 mmol) og 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (22 mg, 0,12 mmol) ble løst i eddiksyre (5 ml), og det ble varmet opp under mikrobølger ved 150 °C i 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen **XXXIV** som et brunt, fast stoff (16 mg, 35 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,45-7,57 (m, 3 H), 7,9-7,97 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), m/z 458 (M + H)⁺.

Eksempel 61

2-klor-N-(4-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-4-amin (mellomprodukt 29)



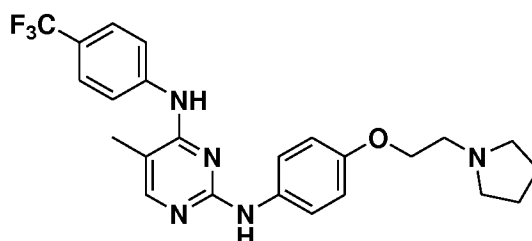
29

En suspensjon av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (159 µl, 1,2 mmol), 1-brom-4-(trifluormetyl)benzen (150 mg, 1,0 mmol), kalium-tert.-butoksid (224 mg, 2,0 mmol), Xantphos (120 mg, 0,2 mmol) og palladiumacetat (26 mg, 0,1 mmol) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt ved 160 °C i 15 minutter. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, de faste stoffene ble frafiltrert under anvendelse av DCM for å skylle, og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksan til EtOAc), hvorved man fikk tittelmellomproduktet **29** (128,7 mg, 43 %) som et hvitt, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 288 (M + H)⁺.

Eksempel 62

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(4-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse XXXV)

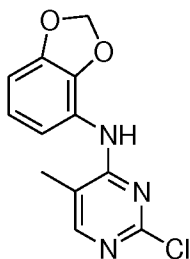


XXXV

En blanding av de ovenfor beskrevne mellomprodukter **29** (128 mg, 0,5 mmol) og **6** (212 mg, 1,0 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (5 ml), og det ble varmet opp ved 75 °C i 18 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble gjort basisk med mettet, vandig NaHCO₃ (50 ml), og det ble ekstrahert med DCM (2 x 50 ml). Det organiske laget ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av reversfasehurtigkromatografi på C18 (vann til CH₃CN, 0,1 % TFA). De vandige fraksjoner ble nøytralisert med mettet, vandig NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc. De organiske stoffene ble konsentrert under vakuum, og resten ble tatt opp i DCM. HCl i dioksan ble tilsatt sammen med eter, og det resulterende faste stoff ble frafiltrert, hvorved man fikk hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen **XXXV** (166 mg, 70 %) som et grått, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2 H), 1,95-2,10 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 3,05-3,20 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 6 H), 4,33 (t, J = 4,7 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 9,92 (br s, 1 H), 10,44 (br s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H).

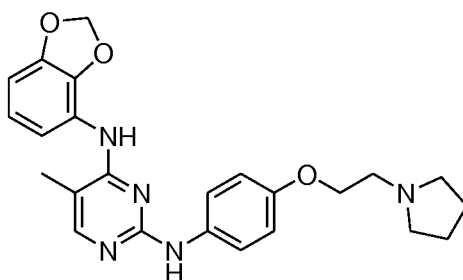
MS (ESI⁺): m/z 458,5 (M + H)⁺.

Eksempel 63**Benzo[1,3]dioksol-4-yl-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **30**)****30**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (1,4 g, 9,7 mmol), 4-brom-benzo[1,3]dioksol (2,0 g, 10 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,80 g, 0,87 mmol), Xantphos (1,0 g, 1,7 mmol) og cesiumkarbonat (6,3 g, 19 mmol) ble oppslemmet i dioksan (40 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 50 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,0 g, 39 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3 H), 5,99 (s, 2 H), 6,80-6,90 (m, 3 H), 8,01 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 264 (M + H)⁺.

Eksempel 64**N⁴-benzo[1,3]dioksol-4-yl-5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXXVI**)****XXXVI**

En blanding av mellomprodukt **30** (0,25 g, 0,95 mmol) og 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,40 g, 1,9 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble varmet opp ved 100 °C i 20 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7 med 10 % NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og det

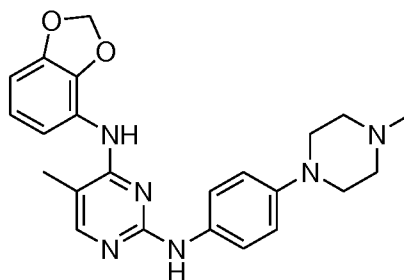
organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 20 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,14 g, 34 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,75 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H), 2,55-2,65 (m, 4 H), 2,78-2,88 (m, 2 H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,79-6,84 (m, 2 H), 6,89 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 434 (M + H)⁺.

Eksempel 65

N⁴-benzo[1,3]dioksol-4-yl-5-metyl-N²-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXXVII**)



XXXVII

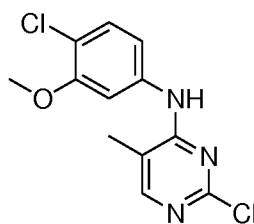
En blanding av mellomprodukt **30** (0,10 g, 0,38 mmol) og 4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamin (0,12 g, 0,51 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Det faste stoffet ble frafiltrert og så rensed ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 15 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (22 mg, 14 %) som et lyserødt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,06 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 2,97 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 5,89 (s, 2 H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,80-6,86 (m, 2 H), 6,91 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 419 (M + H)⁺.

Eksempel 66

(4-klor-3-metoksyfenyl)-(2-klor-5-metylpymidin-4-yl)amin (mellomprodukt **31**)

**31**

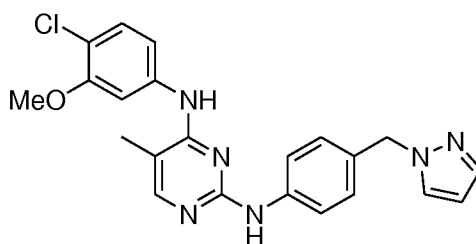
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,50 g, 3,5 mmol), 4-brom-1-klor-2-metoksybenzen (0,65 ml, 4,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmol), Xantphos (0,22 g, 0,38 mmol) og cesiumkarbonat (2,3 g, 7,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blanding ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 40 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk tittel-

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 284 (M + H)⁺.

Eksempel 67

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-pyrazol-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **XXXVIII**)

**XXXVIII**

En suspensjon av mellomprodukt **31** (0,20 g, 0,70 mmol), 4-pyrazol-1-ylmetylfenylamin (0,14 g, 0,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,044 mmol), Xantphos (50 mg, 0,086 mmol) og cesiumkarbonat (0,50 g, 1,5 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet og den resulterende blanding filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (40 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble

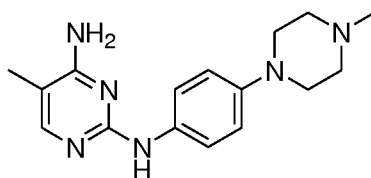
konsentrert, og det resulterende faste stoff ble løst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,13 g, 44 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 6,25 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 421 (M + H)⁺.

Eksempel 68

5-metyl-N²-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **32**)



32

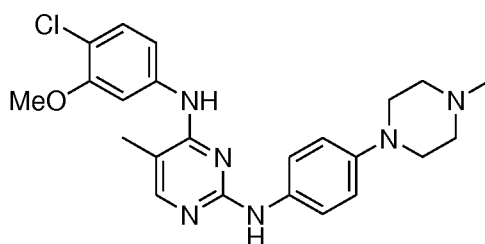
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (1,0 g, 6,9 mmol) og 4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamin (1,5 ml, 7,8 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble varmet opp ved 100 °C i 2,5 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering og vasking med vann ble tittelforbindelsen erholdt som et grått, fast stoff (1,3 g, 63 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 6,27 (s, 2 H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 299 (M + H)⁺.

Eksempel 69

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XXXIX**)



XXXIX

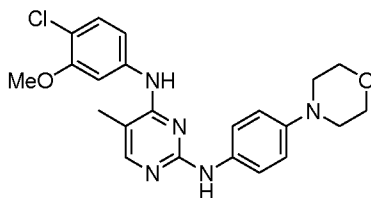
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,30 g, 1,0 mmol), 4-brom-1-klor-2-metoksybenzen (0,20 ml, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,055 mmol), Xantphos (65 mg, 0,11 mmol) og cesiumkarbonat (0,70 g, 2,1 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 8 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet og den resulterende blanding filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (40 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble tritureert i en blanding av EtOAc/heksaner (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,20 g, 46 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,45 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,02 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 439 (M + H)⁺.

Eksempel 70

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-morfolin-4-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XL**)

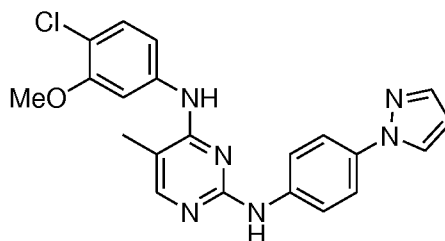


XL

En blanding av mellomprodukt **31** (0,10 g, 0,35 mmol) og 4-morfolin-4-ylfenylamin (80 mg, 0,45 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Det faste stoffet ble frafiltrert og så rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 10 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (55 mg, 37 %) som et lysebrunt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3 H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,71-3,76 (m, 7 H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,47-7,50 (m, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

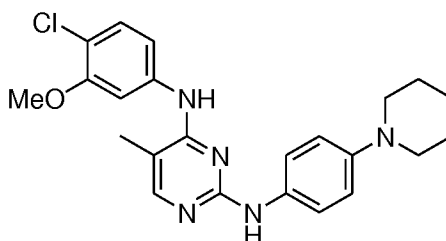
MS (ES⁺): m/z 426 (M + H)⁺.

Eksempel 71N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-pyrazol-1-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XLI**)**XLI**

En blanding av mellomprodukt **31** (90 mg, 0,32 mmol) og 4-pyrazol-1-yl-fenylamin (70 mg, 0,44 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Det faste stoffet ble filtrert og så renset ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (40 mg TFA-salt, 24 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 6,54 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 407 (M + H)⁺.

Eksempel 72N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-piperidin-1-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (**XLII**)**XLII**

En blanding av mellomprodukt **31** (0,11 g, 0,39 mmol) og 4-piperidin-1-yl-fenylamin (90 mg, 0,51 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble

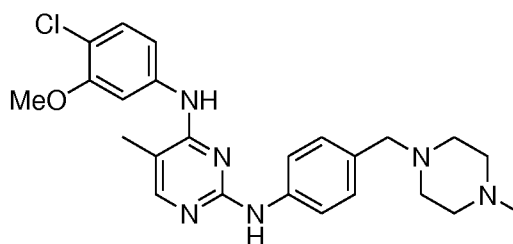
lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Det faste stoffet ble filtrert og så rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 70 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen (10 mg, 6 %) som et lysebrunt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,48-1,53 (m, 2 H), 1,59-1,65 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 3,00 (t, $J = 5,4$ Hz, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 6,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,40-7,47 (m, 3 H), 7,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 424 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 73

N^4 -(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl- N^2 -[4-(4-metyl)piperazin-1-ylmetyl]fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (**XLIII**)



XLIII

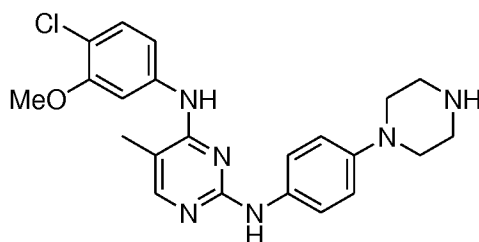
En suspensjon av mellomprodukt **31** (50 mg, 0,18 mmol), 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)fenylamin (50 mg, 0,24 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,011 mmol), Xantphos (13 mg, 0,022 mmol) og cesiumkarbonat (0,12 g, 0,37 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det filtrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 10 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (35 mg, 44 %) som et gråhvitt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,20-2,45 (m, 8 H), 3,35 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 453 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 74

N^4 -(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl- N^2 -(4-piperazin-1-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XLIV**)

**XLIV**

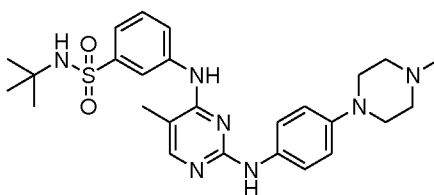
En blanding av mellomprodukt **31** (0,20 g, 0,70 mmol) og 4-(4-aminofenyl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,22 g, 0,79 mmol) i eddiksyre (4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, og de korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (40 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste ble stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,10 g, 33 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3 H), 3,16 (s, 8 H), 3,73 (s, 3 H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,49-7,52 (m, 3 H), 7,88 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 425 (M + H)⁺.

Eksempel 75

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **XLV**)

**XLV**

En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,30 g, 1,0 mmol), 3-brom-N-tert.-butylbensensulfonamid (0,35 g, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,066 mmol), Xantphos (70 mg, 0,12 mmol) og cesiumkarbonat (0,70 g, 2,1 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 8 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet og den resulterende blanding filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet

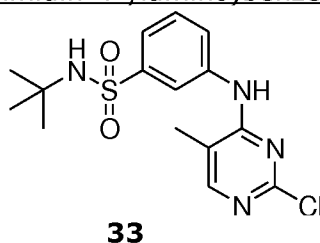
NaHCO₃-løsning (40 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/7, 40 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,30 g, 59 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,45 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,02 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10-8,16 (m, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 510 (M + H)⁺.

Eksempel 76

N-tert.-butyl-3-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)benzensulfonamid (mellomprodukt **33**)

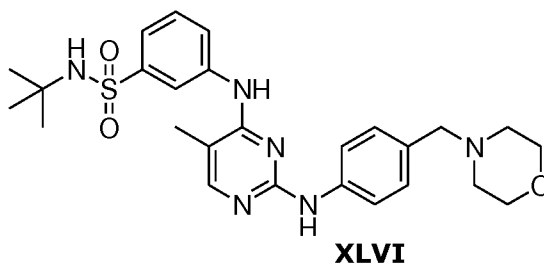


En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,4 g, 2,8 mmol), 3-brom-N-tert.-butylbenzensulfonamid (1,0 g, 3,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmol), Xantphos (0,2 g, 3,5 mmol) og cesiumkarbonat (2,0 g, 6,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (25 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen (1,2 g, 98 %) erholdt som et lysebrunt, fast stoff. Den ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 355 (M + H)⁺.

Eksempel 77

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylmetylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzenesulfonamid (forbindelse **XLVI**)



En blanding av mellomprodukt **33** (0,50 g, 1,4 mmol), 4-morfolin-4-ylmetylfenylamin (0,35 g, 1,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmol), Xantphos (0,12 g,

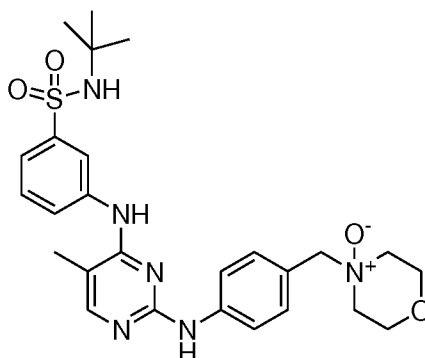
0,21 mmol) og cesiumkarbonat (1,0 g, 3,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (25 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, og de korrigerende fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (50 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 50 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,23 g, 31 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,28-2,34 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 3,55 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 511 (M + H)⁺.

Eksempel 78

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-oksy-morfolin-4-yl)metyl]fenylamino}pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid (forbindelse **XLVII**)



XLVII

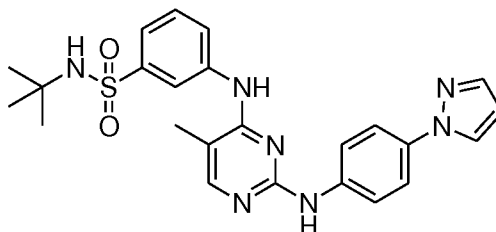
En løsning av den ovenfor beskrevne forbindelse **XLVI** (30 mg, 0,06 mmol) og 3-kloroperbenzoesyre (77 %, 14 mg, 0,06 mmol) i kloroform (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble fjernet ved hjelp av rotovap, og den resulterende blanding ble rensert ved hjelp av silikagel med 20 % CH₃OH/CHCl₃ som elueringsmiddel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (15 mg, 48 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,14 (s, 3 H), 2,71 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,63 (d, J = 9,9 Hz, 2 H), 4,08 (t, J = 11,6 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,13 (m, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 527 (M + H)⁺.

Eksempel 79N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyrazol-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]bensensulfonamid (forbindelse **XLVIII**)

5

**XLVIII**

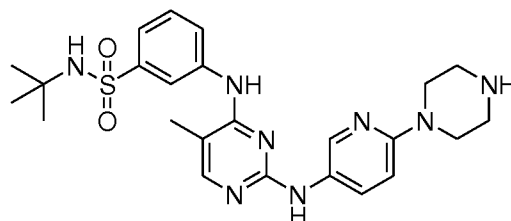
10 En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) og 4-pyrazol-1-yl-fenylamin (50 mg, 0,31 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 130 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble
 15 nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Det brune, faste stoffet ble frafiltrert og så renses ved hjelp av HPLC. De korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble
 20 tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (15 mg, 11 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 6,49 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 1 H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

25 MS (ES⁺): m/z 478 (M + H)⁺.

Eksempel 80

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-ylamino]-
benzensulfonamid (forbindelse **XLIX**)

**XLIX**

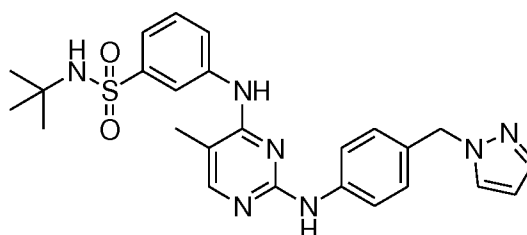
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) og 4-(5-aminopyridin-2-yl)piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (90 mg, 0,32 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 130 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble løst i DCM (5 ml), og 30 % TFA/DCM (6 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (10 mg, 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 2,83 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,28-3,33 (m, 4 H), 6,73 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,10-8,16 (m, 2 H), 8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 497 (M + H)⁺.

Eksempel 81

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyrazol-1-ylmetylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-
benzensulfonamid (forbindelse **L**)

**L**

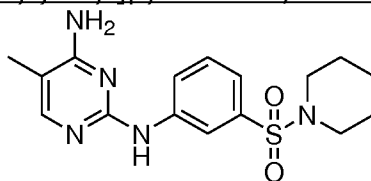
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) og 4-pyrazol-1-yl-metylfenylamin (50 mg, 0,29 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølge-reaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 130 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble rensed ved hjelp av HPLC, og de korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (12 mg, 9 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 6,24 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,27-7,50 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

Eksempel 82

5-metyl-N²-[3-(piperidin-1-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **34**)



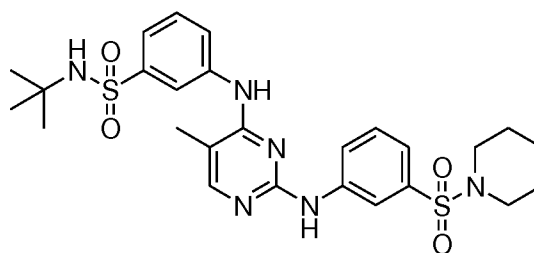
34

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,25 g, 1,74 mmol) og 3-(piperidin-1-sulfonyl)fenylamin (0,50 g, 2,1 mmol) i eddiksyre (4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgerreaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 130 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og pH ble regulert til ca. 9 med 10 % NaOH-løsning. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. De kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet (ca. 0,6 g) ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 348 (M + H)⁺.

Eksempel 83

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[3-(piperidin-1-sulfonyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LI**)

**LI**

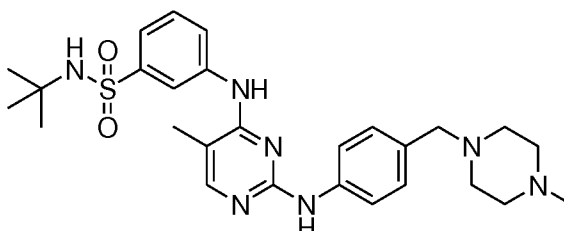
En suspensjon av mellomprodukt **34** (0,10 g, 0,29 mmol), 3-brom-N-tert.-butylbenzensulfonamid (84 mg, 0,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) og cesiumkarbonat (0,18 g, 0,55 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og resten oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (20 mg, 12 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 1,30-1,40 (m, 2 H), 1,50-1,56 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,88 (t, J = 5,3 Hz, 4 H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59-7,60 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,18-8,22 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 559 (M + H)⁺.

Eksempel 84

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)fenylamino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid (forbindelse **LII**)

**LII**

En suspensjon av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)fenylamin (65 mg, 0,32 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,18 g, 0,55 mmol) i dioksan/DMF (3/1,

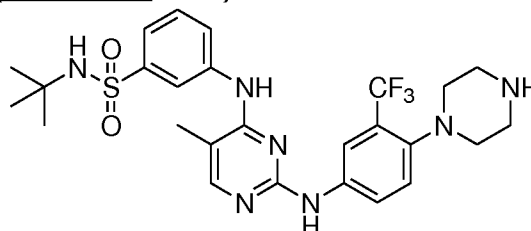
4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 170 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og resten oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (53 mg, 36 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,20-2,45 (m, 4 H), 3,25-3,40 (m, 6 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 524 (M + H)⁺.

Eksempel 85

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-piperazin-1-yl-3-trifluormetylfenylamino)pyrimidin-4-yl-amino]benzensulfonamid (forbindelse **LIII**)



LIII

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-(4-amino-2-trifluormetylfenyl)piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester (0,1 g, 0,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,18 g, 0,55 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 170 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, og filtratet ble konsentrert. Resten ble løst i DCM (5 ml), og 50 % TFA/DCM (6 ml) ble tilsatt.

Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (42 mg, 26 %).

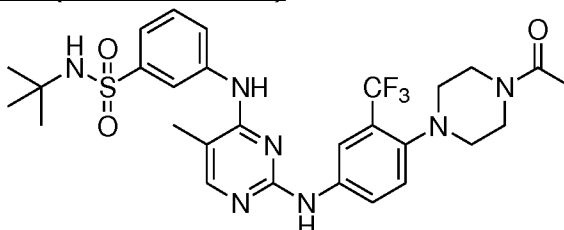
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,14 (s, 3 H), 2,70-2,75 (m, 4 H), 2,80-2,85 (m, 4 H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,90-8,00 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 564 ($M + H$)⁺.

5

Eksempel 86

3-{2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-3-trifluormetylfenylamino]-5-methylpyrimidin-4-ylamino}-N-tert.-butylbensulfonamid (forbindelse **LIV**)



LIV

10

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 1-[4-(4-amino-2-trifluormetylfenyl)piperazin-1-yl]etanon (0,1 g, 0,35 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM og filtratet konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO_3 -løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen beholdt som et hvitt, fast stoff (64 mg, 38 %).

25

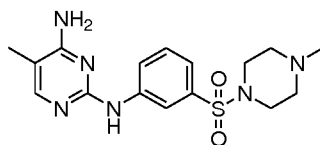
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,04 (3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,73 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 2,79 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 3,50-3,60 (m, 4 H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,90-8,00 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

30

MS (ES⁺): m/z 606 ($M + H$)⁺.

Eksempel 87

5-metyl-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **35**)

**35**

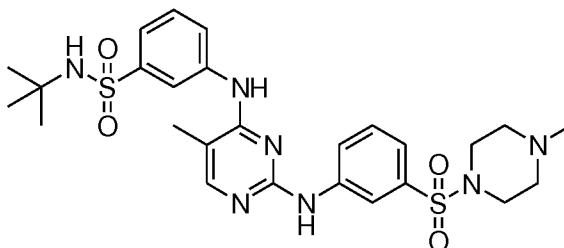
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,25 g, 1,74 mmol) og 3-(4-metylpiperazin-1-sulfonyl)fenylamin (0,50 g, 2,0 mmol) i eddiksyre (4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 130 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og pH ble regulert til ca. 9 med 10 % NaOH-løsning. Den resulterende

løsning ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. De kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet (ca. 0,42 g) ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 363 (M + H)⁺.

Eksempel 88

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[3-(4-metylpiperazin-1-sulfonyl)fenylamino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid (forbindelse **LV**)

**LV**

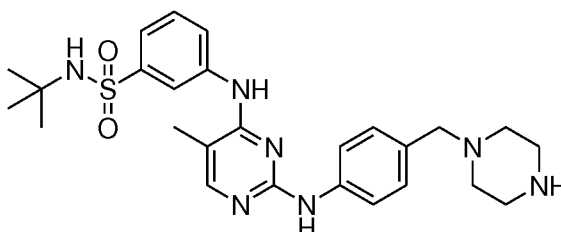
En suspensjon av mellomprodukt **35** (0,10 g, 0,28 mmol), 3-brom-N-tert.-butylbenzensulfonamid (80 mg, 0,27 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) og cesiumkarbonat (0,18 g, 0,55 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og resten oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (10 mg, 6 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,33-2,40 (m, 4 H), 2,85-2,94 (m, 4 H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,00-8,03 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,15 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1 H), 8,18-8,23 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 574 ($M + H$)⁺.

Eksempel 89

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylmetylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-benzensulfonamid (forbindelse **LVI**)



LVI

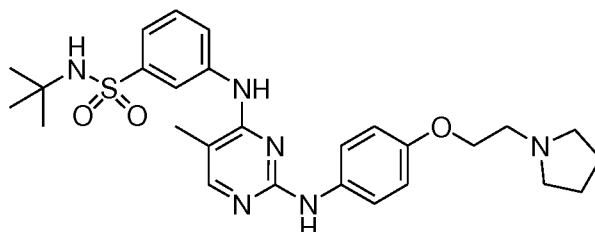
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-(4-amino-benzyl)piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester (0,1 g, 0,34 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 170 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, og filtratet ble konsentrert. Resten ble løst i DCM (6 ml), og TFA (3 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO_3 -løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff tritureert i heksaner/EtOAc (10/1, 55 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (32 mg, 22 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 2,85 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,13-8,16 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 510 ($M + H$)⁺.

Eksempel 90

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LVII**)

**LVII**

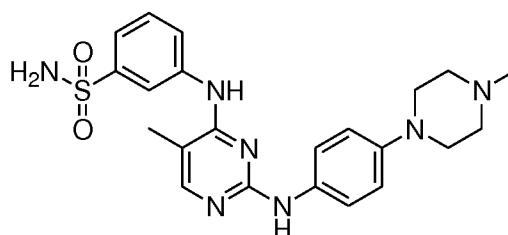
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) og 4-(2-pyrrolidin-1-yl-
etoksy)fenylamin (0,10 g, 0,49 mmol) i eddiksyre (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølge-
reaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til
romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble renset ved hjelp
av HPLC, og de korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning
(30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte
organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble
konsentrert og det resulterende faste stoff oppløst i en minimal mengde EtOAc, og heksaner
ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt,
fast stoff (40 mg, 27 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 1,65-1,70 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,46-7,53 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10-8,15 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 525 (M + H)⁺.

Eksempel 91

3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid (forbindelse **LVIII**)

**LVIII**

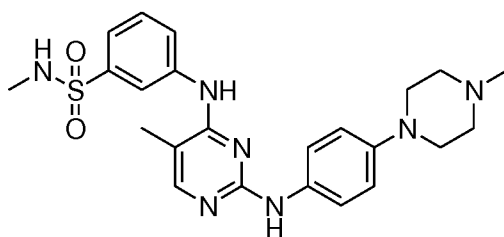
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brombenzen-sulfonamid (0,10 g, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter
 5 avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble
 10 konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et grått, fast stoff (10 mg, 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,03 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 7,45-7,50 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,13-8,18 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 454 (M + H)⁺.

Eksempel 92

N-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LIX**)



LIX

En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-N-metyl-benzensulfonamid (0,11 g, 0,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket
 25 inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning
 30 (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av DCM/Et₂O (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen beholdt som et lysebrunt, fast stoff (65 mg, 42 %).

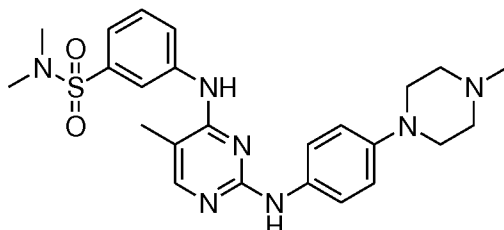
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,44 (d, J = 5,0 Hz, 3 H), 2,45-2,50 (m, 4 H), 3,03 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,40-

7,43 (m, 2 H), 7,46 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,94 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,29 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 468 ($M + H$)⁺.

5 Eksempel 93

N,N-dimetyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LX**)



LX

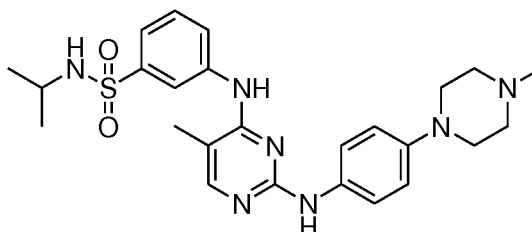
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,13 g, 0,43 mmol), 3-brom-N,N-dimetylbenzensulfonamid (0,14 g, 0,53 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,33 g, 1,0 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble tritureert i en blanding av EtOAc/heksaner (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (60 mg, 29 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 3 H), 2,45-2,50 (m, 4 H), 2,63 (s, 6 H), 3,03 (t, $J = 4,9$ Hz, 4 H), 6,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,84 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,46 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 482 ($M + H$)⁺.

Eksempel 94

N-isopropyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LXI**)

**LXI**

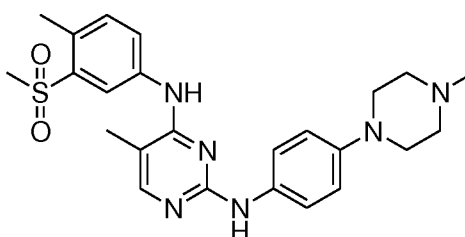
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-N-isopropylbenzensulfonamid (0,11 g, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (47 mg, 29 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,45-2,50 (m, 4 H), 3,03 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,40-7,52 (m, 4 H), 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,21 (br d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 496 (M + H)⁺.

Eksempel 95

N⁴-(3-metansulfonyl-4-metylphenyl)-5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXII**)

**LXII**

En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 4-brom-2-metansulfonyl-1-metylbenzen (0,10 g, 0,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i

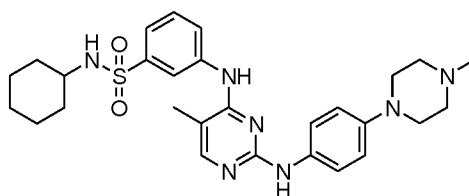
15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og
10 filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et lysebrunt, fast stoff (41 mg, 27 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,45 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 3,03 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,21 (br d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 467 (M + H)⁺.

Eksempel 96

20 N-sykloheksyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid (forbindelse **LXIII**)



LXIII

En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-N-sykloheksylbenzensulfonamid (0,13 g, 0,41 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i
30 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml),
35 og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner

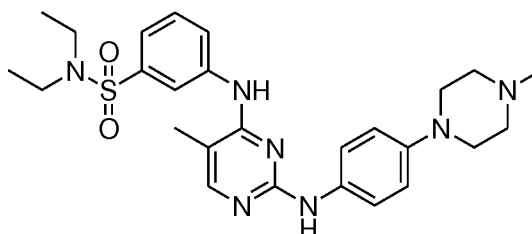
(1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (45 mg, 25 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,07-1,17 (m, 6 H), 1,53-1,63 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,45 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 2,90-3,00 (m, 1 H), 3,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,43-7,53 (m, 4 H), 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,18 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 536 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 97

N,N-dietyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **LXIV**)



LXIV

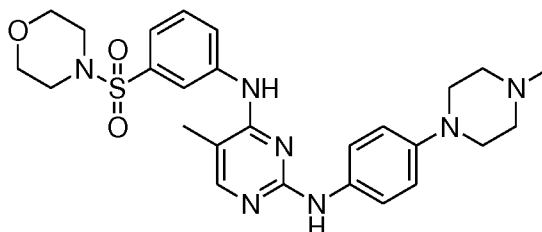
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-N,N-dietylbenzensulfonamid (0,12 g, 0,41 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO_3 -løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble tritureert i en blanding av EtOAc/heksaner (1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (45 mg, 27 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,44 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 3,03 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 3,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 4 H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,89 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,39 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 510 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 98

5-metyl-N²-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-[3-(morfolin-4-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXV**)

**LXV**

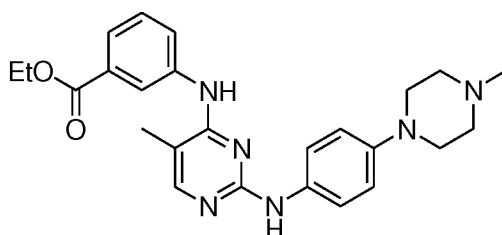
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 4-(3-brombenzen-sulfonyl)morfolin (0,12 g, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. Fraksjonene ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et lyserødt, fast stoff (90 mg, 52 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,45 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 2,89 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,03 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,64 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,47 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 524 (M + H)⁺.

Eksempel 99

3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzoesyreetyler (mellomprodukt **36**)

**36**

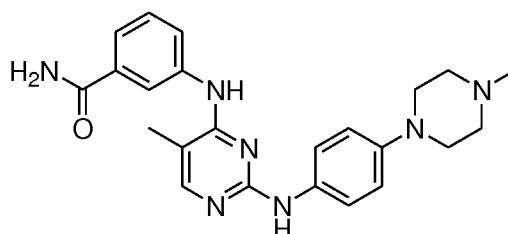
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-benzosyreetyler (0,07 ml, 0,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter.

Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 10 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,10 g, 68 %).

MS (ES⁺): m/z 447 (M + H)⁺.

Eksempel 100

3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzamid
(forbindelse **LXVI**)



LXVI

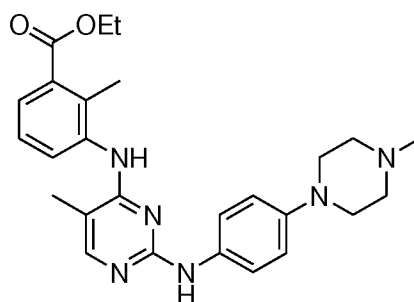
En blanding av mellomprodukt **36** (0,10 g, 0,22 mmol) i konsentrert NH₄OH ble lukket inne i et reaksjonsrør, og det ble varmet opp ved 50 °C i 3 dager. Blandingen ble helt over i vann (15 ml), og det ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble tritureert i en blanding av EtOAc/heksaner (1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (10 mg, 11 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40-2,50 (m, 4 H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,90 (br s, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 418 (M + H)⁺.

Eksempel 101

2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzosyreetyler (forbindelse **LXVII**)

**LXVII**

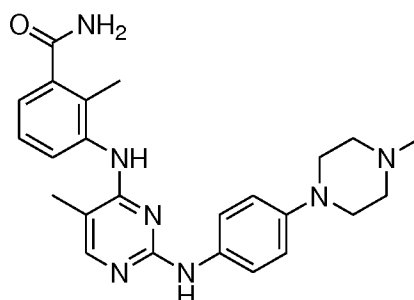
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,10 g, 0,33 mmol), 3-brom-2-metylbenzosyreetyler (0,10 ml, 0,41 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 30 % MeOH og 1 % TEA i DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,14 g, 92 %) som en lysebrun olje.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,40-2,45 (m, 4 H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 461 (M + H)⁺.

Eksempel 102

2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzamid (forbindelse **LXVIII**)

**LXVIII**

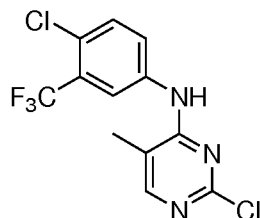
Til en blanding av den ovenfor beskrevne forbindelse **LXVII** (0,10 g, 0,22 mmol) og formamid (0,05 ml, 1,3 mmol) i DMF (5 ml) ved 100 °C ble det tilsatt NaOMe (0,10 g, 0,46 mmol) under argonatmosfære. Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 2 timer og så ved romtemperatur i ytterligere 15 timer. Blandingen ble helt over i vann (15 ml), og det ble ekstrahert med EtOAc (2 x 15 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (20 mg, 21 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,40-2,45 (m, 4 H), 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 6,69 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,24-7,28 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 432 (M + H)⁺.

Eksempel 103

(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(4-klor-3-trifluormetylphenyl)amin (mellomprodukt **37**)



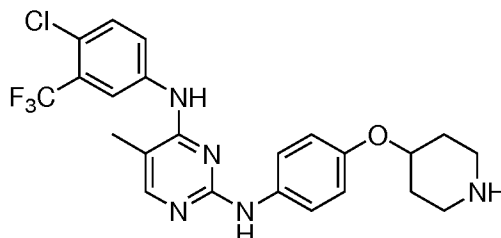
37

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,30 g, 2,1 mmol), 4-brom-1-klor-2-trifluormetylbenzen (0,40 ml, 2,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmol), Xantphos (0,13 g, 0,22 mmol) og cesiumkarbonat (1,5 g, 4,6 mmol) i dioksan/DMF (6/1, 7 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 50 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,65 g, 96 %) som et hvitt, fast stoff.

MS (ES⁺): m/z 322 (M + H)⁺.

Eksempel 104

N⁴-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)-5-metyl-N²-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXIX**)

**LXIX**

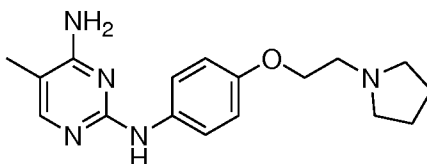
En blanding av mellomprodukt **37** (0,10 g, 0,31 mmol) og 4-(4-amino-
fenoksy)piperidin-1-karboksyisyre-tert.-butylester (0,12 g, 0,41 mmol) i eddiksyre (3 ml)
ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i
15 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble
konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert med 10 % NaOH-
løsning inntil fast stoff utfeltes. Det resulterende faste stoff ble frafiltrert og renses ved hjelp
av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning
(30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte
organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble
konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (30 mg, 20 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,69-1,77 (m, 2 H), 2,00-2,04 (m, 2 H), 2,11
(s, 3 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 4,40-4,48 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz,
2 H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 2,6 Hz,
1 H), 8,21 (br d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 478 (M + H)⁺.

Eksempel 105

5-metyl-N²-[4-(2-pyrrolidin-1-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **38**)

**38**

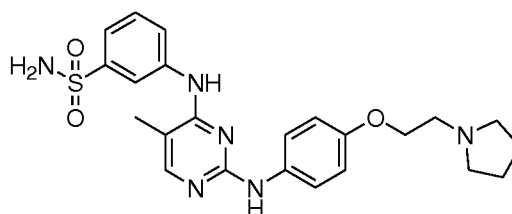
En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,50 g, 3,5 mmol) og 4-(2-
pyrrolidin-1-yloksy)fenylamin (1,1 g, 5,3 mmol) i eddiksyre (8 ml) ble lukket inne i et
mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i 15 minutter. Etter

avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (30 ml), og det ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil pH ca. 10. Det resulterende vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et grått, fast stoff (0,80 g, 73 %). Det ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 314 (M + H)⁺.

Eksempel 106

3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yloxy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzenesulfonamid (forbindelse LXX)



LXX

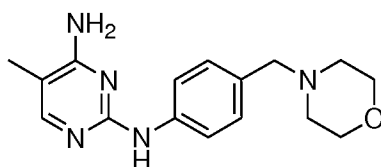
En blanding av mellomprodukt **38** (0,10 g, 0,32 mmol), 3-brombenzenesulfonamid (0,10 g, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (25 mg, 0,043 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 170 °C i 25 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, den resulterende blanding ble filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM. Filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det faste stoffet ble trituret i en blanding av EtOAc/heksaner (1/10, 33 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (11 mg, 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,49-2,52 (m, 4 H), 2,75-2,80 (m, 2 H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 7,45-7,50 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,10-8,15 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 469 (M + H)⁺.

Eksempel 107

5-metyl-N²-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt 39)

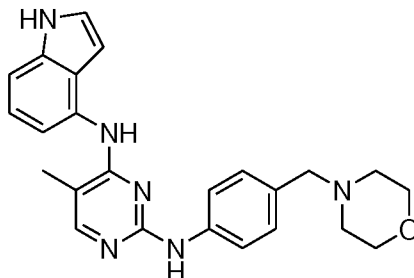
**39**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,40 g, 2,8 mmol) og 4-morfolin-4-ylmetylfenylamin (0,60 g, 3,1 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble varmet opp ved 70 °C i 17 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (30 ml), og det ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil pH ca. 10. Det resulterende vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en brun sirup (0,70 g, 83 %). Den ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 300 (M + H)⁺

Eksempel 108

N⁴-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse LXXI)

**LXXI**

En blanding av mellomprodukt **39** (0,40 g, 1,3 mmol), 4-brom-1-triisopropylsilanyl-1H-indol (0,50 g, 1,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,21 mmol) og cesiumkarbonat (0,90 g, 2,8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 4 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blanding ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til EtOAc), hvorved man fikk TIPS-beskyttet forløper som en gul olje.

Til den ovenfor nevnte TIPS-beskyttede forløper (50 mg, 0,088 mmol) i THF (5 ml) ble det tilsatt TBAF (0,5 ml, 1 M i THF). Blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og så helt over i vann (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 20 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og

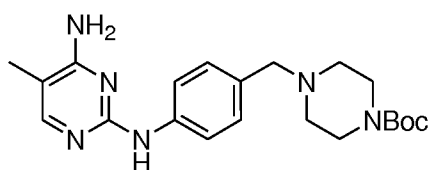
filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og fast stoff ble løst i en minimal mengde EtOAc, og så ble heksaner tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et lysebrunt, fast stoff (6 mg, 1 % totalutbytte).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,25-2,30 (m, 4 H), 3,29 (s, 2 H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 4 H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 11,10 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 415 (M + H)⁺.

Eksempel 109

4-[4(4-amino-5-metylpyrimidin-2-ylamino)benzyl]piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt 40)



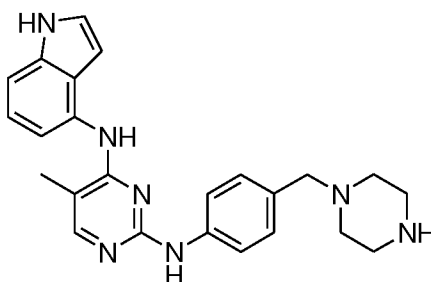
40

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,35 g, 2,4 mmol) og 4-(4-amino-benzyl)piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,80 g, 2,8 mmol) i eddiksyre (20 ml) ble varmet opp ved 70 °C i 1 dag. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (30 ml), og det ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil pH ca. 10. Det resulterende vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og tittelforbindelsen ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 399 (M + H)⁺.

Eksempel 110

N⁴-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-piperazin-1-ylmetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse LXXII)

**LXXII**

En blanding av mellomprodukt **40** (0,78 g, 2,0 mmol), 4-brom-1-triisopropylsilanyl-1H-indol (0,70 g, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,15 g, 0,16 mmol), Xantphos (0,19 g, 0,32 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4,0 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert, og det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM (30 ml). Filtratet ble konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 30 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk den TIPS-beskyttede forløper.

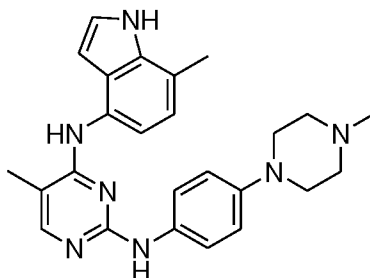
Til den ovenfor nevnte TIPS-beskyttede forløper (0,10 g, 0,15 mmol) i DCM (8 ml) ble det tilsatt TFA (2 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og så konsentrert. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, og de korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det faste stoffet ble triturerert i en blanding av EtOAc/heksaner (1/5, 30 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (25 mg, 3 % totalutbytte).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,20-2,30 (m, 4 H), 2,73 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 6,41 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 11,10 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 414 (M + H)⁺.

Eksempel 111

5-metyl-N⁴-(7-metyl-1H-indol-4-yl)-N²-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXIII**)



LXXIII

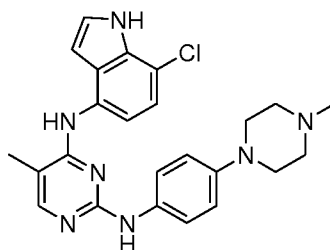
En blanding av mellomprodukt **32** (674 mg, 2,25 mmol), 4-brom-7-metyl-1H-indol (522 mg, 2,48 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,2 mmol), Xantphos (360 mg, 0,6 mmol) og cesiumkarbonat (2,6 g, 8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (136 mg HCl-salt, 13 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,00-3,05 (m, 2 H), 3,10-3,16 (m, 2 H), 3,45-3,48 (m, 2 H), 3,64-3,66 (m, 2 H), 6,33-6,34 (m, 1 H), 6,63 (br, 2 H), 6,92-6,97 (m, 4 H), 7,35 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 11,08 (br s, 1 H), 11,34 (s, 1 H), 12,12 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 428 (M + H)⁺.

Eksempel 112

N⁴-(7-klor-1H-indol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXIV**)

**LXXIV**

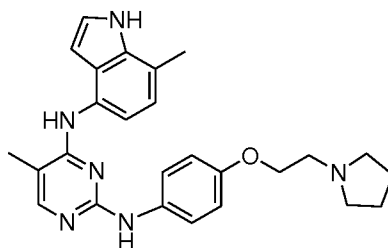
En blanding av mellomprodukt **32** (298 mg, 1,0 mmol), 4-brom-7-klor-1H-indol (231 mg, 1,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (251 mg HCl-salt, 51 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,01-3,05 (m, 2 H), 3,08-3,13 (m, 2 H), 3,46-3,48 (m, 2 H), 3,65-3,67 (m, 2 H), 6,46-6,47 (m, 1 H), 6,64 (br s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 11,00 (br s, 1 H), 11,70 (s, 1 H), 12,23 (br s, H).

MS (ES⁺): m/z 448 (M + H)⁺.

Eksempel 113

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N⁴-(7-metyl-1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXV**)



LXXV

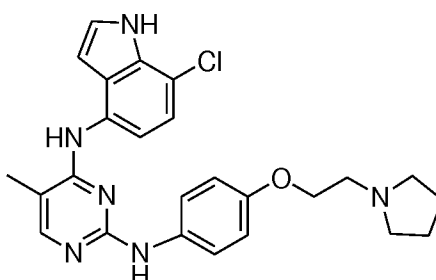
En blanding av mellomprodukt **38** (410 mg, 1,3 mmol), 4-brom-7-metyl-1H-indol (275 mg, 1,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittel-

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88-1,90 (m, 2 H), 1,93-2,02 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,06-3,10 (m, 2 H), 3,51-3,54 (m, 4 H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,33-6,34 (m, 1 H), 6,61 (br d, 2 H), 6,93-6,95 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,34 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 10,91 (br s, 1 H), 11,34 (s, 1 H), 12,15 (br s, H).

MS (ES⁺): m/z 443 (M + H)⁺.

Eksempel 114

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N⁴-(7-klor-1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXVI**)



LXXVI

En blanding av mellomprodukt **38** (270 mg, 0,86 mmol), 4-brom-7-klor-1H-indol (198 mg, 0,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,08 mmol), Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble

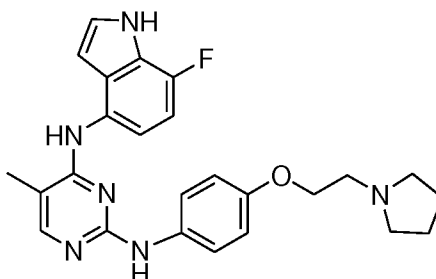
konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (33 mg HCl-salt, 8 %) som et hvitt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,88-1,90 (m, 2 H), 1,93-2,02 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,06-3,10 (m, 2 H), 3,51-3,54 (m, 4 H), 4,27 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,46-6,47 (m, 1 H), 6,63 (br d, 2 H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 10,94 (br s, 1 H), 11,70 (s, 1 H), 12,33 (br s, H).

MS (ES $^+$): m/z 463 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 115

N^2 -(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl- N^4 -(7-fluor-1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXVII**)



LXXVII

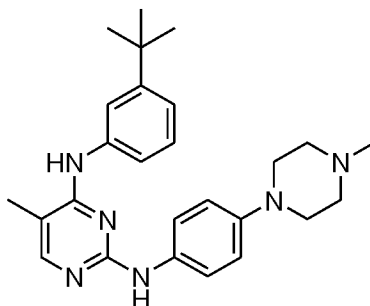
En blanding av mellomprodukt **38** (413 mg, 1,3 mmol), 4-brom-7-fluor-1H-indol (310 mg, 1,45 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (10 mg HCl-salt, 1,5 %) som et brunt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,88-1,90 (m, 2 H), 1,93-2,02 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,06-3,10 (m, 2 H), 3,51-3,56 (m, 4 H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,42-6,43 (m, 1 H), 6,63 (br d, 2 H), 6,95-7,04 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 10,90 (br s, 1 H), 11,85 (s, 1 H), 12,33 (br s, H).

MS (ES $^+$): m/z 447 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 116

N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **LXXVIII**)

**LXXVIII**

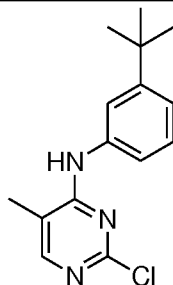
En blanding av mellomprodukt **32** (298 mg, 1,0 mmol), 1-tert.-butyl-3-brombenzen (256 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittel-

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9 H), 2,16 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,04-3,16 (m, 4 H), 3,47-3,49 (m, 2 H), 3,65-3,67 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 7,45 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 11,01 (br s, 1 H), 12,34 (br s, H).

MS (ES⁺): m/z 431 (M + H)⁺.

Eksempel 117

N-(3-tert.-butylfenyl)-2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (mellomprodukt **41**)

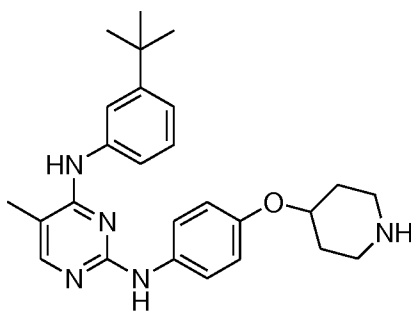
**41**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (670 mg, 4,7 mmol), 1-tert.-butyl-3-brombenzen (1,5 g, 7 mmol), Pd₂(dba)₃ (366 mg, 0,4 mmol), Xantphos (695 mg, 1,2 mmol) og cesiumkarbonat (6,2 g, 19 mmol) ble oppslemmet i dioksan (150 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og

filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i EtOAc (10 ml), og det ble tilsatt heksaner (100 ml). Det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering og vasket med heksaner, hvorved man fikk den urensede tittelforbindelse (1,2 g, 99 %) som et gult, fast stoff.

Eksempel 118

N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **LXXIX**)



LXXIX

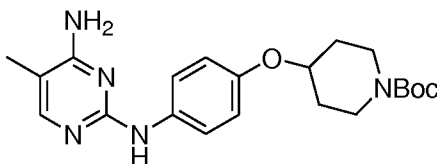
En blanding av mellomprodukt **41** (740 mg, 2,68 mmol) og tert.-butyl-4-(4-aminofenoksy)piperidin-1-karboksylat (500 mg, 1,71 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 4 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (276 mg HCl-salt, 35 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (s, 9 H), 1,77-1,81 (m, 2 H), 2,03-2,07 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,00-3,04 (m, 2 H), 3,18 (br s, 2 H), 4,56-4,57 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,26-7,31 (m, 4 H), 7,40 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,93 (br s, 1 H), 8,99 (br s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 432 (M + H)⁺.

Eksempel 119

Tert.-butyl-4-(4-(4-amino-5-metylpyrimidin-2-ylamino)fenoksy)piperidin-1-karboksylat
(mellomprodukt **42**)

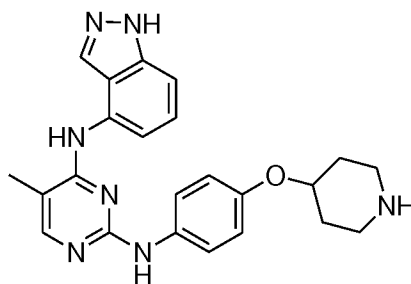


42

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (540 mg, 3,7 mmol), tert.-butyl-4-(4-aminofenoksy)piperidin-1-karboksylat (1,1 g, 3,7 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (20 ml), og det ble varmet opp ved 70 °C i 1 time. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,4 g, 95 %) som et gult, fast stoff.

Eksempel 120

N⁴-(1H-indazol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **LXXX**)

**LXXX**

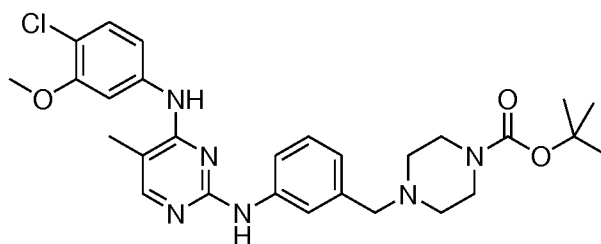
En blanding av mellomprodukt **42** (480 mg, 1,2 mmol), 4-brom-1H-indazol (236 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (4 mg HCl-salt, 1,2 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,75-1,80 (m, 2 H), 2,02-2,07 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,05-3,09 (m, 2 H), 3,17-3,21 (m, 2 H), 4,52 (br s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,00 (br s, 1 H), 9,04 (br s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 416 (M + H)⁺.

Eksempel 121

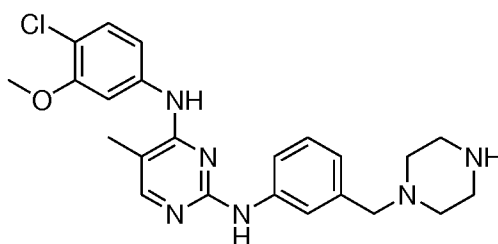
4-{3-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]benzyl}piperazin-1-karboksylysyre-tert.-butylester (mellomprodukt **43**)

**43**

5 En blanding av mellomprodukt **31** (0,092 g, 0,33 mmol), 4-(3-amino-benzyl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,11 g, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,033 mmol), Xantphos (0,038 g, 0,065 mmol) og cesiumkarbonat (0,32 g, 0,98 mmol) ble oppslemmet i dioksan (5 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og nedsentrifugert. Reaksjonsblanding ble
 10 dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,075 g, 43 %) som et brunt, fast stoff.

Eksempel 122

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(3-piperazin-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin
 15 (forbindelse **LXXXI**)

**LXXXI**

20

En løsning av mellomprodukt **43** (0,075 g, 0,14 mmol) i DCM (8 ml) ble behandlet med TFA (2 ml). Etter 2 timers omrøring ble løsemidler fjernet, og den resulterende rest ble tritureert med dietyleter, hvorved man fikk hvitt, hygroskopisk pulver (0,05 g, 82 %).

25

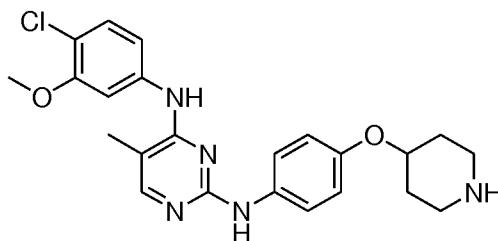
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,89 (br s, 4 H), 3,2 (br s, 4 H), 3,68 (s, 4 H), 3,82 (br s, 3 H), 7,16-7,19 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, 8,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,8 (br s, 2 H), 9,78 (br s, 1 H), 10,57 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 439 (M + H)⁺.

30

Eksempel 123

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin
 (forbindelse **LXXXII**)

**LXXXII**

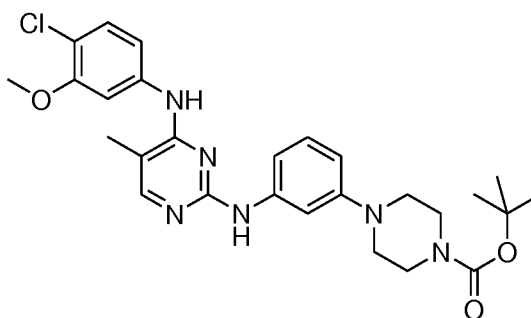
En blanding av mellomprodukt **31** (0,66 g, 2,3 mmol) og 4-(4-aminofenoksy)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,88 mg, 3,0 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning inntil fast stoff utfeltes. Filtrering etterfulgt av kolonnekromatografi ga tittelforbindelsen som beige, fast stoff (0,51 g, 50 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,37-1,44 (m, 2 H), 1,86-1,89 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,50-2,56 (m, 2 H), 2,91-2,95 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,32 (br s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,09 (br s, 1 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40-7,42 (m, 1 H), 7,46-7,49 (m, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 440 (M + H)⁺.

Eksempel 124

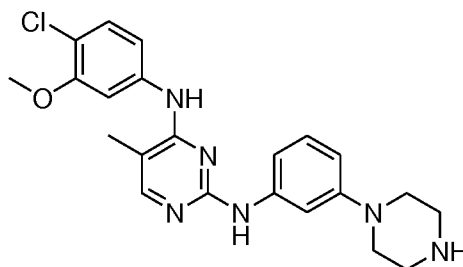
4-{3-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-fenyl}piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt **44**)

**44**

En blanding av mellomprodukt **31** (0,13 g, 0,46 mmol) og 4-(3-aminofenyl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,19 mg, 0,68 mmol) i eddiksyre (8 ml) ble varmet opp ved 80 °C i 15 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og blandingen ble nøytralisert med 10 % NaOH-løsning. Dette ble så ekstrahert med etylacetat, det ble vasket med saltløsning og inndampet til en oljeaktig rest. Kolonnekromatografi ga tittelforbindelsen som hvite faststoffer (0,12 g, 48 %).

Eksempel 125

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-(3-piperazin-1-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse LXXXIII)

**LXXXIII**

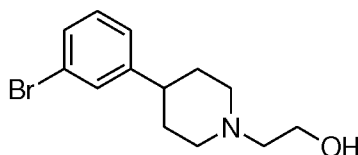
En løsning av mellomprodukt **44** (0,11 g, 0,21 mmol) i DCM (8 ml) ble behandlet med TFA (1 ml). Etter 3 timers omrøring ble løsemidler fjernet, og den resulterende rest ble tatt opp i etylacetat og vasket med 10 % natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fasen så tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til hvitt pulver. Dette ble fortynnet med DCM (5 ml), og det ble behandlet med 4 M HCl i dioksan (0,5 ml). Løsemidler ble umiddelbart fjernet, hvorved man fikk HCl-salt av tittelforbindelsen som hvite faststoffer (0,06 g, 67 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3 H), 3,12 (br s, 4 H), 3,22 (br s, 4 H), 3,65 (s, 3 H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,95 (s, 2 H), 7,14 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,37-7,40 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 9,33 (br s, 2 H), 9,88 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 425 (M + H)⁺.

Eksempel 126

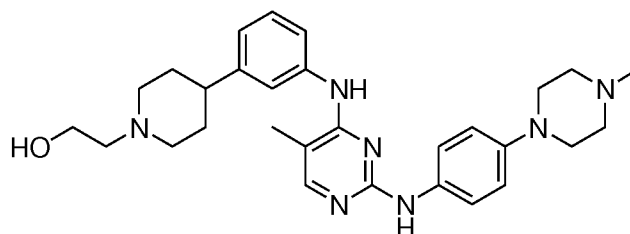
2-[4-(3-bromfenyl)piperidin-1-yl]etanol (mellomprodukt **45**)

**45**

4-(3-bromfenyl)piperidin (1,2 g, 4,8 mmol) og 2-brometanol (0,72 ml, 10 mmol) ble fortynnet med DMF (20 ml), og det ble behandlet med kaliumkarbonat (2,7 g, 20 mmol). Dette ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer, så ble det helt over på vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble så vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til en klar olje (0,6 g, 44 %).

Eksempel 127

2-[4-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino}pyrimidin-4-ylamino)-fenyl]-piperidin-1-yl]etanol (forbindelse **LXXXIV**)

**LXXXIV**

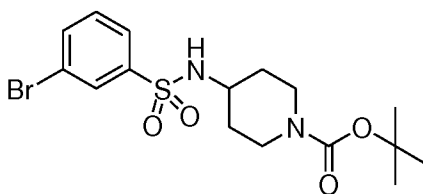
En blanding av mellomprodukt **32** (0,11 g, 0,38 mmol), mellomprodukt **45** (0,21 g, 0,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,034 g, 0,037 mmol), Xantphos (0,043 g, 0,075 mmol) og cesiumkarbonat (0,37 g, 1,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (10 ml) og mikrobølge-behandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og nedsentrifugert. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensed ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,075 g, 43 %) som et mørkerødt, fast stoff (0,02 g, 11 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,60-1,67 (m, 2 H), 1,73 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 2,02-2,07 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,39-2,45 (m, 7 H), 2,95 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 4,66 Hz, 4 H), 3,50 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 502 (M + H)⁺.

Eksempel 128

4-(3-brombenzensulfonylamino)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt **46**)

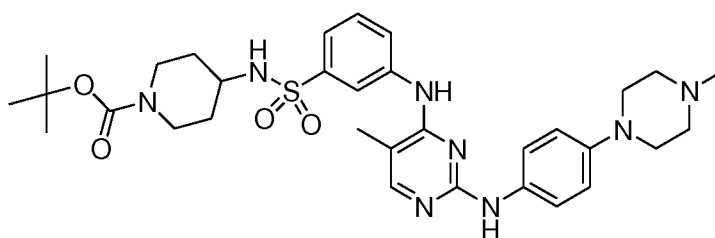
**46**

3-brombenzensulfonylchlorid (2,2 g, 8,7 mmol) og 4-aminopiperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (2 g, 10 mmol) ble slått sammen og fortynnet med DCM (50 ml) og TEA (3,6 ml, 26 mmol). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen helt over i en

skilletrakt og vasket med vann. Den organiske fasen ble så vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til en klar olje som størknet etter å ha stått (3,6 g, 98 %).

5 Eksempel 129

4-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonylamino)piperidin-1-karboksylysyre-tert.-butylester (mellomprodukt **47**)

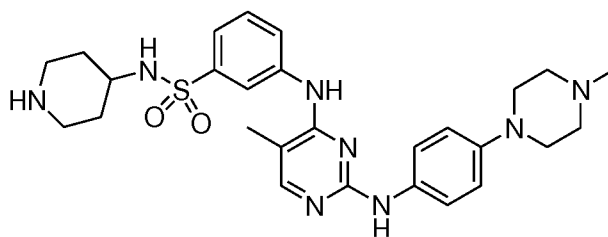


47

En blanding av mellomprodukt **32** (0,15 g, 0,518 mmol), mellomprodukt **46** (0,28 g, 0,67 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,024 g, 0,026 mmol), Xantphos (0,03 g, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,34 g, 1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (10 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og ned-sentrifugert. Reaksjonsblandingen ble dekantert over på is. Den resulterende utfelling ble tørket og ført direkte videre til avbeskyttelsestrinn (0,2 g).

20 Eksempel 130

3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-N-piperidin-4-ylbenzensulfonamid (forbindelse **LXXXV**)



LXXXV

Mellomprodukt **47** (0,2 g, 0,32 mmol) ble fortynnet med DCM (10 ml), og det ble behandlet med TFA (0,3 ml). Etter 3 timer ble reaksjonsløsemidler fjernet, og den resulterende rest ble rensset ved hjelp av HPLC (0,01 g, 6 %).

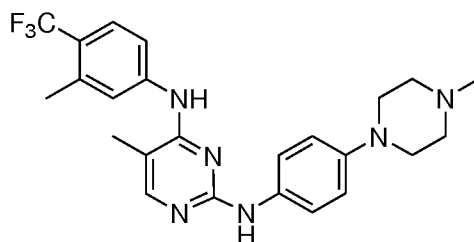
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,35 (m, 2 H), 1,56-1,58 (m, 2 H), 1,98 (s, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,43-2,45 (m, 4 H), 2,84-2,87 (m, 2 H), 3,02 (t, J =

4,6 Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7,45-7,51 (m, 4 H), 7,78 (br s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 537 ($M + H$)⁺.

5 Eksempel 131

N⁴-(4-(trifluormetyl)-3-metylphenyl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid (forbindelse **LXXXVI**)



LXXXVI

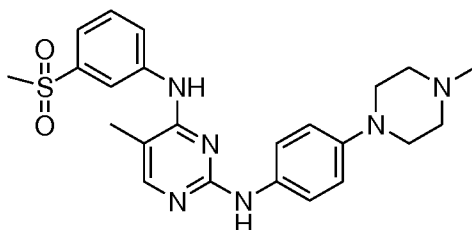
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,12 g, 0,40 mmol), 1-brom-3-(trifluor-metyl)-2-metylbenzen (0,14 g, 0,59 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,04 mmol), Xantphos
 15 (47 mg, 0,08 mmol) og cesiumkarbonat (0,39 g, 1,20 mmol) i dioksan (20 ml) ble avgasset med argon i 2 minutter og så kokt under tilbaketilførskjøling i et lukket rør over natten. Etter
 avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet ved hjelp av rotovap, og den resul-
 terende blanding ble rensset ved hjelp av silikagel med 10 % CH₃OH/CHCl₃ som eluerings-
 middel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Det hvite, faste stoffet
 20 ble løst i CHCl₃ (30 ml), og det ble titrert med 2 M HCl i dioksan til pH 1. Løsemidlet ble
 fjernet ved hjelp av rotovap, og det faste stoffet ble rekrystallisert fra aceton (25 mg,
 13 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,77 (d, $J =$
 4,5 Hz, 3 H), 3,00-3,20 (m, 4 H), 3,45 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 3,63 (d, $J = 12,2$ Hz, 2 H),
 25 6,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J =$
 7,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,77$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 11,28
 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 457 ($M + H$)⁺.

Eksempel 132

5-metyl-N²-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-N⁴-(3-(metylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **LXXXVII**)

**LXXXVII**

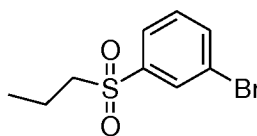
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,13 g, 0,44 mmol), 1-brom-3-(metyl-
sulfonyl)benzen (0,24 g, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,04 mmol), Xantphos (50 mg,
0,08 mmol) og cesiumkarbonat (0,43 g, 1,32 mmol) i dioksan (50 ml) ble avgasset med
argon i 2 minutter og så kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Etter avkjøling til
romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet ved hjelp av rotovap, og den resulterende
blanding ble renset ved hjelp av silikagel med 30 % CH₃OH/CHCl₃ som elueringsmiddel,
hvorved man fikk tittelforbindelsen som blekgult, fast stoff (35 mg, 15 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,46 (br s, 4 H),
3,03 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,19 (s, 3 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 2 H),
7,5-7,6 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,77
(s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 453 (M + H)⁺.

Eksempel 133

1-brom-3-(propylsulfonyl)benzen (mellomprodukt **48**)

**48**

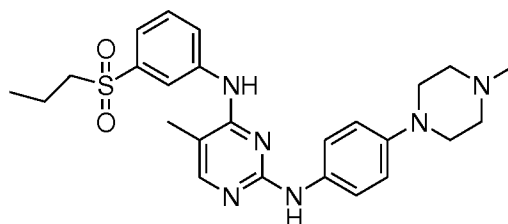
Til en løsning av 3-brombenzentiol (0,50 g, 2,6 mmol) i dioksan (50 ml) ble det
tilsatt 1-jodpropan (1,1 g, 6,5 mmol) og cesiumkarbonat (2,2 g, 6,8 mmol), og det ble
omrørt ved reflux inntil all 3-brombenzentiol reagert. Reaksjonen ble stanset med mettet
NaHCO₃-løsning (25 ml), og blandingen ble ekstrahert med CHCl₃ (60 ml). Produktet i CHCl₃
ble kokt under tilbakeløpskjøling med mCPBA (2,9 g, 13 mmol) inntil alt utgangsmateriale
reagert. Det organiske laget ble vasket med 2 M NaOH for å fjerne overskuddet av mCPBA,
det ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og råproduktet ble renset

med silikagelkolonne med 1:1 heksaner/CHCl₃ som elueringsmiddel, hvorved man fikk en fargeløs olje (0,30 g, 43 % i to trinn).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,52-1,60 (m, 2 H), 3,35-3,38 (m, 2 H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,88-7,91 (m, 1 H), 7,95-7,98 (m, 1 H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1 H).

Eksempel 134

5-metyl-N²-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-N⁴-(3-(propylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid (forbindelse LXXXVIII)



LXXXVIII

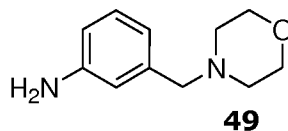
En suspensjon av mellomprodukt **32** (0,25 g, 0,84 mmol), mellomprodukt **48** (0,26 g, 1 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,01 mmol), Xantphos (16 mg, 0,03 mmol) og cesium-karbonat (0,82 g, 2,52 mmol) i dioksan (50 ml) ble avgasset med argon i 2 minutter, og så ble det kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet ved hjelp av rotovap, og den resulterende blanding ble rensed ved hjelp av silikagel med 10 % CH₃OH/CHCl₃ som elueringsmiddel, hvorved man fikk tittel-

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,50-1,60 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 3,00-3,13 (m, 4 H), 3,27 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,48 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,75 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 481 (M + H)⁺.

Eksempel 135

3-(morfolinometyl)benzenamin (mellomprodukt 49)



49

Sinkklorid (0,1 g, 0,73 mmol) ble tilsatt til oppløsningen av 3-nitrobenzaldehyd (5,9 g, 39,02 mmol), morfolin (3,4 g, 39,02 mmol) og natriumcyanoborhydrid (2,7 g, 43 mmol) i metanol (50 ml) ved romtemperatur. Oppløsningen ble varmet opp til reflux i 1 time. Etter nedkjøling ble reaksjonen stanset ved hjelp av vann (2 ml), og metanolen ble fjernet ved hjelp av rotovap. Råproduktet ble løst i 2 M NaOH (50 ml), og det ble ekstrahert ved hjelp av CHCl₃, tørket over Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum.

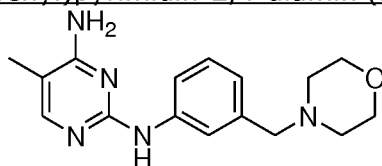
Råproduktet ovenfor i metanol (200 ml) ble redusert ved hjelp av Raney-Ni og hydrazin ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket ved hjelp av TLC i etylacetat. Etter at alt utgangsmateriale hadde reagert, ble metanolen fjernet ved hjelp av rotovap.

Råproduktet ble rensset ved hjelp av silikagel med etylacetat som elueringsmiddel, hvorved man fikk et hvitt, fast stoff (1,5 g, 50 % i to trinn).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,31 (s, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 4,97 (s, 2 H), 6,40-6,45 (m, 2 H), 6,53 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1 H).

Eksempel 136

5-metyl-N²-(3-(morfolinometyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **50**)



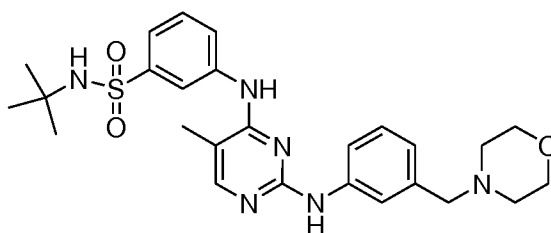
50

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (0,17 g, 1,17 mmol) og mellomprodukt **49** (0,25 g, 1,30 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 2 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 8. Den resulterende løsning ble ekstrahert med CHCl₃ (100 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av silikagelkolonne med 10 % CH₃OH/EtOAc som elueringsmiddel, hvorved man fikk tittel-forbindelsen som olje (0,15 g, 43 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,91 (s, 3 H), 2,35 (s, 4 H), 3,17 (s, 2 H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 6,37 (s, 2 H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H).

Eksempel 137

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(3-morfolin-4-ylmetylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzene-sulfonamidhydroklorid (forbindelse **LXXXIX**)

**LXXXIX**

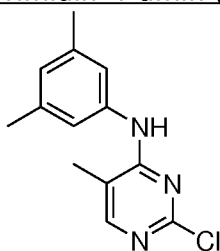
En suspensjon av mellomprodukt **50** (1,0 g, 3,42 mmol), 3-brom-N-tert.-butylbenzensulfonamid (1,28 g, 4,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,03 mmol), Xantphos (40 mg, 0,07 mmol) og cesiumkarbonat (3,34 g, 10,24 mmol) i dioksan (50 ml) ble avgasset med argon i 2 minutter og så kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet ved hjelp av rotovap, og den resulterende blanding ble rensset ved hjelp av silikagel med 10 % CH₃OH/CHCl₃ som elueringsmiddel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. Det hvite, faste stoffet ble løst i varmt dioksan (150 ml), og det ble titrert med 2 M HCl i dioksan til pH 1. Løsemidlet ble fjernet ved hjelp av rotovap, og det faste stoffet ble rekrystallisert fra metanol (0,15 g, 8 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,08 (s, 9 H), 2,20 (s, 3 H), 3,0-3,2 (m, 4 H), 3,7-4,0 (m, 4 H), 4,23 (s, 2 H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,55-7,65 (m, 3 H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 9,96 (br s, 1 H), 10,61 (br s, 1 H), 11,31 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 511 (M + H)⁺.

Eksempel 138

2-klor-5-metyl-N-(3,5-dimetylfenyl)pyrimidin-4-amin (mellomprodukt **51**)

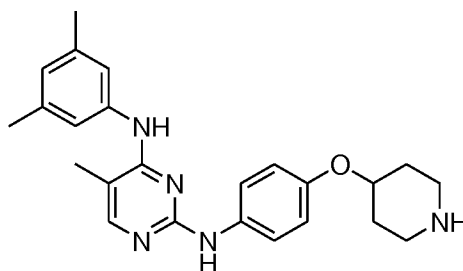
**51**

En blanding av 1-brom-3,5-dimetylbenzen (104 µl, 0,77 mmol), 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (104 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmol), Xantphos (83 mg, 0,14 mmol) og kalium-tert.-butoksid (159 mg, 1,42 mmol) i dioksan (8 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert under skylling med DCM og metanol. Filtratet ble konsentrert og rensset ved å anvende gradienthurtigkromatografi (0-100 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen som en gul olje (89 mg, 50 %).

MS (ES⁺): m/z 248 (M + H)⁺.

Eksempel 139

5-metyl-N⁴-(3,5-dimetylfenyl)-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **XC**)



XC

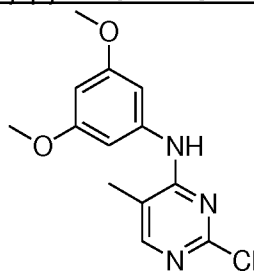
En blanding av mellomprodukt **51** (89 mg, 0,36 mmol) og 4-(4-amino-fenoksy)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (139 mg, 0,47 mmol) i eddiksyre ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, og så ble det varmet opp til 95 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og rensert ved hjelp av preparativ HPLC. Produktet ble gjort basisk med NaHCO₃ (vandig) (10 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning (5 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Den frie base ble tatt opp i MeOH (5 ml) og konsentrert HCl (fem dråper), og etter 2 minutter ble det konsentrert under vakuum i nærvær av DCM og heksaner, hvorved man fikk HCl-saltet av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (63 mg, 40 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,72-1,83 (m, 2 H), 2,02-2,08 (m, 2 H), 2,14 (d, J = 0,6 Hz, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 3,04-3,15 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 4,57-4,60 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,20 (s, 2 H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 9,36 (br s, 1 H), 10,10 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 404 (M + H)⁺.

Eksempel 140

2-klor-N-(3,5-dimetoksyfenyl)-5-metylpyrimidin-4-amin (mellomprodukt **52**)



52

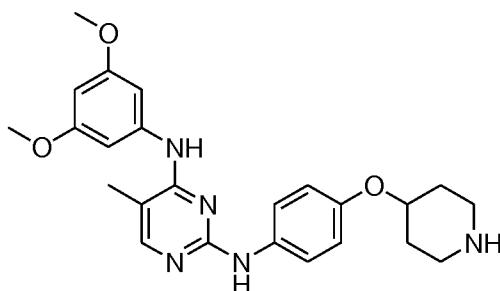
En blanding av 1-brom-3,5-dimetoksybenzen (436 mg, 2,01 mmol), 2-klor-5-metylpirimidin-4-ylamin (287 mg, 2,00 mmol), Pd(OAc)₂ (44 mg, 0,20 mmol), Xantphos (237 mg, 0,41 mmol) og kalium-tert.-butoksid (448 mg, 3,99 mmol) i dioksan (15 ml) og DMF (5 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble
 5 avkjølt til romtemperatur og filtrert under skylling med DCM og metanol. Filtratet ble konsentrert og renset ved å anvende gradienthurtigkromatografi (0-100 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (182 mg, 33 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 3,74 (s, 6 H), 6,27 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 280 (M + H)⁺.

Eksempel 141

N⁴-(3,5-dimetoksyfenyl)-5-metyl-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XCI**)



XCI

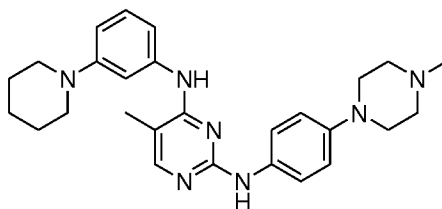
En blanding av mellomprodukt **52** (100 mg, 0,36 mmol) og 4-(4-amino-fenoksy)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (106 mg, 0,36 mmol) i eddiksyre ble varmet opp til 95 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og renset ved hjelp av preparativ HPLC, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen som et
 20 gyllenbrunt, fast stoff (75 mg, 39 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,83 (m, 2 H), 2,03-2,11 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 3,06-3,15 (m, 2 H), 3,21-3,30 (m, 2 H), 3,69 (s, 6 H), 4,57-4,60 (m, 1 H), 6,39 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,53 (br s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H), 9,49 (br s, 1 H), 10,24 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 436 (M + H)⁺.

Eksempel 142

5-metyl-N²-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)-N⁴-(3-(piperidin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **XCII**)

**XCII**

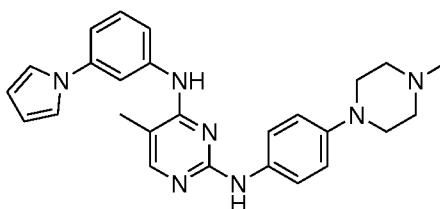
En blanding av 1-(3-bromfenyl)piperidin (91 mg, 0,38 mmol), mellomprodukt **32** (99 mg, 0,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,02 mmol), Xantphos (24 mg, 0,04 mmol) og cesiumkarbonat (219 mg, 0,67 mmol) i dioksan (4 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, konsentrert under vakuum, tatt opp i metanol og filtrert under skylling med DCM og metanol. Filtratet ble konsentrert og renset ved hjelp av preparativ HPLC, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (14 mg, 8 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,47-1,53 (m, 2 H), 1,56-1,61 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,01 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,08 (t, J = 5,4 Hz, 4 H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,12 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 458 (M + H)⁺.

Eksempel 143

N⁴-(3-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XCIII**)

**XCIII**

En blanding av 1-(3-bromfenyl)-1H-pyrrol (86 mg, 0,39 mmol), mellomprodukt **32** (99 mg, 0,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,02 mmol), Xantphos (26 mg, 0,05 mmol) og cesiumkarbonat (215 mg, 0,66 mmol) i dioksan (4 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, konsentrert under vakuum, tatt opp i metanol og filtrert under skylling med DCM og metanol. Filtratet ble konsentrert og

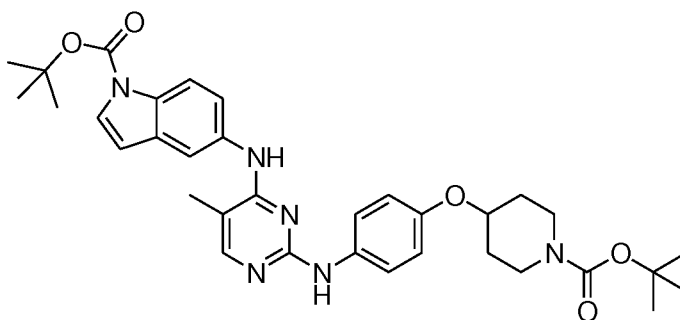
renset ved hjelp av preparativ HPLC, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (32 mg, 18 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2,11 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,42 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 2,95 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 6,24 (t, J = 2,2 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,23 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 2,2 Hz, 2 H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,86 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 440 ($M + H$)⁺.

Eksempel 144

5-{2-[4-(1-tert.-butoksykarbonylpiperidin-4-yloksy)fenylamino]-5-metylpyrimidin-4-yl-amino}-indol-1-karboksylysyre-tert.-butylester (mellomprodukt **53**)



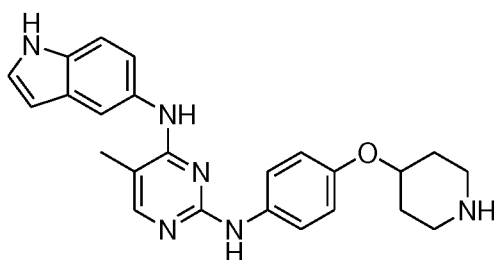
53

En blanding av tert.-butyl-5-brom-1H-indol-1-karboksylat (161 mg, 0,54 mmol), mellomprodukt **42** (202 mg, 0,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29 mg, 0,03 mmol), Xantphos (36 mg, 0,07 mmol) og cesiumkarbonat (321 mg, 0,98 mmol) i dioksan (5 ml) ble mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert under skylning med DCM. Filtratet ble konsentrert og renset ved hjelp av gradienthurtigkromatografi (0-20 % MeOH i DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et lysebrunt, fast stoff (290 mg, 94 %).

MS (ES⁺): m/z 615 ($M + H$)⁺.

Eksempel 145

N^4 -(1H-indol-5-yl)-5-metyl- N^2 -(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XCIV**)

**XCIV**

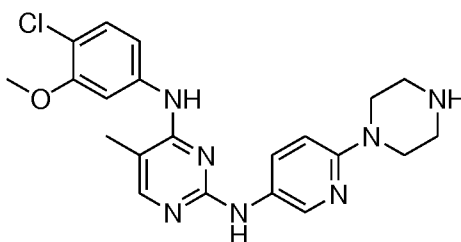
Til en løsning av acetylklorid (670 μ l, 9,42 mmol) i metanol (22 ml) ble det tilsatt mellomprodukt **53** (290 mg, 0,47 mmol), og reaksjonsblandingen ble varmet opp til 60 °C i 4 timer. Blandingen ble konsentrert under vakuum og renses ved hjelp av preparativ HPLC, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff (6 mg, 2 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,70-1,78 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 3,02-3,11 (m, 2 H), 3,21-3,30 (m, 2 H), 4,44-4,53 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,40-7,42 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,48 (br s, 1 H), 8,54 (br s, 1 H), 9,65 (br s, 1 H), 9,99 (br s, 1 H), 11,18 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 415 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 146

N^4 -(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl- N^2 -(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **XCIV**)

**XCV**

En blanding av mellomprodukt **31** (0,10 g, 0,35 mmol), 4-(5-aminopyridin-2-yl)piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,10 g, 0,36 mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,23 g, 0,71 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 170 °C i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, og filtratet ble konsentrert. Resten ble renses ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til EtOAc), hvorved man fikk den Boc-beskyttede forløper. Til en løsning av forløperen i DCM (5 ml) ble det tilsatt TFA (3 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerte

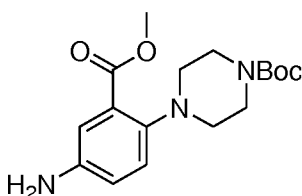
fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og det resulterende faste stoff ble triturert i en blanding av heksaner/EtOAc (10/1, 55 ml). Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (20 mg, 13 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3 H), 2,81 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,29-3,31 (m, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 426 (M + H)⁺.

Eksempel 147

4-(4-amino-2-metoksykarbonylfenyl)piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester (mellomprodukt 54)



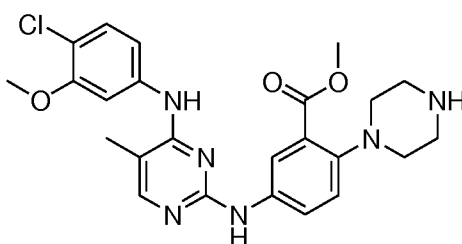
54

Til en løsning av 4-(2-metoksykarbonyl-4-nitrofenyl)piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester (1,0 g, 2,7 mmol) i MeOH (30 ml) ble det tilsatt 10 vekt% Pd/C (0,1 vekt-ekv.) under argonatmosfære. Blandingen ble evakuert og så på nytt påfylt hydrogen (tre sykluser), og det ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, det ble vasket med MeOH og konsentrert under vakuum. Den urensede aminoforbindelse ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 336 (M + H)⁺.

Eksempel 148

5-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-2-piperazin-1-ylbenzoesyre-metylester (forbindelse XCVI)

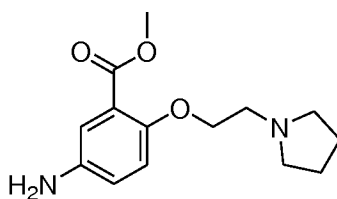


XCVI

En blanding av mellomprodukt **31** (0,10 g, 0,35 mmol), mellomprodukt **54** (0,14 g, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,23 g, 0,71 mmol) ble oppslemmet i dioksan (15 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blandingen ble filtrert og filtratet konsentrert. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 60 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk den Boc-beskyttede forløper. Til en løsning av forløperen i DCM (5 ml) ble det tilsatt TFA (2 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (40 mg, 24 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3 H), 2,80-2,90 (m, 8 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40-7,48 (m, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 483 (M + H)⁺.

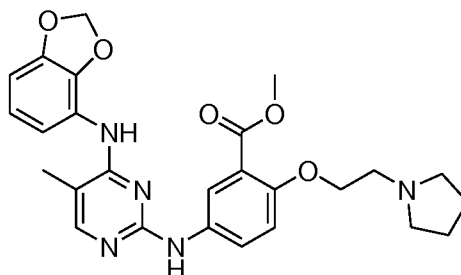
Eksempel 149**5-amino-2-(2-pyrrolidin-1-yloksy)benzoesyre metylester (mellomprodukt 55)****55**

En suspensjon av 5-amino-2-hydroksybenzoesyre metylester (1,0 g, 6,0 mmol), 1-(2-kloretyl)pyrrolidinhydroklorid (1,2 g, 7,1 mmol) og cesiumkarbonat (5,0 g, 15 mmol) i DMF (40 ml) ble varmet opp ved 60 °C i 17 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, ble helt over i vann (60 ml), og det ble ekstrahert med EtOAc (2 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (DCM til 30 % MeOH/DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,2 g, 13 %) som et lysebrunt, fast stoff.

MS (ES⁺): m/z 265 (M + H)⁺.

Eksempel 150

5 5-[4-(Benzo[1,3]dioksol-4-ylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)benzoesyre metylester (forbindelse **XCVII**)



XCVII

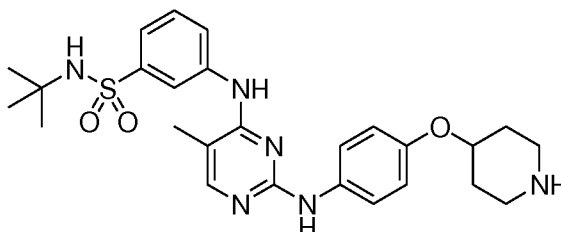
10 En blanding av mellomprodukt **30** (0,15 g, 0,57 mmol), mellomprodukt **55** (0,20 g, 0,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,055 mmol), Xantphos (60 mg, 0,10 mmol) og cesiumkarbonat (0,30 g, 0,92 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter
15 avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert.
20 Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (30 mg, 11 %).

25 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 2,50-2,62 (m, 4 H), 2,75-2,85 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,02 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,88 (s, 2 H), 6,78-6,88 (m, 3 H), 6,92 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,75-7,80 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

Eksempel 151

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **XCVIII**)

**XCVIII**

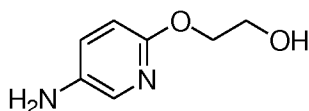
En blanding av mellomprodukt **33** (0,15 g, 0,42 mmol) og 4-(4-amino-
fenoksy)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,15 g, 0,51 mmol) i eddiksyre (3 ml)
ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 150 °C i
20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og blandingen ble
konsentrert. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og pH ble regulert med 10 % NaOH-løsning
inntil fast stoff utfeltes. Det faste stoffet ble filtrert og så renses ved hjelp av HPLC. De
korrigerte fraksjoner ble slått sammen, helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml), og det
ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltløsning,
tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal
mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble
tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (20 mg, 9 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 1,65-1,73 (m, 2 H), 1,95-2,05
(m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,89-2,95 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 4,40-4,45 (m, 1 H), 6,84
(d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,45-7,60 (m, 6 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10-8,15 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H),
8,81 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 511 (M + H)⁺.

Eksempel 152

2-(5-aminopyridin-2-yloksy)etanol (mellomprodukt **56**)

**56**

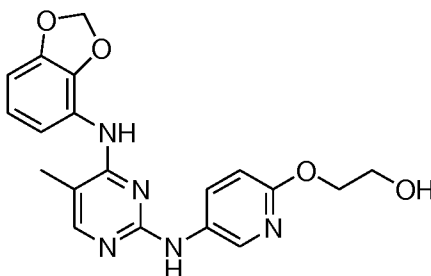
Til en løsning av 2-(5-nitropyridin-2-yloksy)etanol (1,0 g, 5,4 mmol) i MeOH
(30 ml) ble det tilsatt 10 vekt% Pd/C (0,1 vekt-ekv.) under argonatmosfære. Blandingen ble
evakuert og så på nytt påfylt hydrogen (tre sykluser), og det ble omrørt ved romtemperatur
i 1 time. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, vasket med

MeOH og konsentrert under vakuum. Den urensede aminoforbindelse ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 155 (M + H)⁺.

5 Eksempel 153

2-{5-[4-(benzo[1,3]dioksol-4-ylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]pyridin-2-yloksy}etanol
(forbindelse **XCIX**)



XCIX

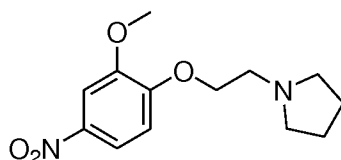
En blanding av mellomprodukt **30** (0,10 g, 0,38 mmol), mellomprodukt **56** (0,10 g, 0,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,26 g, 0,80 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (50 mg, 35 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,06 (s, 3 H), 3,66 (q, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,77 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2 H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,78-6,90 (m, 3 H), 7,82 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 382 (M + H)⁺.

30 Eksempel 154

1-[2-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)etyl]pyrrolidin (mellomprodukt **57**)

**57**

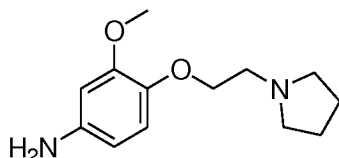
En suspensjon av kalium-2-metoksy-4-nitrofenolat (2,0 g, 9,7 mmol), 1-(2-kloretyl)pyrrolidinhydroklorid (2,0 g, 12 mmol) og cesiumkarbonat (7,0 g, 22 mmol) i DMF (35 ml) ble varmet opp ved 80 °C i 16 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, ble helt over i vann (60 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og

brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 267 (M + H)⁺.

Eksempel 155

3-metoksy-4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (mellomprodukt **58**)

**58**

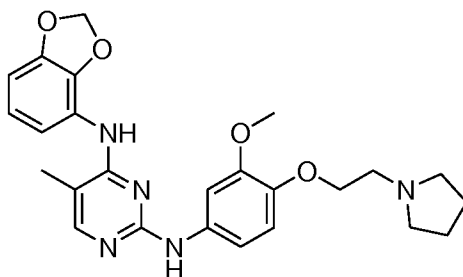
Til en løsning av mellomprodukt **57** (1,7 g, 6,4 mmol) i MeOH (30 ml) ble det tilsatt 10 vekt% Pd/C (0,1 vekt-ekv.) under argonatmosfære. Blandingen ble evakuert og så på nytt påfylt hydrogen (tre sykluser), og det ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, vasket med MeOH og konsentrert under vakuum. Den urensede aminoforbindelse ble brukt i neste trinn uten

rensing.

MS (ES⁺): m/z 237 (M + H)⁺.

Eksempel 156

N⁴-benzo[1,3]dioksol-4-yl-N²-[3-metoksy-4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **C**)



C

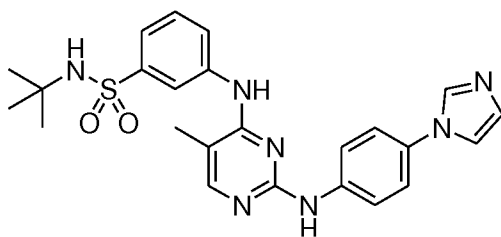
En blanding av mellomprodukt **30** (0,10 g, 0,38 mmol), mellomprodukt **58** (0,11 g, 0,46 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,77 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen beholdt som et hvitt, fast stoff (50 mg, 28 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H), 2,50-2,62 (m, 4 H), 2,75-2,85 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 6,83 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 464 (M + H)⁺.

Eksempel 157

N-tert.-butyl-3-[2-(4-imidazol-1-ylfenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino]benzenesulfonamid (forbindelse **CI**)

**CI**

30

En blanding av mellomprodukt **33** (0,40 g, 1,1 mmol), 4-imidazol-1-ylfenylamin (0,20 g, 1,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmol), Xantphos (0,12 g, 0,21 mmol) og cesiumkarbonat (0,80 g, 2,5 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 8 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-

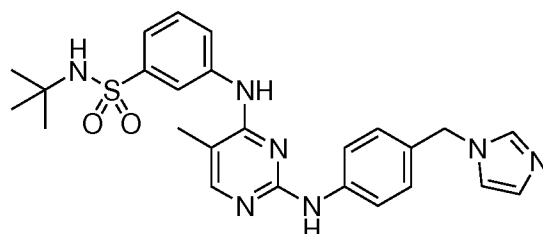
løsning (40 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 40 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (0,15 g, 28 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,50-7,60 (m, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,08-8,13 (m, 3 H), 8,64 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 478 (M + H)⁺.

Eksempel 158

N-tert.-butyl-3-[2-(4-imidazol-1-ylmetylfenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino]benzene-sulfonamid (forbindelse **CII**)

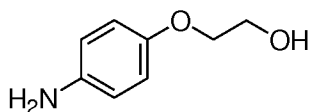


CII

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-imidazol-1-yl-metylfenylamin (60 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (40 mg, 29 %).

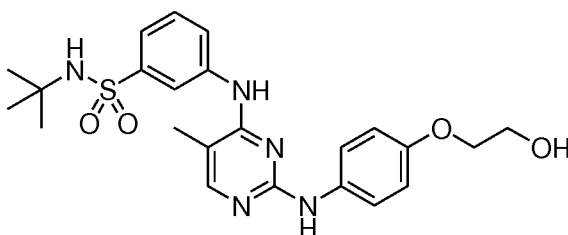
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49-7,52 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

Eksempel 1592-(4-aminofenoksy)etanol (mellomprodukt **59**)**59**

En løsning av 2-(4-nitrofenoksy)etanol (2,1 g, 12 mmol) i MeOH (30 ml) ble rensert med argon og så påfylt 10 vekt% Pd/C (0,1 vekt-ekv.). Blandingen ble evakuert under fast installert vakuum og så på nytt påfylt hydrogen fra hydrogenballong. Syklusen ble gjentatt på nytt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, vasket med MeOH og konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,8 g, 99 %) som et brunt, fast stoff.

MS (ES⁺): m/z 154 (M + H)⁺.

Eksempel 160N-tert.-butyl-3-{2-[4-(2-hydroksyetoksy)fenylamino]-5-metylpyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CIII**)**CIII**

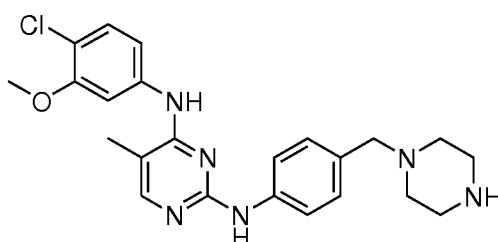
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), mellomprodukt **59** (55 mg, 0,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeraksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (15 mg, 11 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 3,69 (q, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,91 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,82 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,45-7,50 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,08-8,15 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 472 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 161

N^4 -(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl- N^2 -(4-piperazin-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CIV**)



CIV

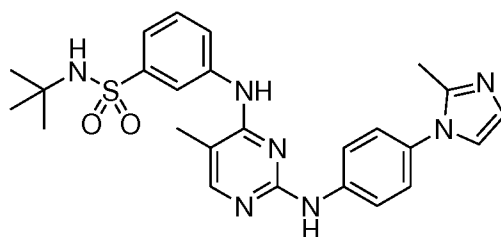
En blanding av mellomprodukt **31** (0,10 g, 0,35 mmol), 4-(4-amino-benzyl)-piperazin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,12 g, 0,41 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,23 g, 0,71 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, og filtratet ble konsentrert. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel (heksaner til 60 % EtOAc/heksaner), hvorved man fikk den Boc-beskyttede forløper. Til en løsning av forløperen i DCM (5 ml) ble det tilsatt TFA (3 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, konsentrert, og resten ble renset ved hjelp av HPLC. De korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO_3 -løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen beholdt som et hvitt, fast stoff (13 mg, 9 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3 H), 2,30-2,40 (m, 4 H), 2,83 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 439 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 162

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-metylimidazol-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CV**)



CV

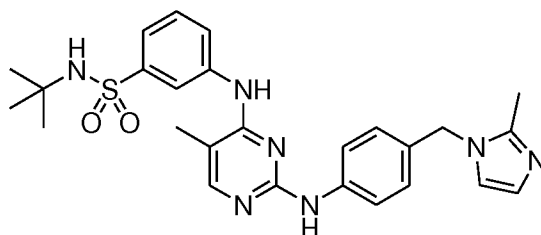
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) 4-(2-metylimidazol-1-yl)fenylamin (60 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (30 mg, 22 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,07-8,10 (m, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

Eksempel 163

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-metylimidazol-1-yl)metyl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CVI**)



CVI

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol) 4-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)fenylamin (65 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter.

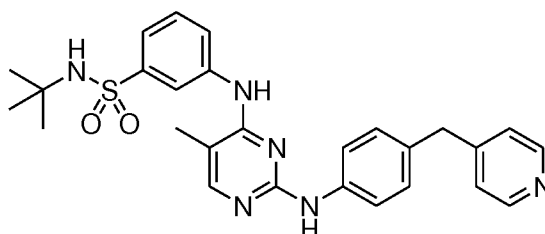
Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (30 mg, 21 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 5,01 (s, 2 H), 6,73 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 506 (M + H)⁺.

Eksempel 164

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyridin-4-ylmetylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-benzensulfonamid (forbindelse **CVII**)



CVII

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-pyridin-4-ylmetylphenylamin (65 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil

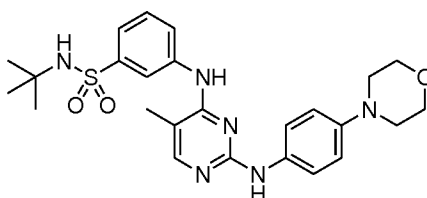
fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (45 mg, 32 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,56 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 503 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 165

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-benzen-sulfonamid (forbindelse **CVIII**)



CVIII

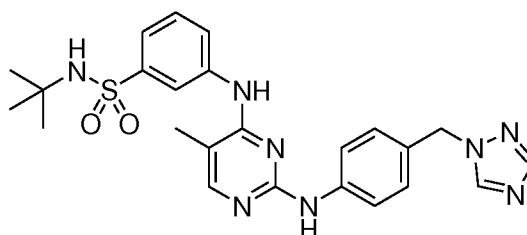
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-morfolin-4-yl-fenylamin (60 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1, 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerede fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et grått, fast stoff (45 mg, 32 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 6,82 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10-8,17 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 497 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 166

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-bensensulfonamid (forbindelse **CIX**)

**CIX**

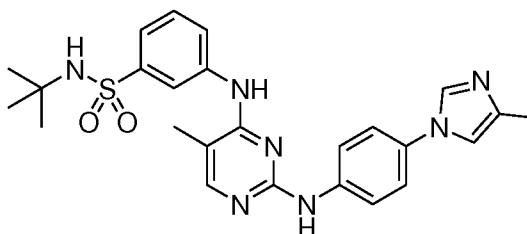
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-[1,2,4]triazol-1-ylmetylfenylamin (60 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan (4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (37 mg, 27 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 493 (M + H)⁺.

Eksempel 167

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metylimidazol-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CX**)

**CX**

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-(4-metylimidazol-1-yl)fenylamin (60 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et

mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-

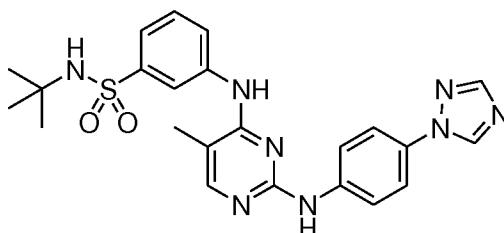
5 løsnings (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (20 mg, 15 %).

10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,09-8,13 (m, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

15 Eksempel 168

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-benzensulfonamid (forbindelse CXI)



CXI

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-[1,2,4]triazol-1-yl-fenylamin (55 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et

25 mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-

30 løsnings (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (40 mg, 29 %).

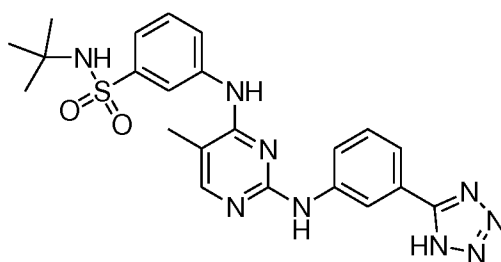
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 7,50-7,58 (m, 3 H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,10-8,15 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 479 ($M + H$)⁺.

5

Eksempel 169

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CXII**)



10

CXII

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 3-(1H-tetrazol-5-yl)-fenylamin (55 mg, 0,34 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO_3 -løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na_2SO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (15 mg, 11 %).

25

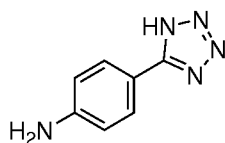
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,13 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 7,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H).

30

MS (ES⁺): m/z 480 ($M + H$)⁺.

Eksempel 170

4-(1H-tetrazol-5-yl)fenylamin (mellomprodukt **60**)

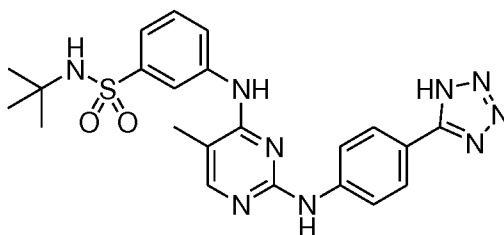
**60**

Til en løsning av 5-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol (1,0 g, 5,2 mmol) i MeOH (30 ml) ble det tilsatt 10 vekt% Pd/C (0,1 vekt-ekv.) under argonatmosfære. Blandingen ble evakuert, på nytt påfylt hydrogen (tre sykluser) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en kiselgurpute, vasket med MeOH og konsentrert under vakuum. Den urensede aminoforbindelse ble brukt i neste trinn uten rensing.

MS (ES⁺): m/z 162 (M + H)⁺.

Eksempel 171

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CXIII**)

**CXIII**

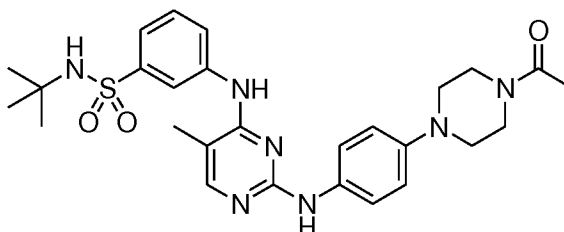
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), mellomprodukt **60** (60 mg, 0,37 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan/DMF (3/1; 4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgeraksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble renses ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et hvitt, fast stoff (15 mg, 11 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 9 H), 2,16 (s, 3 H), 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,83 (s, 4 H), 8,01 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 480 (M + H)⁺.

Eksempel 172

3-{2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamino]-5-metylpyrimidin-4-ylamino}-N-tert.-butylbensensulfonamid (forbindelse **CXIV**)



CXIV

En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 1-[4-(4-aminofenyl)-piperazin-1-yl]etanon (80 mg, 0,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) og cesiumkarbonat (0,20 g, 0,61 mmol) i dioksan (3 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter.

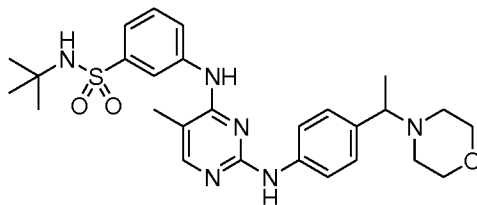
Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av HPLC. De korrigererte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen erholdt som et gråhvitt, fast stoff (55 mg, 37 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 2,04 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,97 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,57 (q, J = 5,4 Hz, 4 H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,46-7,52 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10-8,17 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 538 (M + H)⁺.

Eksempel 173

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(1-morfolin-4-yletyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CXV**)

**CXV**

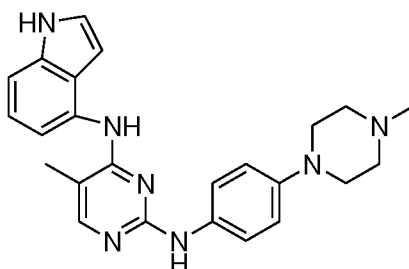
En blanding av mellomprodukt **33** (0,10 g, 0,28 mmol), 4-(1-morfolin-4-yl-etyl)fenylamin (80 mg, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (35 mg, 0,061 mmol) og cesiumkarbonat (0,26 g, 0,80 mmol) i dioksan (4 ml) ble lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble lokket fjernet, og den resulterende blanding ble filtrert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med DCM, filtratet ble konsentrert, og resten ble rensert ved hjelp av HPLC. De korrigerte fraksjoner ble slått sammen og helt over i mettet NaHCO₃-løsning (30 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert og så tatt opp i en minimal mengde EtOAc. Heksaner ble tilsatt inntil fast stoff utfeltes. Etter filtrering ble tittelforbindelsen beholdt som et hvitt, fast stoff (40 mg, 27 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9 H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 3,24 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,54 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 525 (M + H)⁺.

Eksempel 174

N⁴-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXVI**)

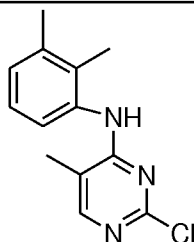


CXVI

En blanding av mellomprodukt **32** (270 mg, 0,9 mmol), 4-brom-1H-indol (196 mg, 0,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,09 mmol), Xantphos (157 mg, 0,27 mmol) og cesiumkarbonat (1,2 g, 3,6 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (55 mg HCl-salt, 14 %) som et hvitt, fast stoff.

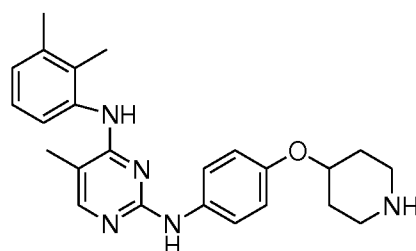
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3 H), 2,98-3,03 (m, 2 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 3,46-3,48 (m, 2 H), 3,64-3,66 (m, 2 H), 6,35-6,36 (m, 1 H), 6,63 (br d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 11,00 (br s, 1 H), 11,38 (s, 1 H), 12,16 (br s, H).

MS (ES⁺): m/z 414 (M + H)⁺.

Eksempel 175**2-klor-5-metyl-N-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-amin (mellomprodukt 61)****61**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-amin (143,6 mg, 1 mmol), 1-brom-2,3-dimetylbenzen (222 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (174 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (150 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i EtOAc (10 ml) og tilsatt heksaner (100 ml). Det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering og vasket med heksaner, hvorved man fikk den urensede tittelforbindelse som et gult, fast stoff.

Eksempel 176**5-metyl-N⁴-(2,3-dimetylphenyl)-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse CXVII)**

**CXVII**

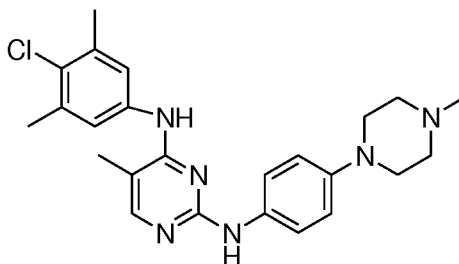
En blanding av mellomprodukt **61** (1,0 mmol) og tert.-butyl-4-(4-amino-
fenoksy)piperidin-1-karboksylat (292,4 mg, 1,0 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml),
og det ble varmet opp ved 100 °C i 4 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og
eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble
nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det
organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over
MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved
hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (105 mg HCl-salt, 24 %) som et gult, fast
stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,76-1,83 (m, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 2,05-2,09
(m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,02-3,05 (m, 2 H), 3,18 (br s, 2 H), 4,53-4,56 (m,
1 H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,11-7,14 (m, 3 H), 7,19-7,24 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 9,06
(br s, 1 H), 9,13 (br s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 404 (M + H)⁺.

Eksempel 177

N⁴-(4-klor-3,5-dimetylphenyl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-
diamin (forbindelse **CXVIII**)

**CXVIII**

En blanding av mellomprodukt **32** (240 mg, 0,8 mmol), 5-brom-2-klor-1,3-
dimetylbenzen (212 mg, 0,96 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (170 mg,
0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det
ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og

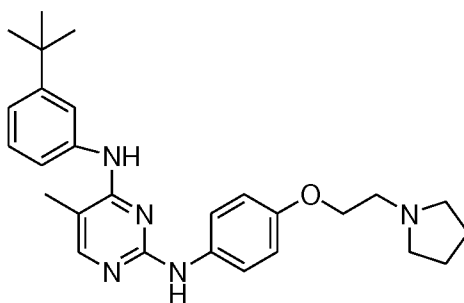
filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (63 mg HCl-salt, 17 %) som et hvitt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 3,06-3,14 (m, 4 H), 3,48-3,52 (m, 2 H), 3,75-3,77 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 11,13 (br s, 2 H).

MS (ES $^+$): m/z 437 (M + H) $^+$.

Eksempel 178

N^2 -(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)- N^4 -(3-tert.-butylfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXIX**)



CXIX

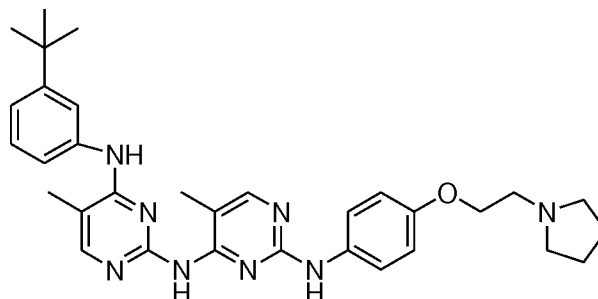
En blanding av mellomprodukt **41** (365 mg, 1,32 mmol) og 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (410 mg, 1,98 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (20 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 4 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO_4 og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (127 mg HCl-salt, 20 %) som et hvitt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,89-1,91 (m, 2 H), 1,98-2,02 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 3,07-3,12 (m, 2 H), 3,52-3,57 (m, 4 H), 4,32 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,29-7,38 (m, 4 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 11,07 (br, 1 H).

MS (ESI $^+$): m/z 446 (M + H) $^+$.

Eksempel 179

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N⁴-(4-(3-tert.-butylfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-yl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXX**)

**CXX**

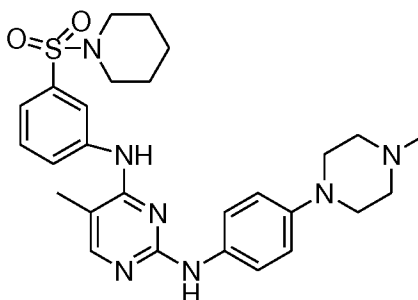
En blanding av mellomprodukt **41** (210 mg, 0,67 mmol), mellomprodukt **38** (185 mg, 0,67 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmol), Xantphos (104 mg, 0,18 mmol) og cesiumkarbonat (782 g, 2,4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (94 mg HCl-salt, 24 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (s, 9 H), 1,84-1,88 (m, 2 H), 1,94-2,01 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,06-3,10 (m, 2 H), 3,51-3,56 (m, 4 H), 4,29 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,57 (t, J = 1,9 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 10,21 (br s, 1 H), 10,68 (br s, 1 H), 10,93 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 553 (M + H)⁺.

Eksempel 180

5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-[3-(piperidin-1-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXI**)

**CXXI**

En blanding av mellomprodukt **32** (150 mg, 0,5 mmol), 1-(3-brombenzen-sulfonyl)piperidin (152 mg, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmol), Xantphos (87 mg,

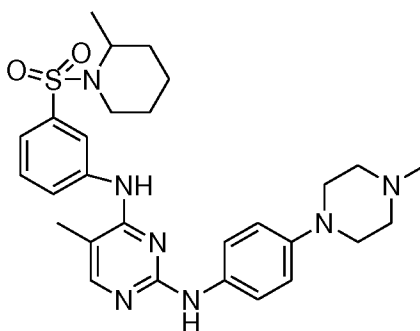
0,15 mmol) og cesiumkarbonat (652 mg, 2 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (84 mg HCl-salt, 37 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,34 (m, 2 H), 1,50-1,55 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,88 (t, J = 5,3 Hz, 4 H), 3,04-3,16 (m, 4 H), 3,47-3,51 (m, 2 H), 3,75-3,77 (m, 2 H), 6,33-6,34 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,56-7,63 (m, 2 H), 7,83 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 10,88 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 522 (M + H)⁺.

Eksempel 181

5-metyl-N²-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-[3-(2-metylpiperidin-1-sulfonyl)fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXII**)



CXXII

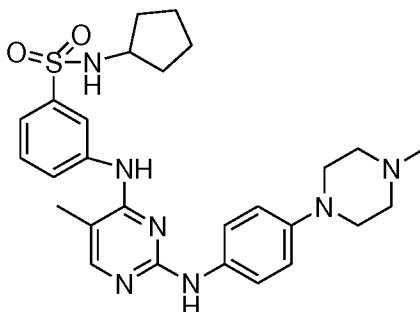
En blanding av mellomprodukt **32** (161 mg, 0,54 mmol), 1-(3-brombenzen-sulfonyl)-2-metylpiperidin (172 mg, 0,54 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmol), Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) og cesiumkarbonat (652 mg, 2 mmol) ble oppslemmet i dioksan (20 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (10 mg HCl-salt, 3 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,15-1,21 (m, 1 H), 1,36-1,40 (m, 3 H), 1,47-1,53 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,94-2,99 (m, 1 H), 3,05-3,16 (m, 4 H), 3,47-3,49 (m, 2 H), 3,59-3,61 (m, 2 H), 3,73-3,76 (m, 2 H), 4,08-4,10 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,96 (br, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 11,00 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 536 (M + H)⁺.

Eksempel 182

N-syklopentyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CXXIII**)

**CXXIII**

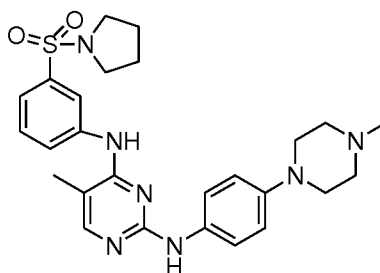
En blanding av mellomprodukt **32** (229 mg, 0,78 mmol), 3-brom-N-syklopentylbenzensulfonamid (280 mg, 0,92 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (130 mg HCl-salt, 25 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27-1,36 (m, 4 H), 1,36-1,58 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,05-3,15 (m, 4 H), 3,36-3,42 (m, 1 H), 3,47-3,49 (m, 2 H), 3,74-3,76 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,92 (br, 2 H), 7,93 (br, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 11,98 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 522 (M + H)⁺.

Eksempel 183

5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-[3-(pyrrolidin-1-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXIV**)

**CXXIV**

En blanding av mellomprodukt **32** (298 mg, 1,0 mmol), 1-(3-brombenzen-sulfonyl)pyrrolidin (360 mg, 1,24 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det

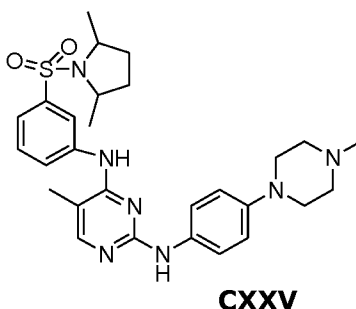
ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (200 mg HCl-salt, 37 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61-1,65 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,80 (br, 3 H), 3,06-3,16 (m, 10 H), 3,74-3,77 (br, 2 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 11,07 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 508 (M + H)⁺.

Eksempel 184

N⁴-[3-(2,5-dimetylpyrrolidin-1-sulfonyl)fenyl]-5-metyl-N²-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXV**)



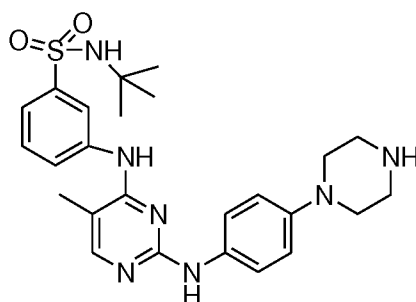
En blanding av mellomprodukt **32** (298 mg, 1,0 mmol), 1-(3-brombenzen-sulfonyl)-2,5-dimetylpyrrolidin (318 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (100 mg HCl-salt, 17 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,45-1,48 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 3,06-3,15 (m, 4 H), 3,47-3,50 (m, 2 H), 3,60-3,64 (m, 2 H), 3,74-3,76 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (br, 2 H), 8,02 (br, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 11,07 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 536 (M + H)⁺.

Eksempel 185

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-benzen-sulfonamid (forbindelse **CXXVI**)

**CXXVI**

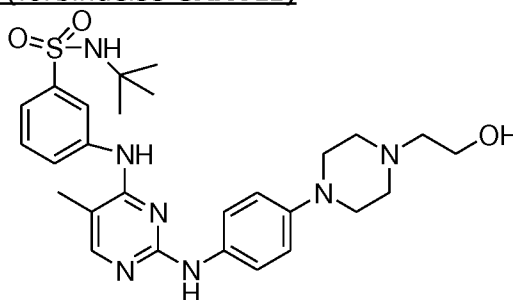
En blanding av mellomprodukt **33** (355 mg, 1,0 mmol), tert.-butyl-4-(4-aminofenyl)piperazin-1-karboksylat (278 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i CH₂Cl₂ (10 ml), og trifluoreddiksyre (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur før 10 % NaOH ble tilsatt. Det organiske laget ble fraskilt, og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (10 ml x 2). De kombinerte organiske lag ble tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittel-

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 3,20 (br, 4 H), 3,33 (br, 4 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 (br, 1 H), 7,92 (br, 1 H), 7,96 (br, 1 H), 9,30 (br, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 496 (M + H)⁺.

Eksempel 186

N-tert.-butyl-3-(2-{4-[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]fenylamino}-[5-metylpyrimidin-4-ylamino]bensensulfonamid (forbindelse **CXXVII**)

**CXXVII**

Den ovenfor beskrevne forbindelse **CXXVI** (31 mg, 0,06 mmol) ble løst i DMF (10 ml), etterfulgt av tilsetning av 2-brometanol (16 mg, 0,13 mmol) og diisopropyletylamin (33 mg, 0,25 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og resten ble løst i EtOAc (20 ml). Løsningen ble vasket med mettet

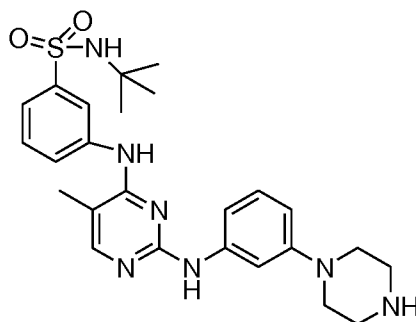
NaHCO₃ og saltløsning. De kombinerte organiske lag ble tørket og konsentrert inntil 2 ml oppløsning, etterfulgt av tilsetning av Et₂O (20 ml). Det faste stoffet ble samlet opp ved sentrifugering og overført til sitt HCl-salt (10,7 mg, 30 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (s, 9 H), 2,17 (s, 3 H), 3,12-3,23 (m, 4 H), 3,56-3,60 (m, 2 H), 3,69-3,74 (m, 2 H), 3,83 (br, 2 H), 4,13 (br, 2 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 (br, 1 H), 7,93 (br, 1 H), 7,95 (br, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H), 10,75 (br, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 540 (M + H)⁺.

Eksempel 187

N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(3-piperazin-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzene-sulfonamid (forbindelse CXXVIII)



CXXVIII

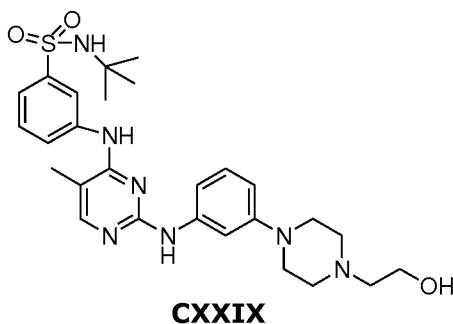
En blanding av mellomprodukt **33** (240 mg, 0,67 mmol), tert.-butyl-4-(3-aminofenyl)piperazin-1-karboksylat (166 mg, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmol), Xantphos (104 mg, 0,18 mmol) og cesiumkarbonat (782 mg, 2,4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i CH₂Cl₂ (10 ml), og trifluoreddiksyre (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur før 10 % NaOH ble tilsatt. Det organiske laget ble fraskilt, og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (10 ml x 2). De kombinerte organiske lag ble tørket (Na₂SO₄). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (18 mg, 6 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (s, 9 H), 2,19 (s, 3 H), 3,17 (br, 4 H), 3,27-3,29 (m, 4 H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 (br, 1 H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,94 (br, 3 H), 9,19 (br, 2 H), 9,93 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 496 (M + H)⁺.

Eksempel 188

N-tert.-butyl-3-(2-{3-[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]fenylamino}-[5-metylpyrimidin-4-ylamino]bensensulfonamid (forbindelse **CXXIX**)



5

Den ovenfor beskrevne forbindelse **CXXVI** (12 mg, 0,024 mmol) ble løst i DMF (10 ml), etterfulgt av tilsetning av 2-brometanol (6,1 mg, 0,048 mmol) og diisopropyletylamin (12 mg, 0,092 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 timer ved romtemperatur.

10 Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og resten ble løst i EtOAc (20 ml). Oppløsningen ble vasket med mettet NaHCO₃ og saltløsning. De kombinerte organiske lag ble tørket og konsentrert inntil 2 ml oppløsning, etterfulgt av tilsetning av Et₂O (20 ml). Det faste stoffet ble samlet opp ved sentrifugering og overført til sitt HCl-salt (7 mg, 51 %).

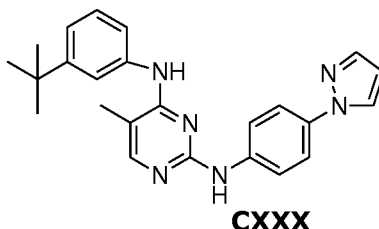
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (s, 9 H), 2,19 (s, 3 H), 3,12-3,22 (m, 4 H), 3,56-3,60 (m, 2 H), 3,69-3,74 (m, 2 H), 3,81 (br, 2 H), 4,12 (br, 2 H), 6,80 (br, 1 H), 6,88 (br, 1 H), 6,96 (br, 1 H), 7,16 (br, 1 H), 7,57 (br, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,94 (br, 3 H), 9,94 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

15

MS (ES⁺): m/z 540 (M + H)⁺.

20 Eksempel 189

N²-(4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXX**)



25

En blanding av mellomprodukt **41** (580 mg, 2,1 mmol) og 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenamin (335 mg, 2,1 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 4 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert.

30

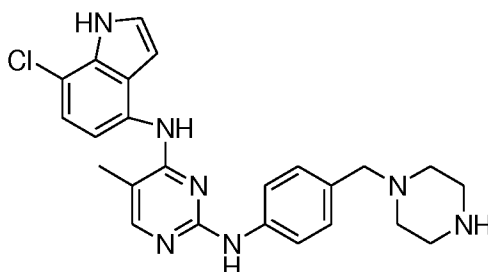
Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (31 mg, 4 %) som et gult, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 6,53 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 9,81 (br s, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 399 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 190

N^4 -(7-klor-1H-indol-4-yl)-5-metyl- N^2 -(4-((piperazin-1-yl)metyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXXI**)



CXXXI

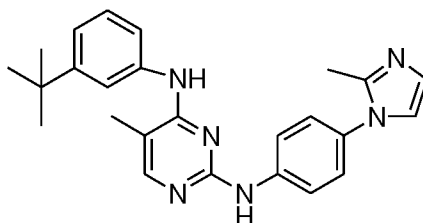
En blanding av mellomprodukt **40** (150 mg, 0,37 mmol), 4-brom-7-klor-1H-indol (87 mg, 0,37 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 mg, 0,04 mmol), Xantphos (76 mg, 0,12 mmol) og cesiumkarbonat (521 mg, 1,6 mmol) ble oppslemmet i dioksan (50 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i CH_2Cl_2 (10 ml), og trifluorediksyre (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur før 10 % NaOH ble tilsatt. Det organiske laget ble fraskilt, og det vandige laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (10 ml x 2). De kombinerte organiske lag ble tørket (Na_2SO_4). Løsemidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (26 mg, 15 %) som et hvitt, fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,21 (s, 3 H), 3,30 (br, 4 H), 3,50 (br, 4 H), 4,42 (br, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,70 (br, 4 H), 8,03 (s, 1 H), 9,87 (br, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H), 11,64 (s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 448 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 191

N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **CXXXII**)

**CXXXII**

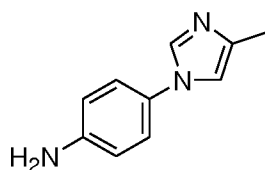
En blanding av mellomprodukt **41** (180 mg, 0,65 mmol) og 4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzenamin (113 mg, 0,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmol), Xantphos (104 mg, 0,18 mmol) og cesiumkarbonat (782 mg, 2,4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (78 mg HCl-salt, 27 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,21 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 413 (M + H)⁺.

Eksempel 192

4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzenamin (mellomprodukt **62**)

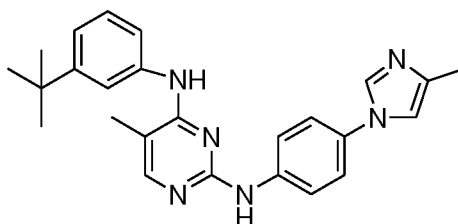
**62**

Til en løsning av 1-fluor-4-nitrobenzen (1,7 g, 12 mmol) i DMF (100 ml) ble det tilsatt 4-metyl-1H-imidazol (0,82 g, 10 mmol) og K₂CO₃ (11 g, 80 mmol). Blandingen ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble løst i EtOAc (100 ml), og det ble vasket med saltløsning (100 ml x 2). Det organiske laget ble tørket og konsentrert. Det faste stoffet ble løst i MeOH og gjennomboblet med Ar i 2 minutter før tilsetning av 10 % Pd-C. Hydrogeneringen var ferdig i løpet av 4 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og

løsemiddel ble fjernet under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (1,5 g, 87 %) som brunt, fast stoff.

Eksempel 193

5 N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXXXIII**)



CXXXIII

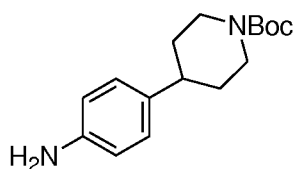
En blanding av mellomprodukt **41** (318 mg, 1,15 mmol) og mellomprodukt **62** (200 mg, 1,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (66 mg HCl-salt, 20 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 2,19 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 9,53 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 9,72 (br s, 1 H), 10,81 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 413 (M + H)⁺.

Eksempel 194

25 Tert.-butyl-4-(4-aminofenyl)piperidin-1-karboksylat (mellomprodukt **63**)



63

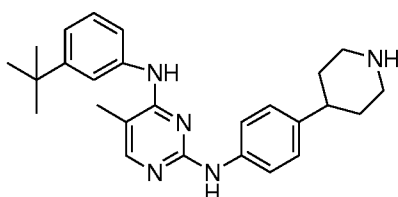
Til en løsning av 4-(4-nitrofenyl)piperidin (412 mg, 2 mmol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble det tilsatt di-tert.-butylkarbonat (480 mg, 2,2 mmol) og N,N-dimetylpyridin-4-amin (50 mg, 0,4 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Blandingen ble tilsatt mettet NaHCO₃ (100 ml). Det organiske laget ble fraskilt, og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Den kombinerte organiske løsning ble tørket og

konsentrert under vakuum. Resten ble løst i MeOH og gjennomboblet med Ar i 2 minutter før tilsetning av 10 % Pd-C. Hydrogeneringen var ferdig i løpet av 4 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og løsemiddel ble fjernet under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen (460 mg, 83 %) som hvitt, fast stoff.

5

Eksempel 195

N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(piperidin-4-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse CXXXIV)



10

CXXXIV

En blanding av mellomprodukt **41** (170 mg, 0,6 mmol) og mellomprodukt **63** (170 mg, 0,6 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp ved 100 °C i 4 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur, og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i vann (20 ml), og det ble nøytralisert til pH ca. 7. Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (30 ml), og det organiske laget ble fraskilt. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (8 mg, 3 %) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,76-1,88 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 2,76-2,81 (m, 1 H), 2,93-3,00 (m, 2 H), 3,36-3,40 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 4 H), 7,44 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,84 (br s, 1 H), 8,92 (br s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

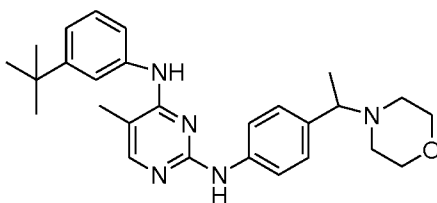
25

MS (ES⁺): m/z 416 (M + H)⁺.

Eksempel 196

N⁴-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N²-(4-(1-morfolinoetyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse CXXXV)

30



CXXXV

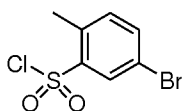
En blanding av mellomprodukt **41** (276 mg, 1,0 mmol) og 4-(1-morfolinoetyl)benzenamin (210 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,3 g, 4 mmol) ble oppslemmet i dioksan (100 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 20 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensed ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (17 mg HCl-salt, 4 %) som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9 H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,79 (br, 2 H), 2,92 (br, 1 H), 3,61-3,64 (m, 2 H), 3,77-3,82 (m, 2 H), 3,94-3,99 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,46-7,52 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 11,72 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 446 (M + H)⁺.

Eksempel 197

5-brom-2-metylbenzensulfonylchlorid (mellomprodukt **64**)

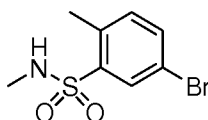


64

Bromid (1,99 g, 11,61 mmol) ble kraftig omrørt og behandlet med klorsulfonsyre (1,55 ml, 23,22 mmol). Så snart tilsetningen var fullført, ble resulterende rød sirup varmet opp til 60 °C. Reaksjons-TLC etter 10 minutter viste ikke noe utgangsmateriale, og reaksjonen ble stanset ved å helle over på is. Produktet ble ekstrahert ved å vaske med EtOAc (2 x 150 ml). Den organiske fasen tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet til gul olje (2,2 g, 70 %).

Eksempel 198

5-brom-2,N-dimetylbenzensulfonamid (mellomprodukt **65**)

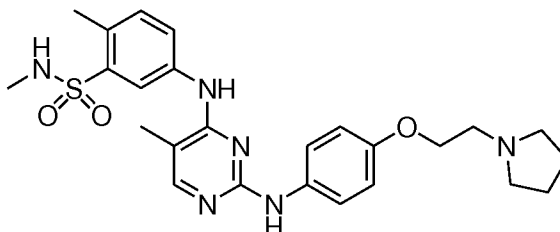


65

En suspensjon under omrøring av mellomprodukt **64** (0,43 g, 1,58 mmol) i DCM (5 ml) ble behandlet med 2,0 M metylaminoppløsning i THF (2,4 ml, 4,8 mmol). Etter 16 timer ble reaksjonsløsemidler fjernet, den resulterende rest ble fortynnet med EtOAc (150 ml), og det ble vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet til hvite faststoffer (0,37 g, 89 %).

Eksempel 199

2,N-dimetyl-5-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid (forbindelse **CXXXVI**)

**CXXXVI**

En blanding av mellomprodukt **65** (0,14 g, 0,52 mmol), mellomprodukt **38** (0,14 g, 0,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,040 g, 0,043 mmol), Xantphos (0,050 g, 0,087 mmol) og cesiumkarbonat (0,43 g, 1,3 mmol) ble oppslemmet i dioksan (10 ml), lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter.

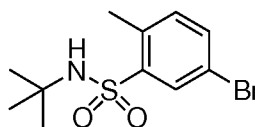
Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og nedsentrifugert. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,052 g, 24 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,66-1,70 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H), 2,43 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 2,5 (br s, 4 H), 2,78, (t, J = 5,7 Hz), 4,00 (t, J = 5,9 Hz), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,42 (q, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,07-8,09 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 497 (M + H)⁺.

Eksempel 200

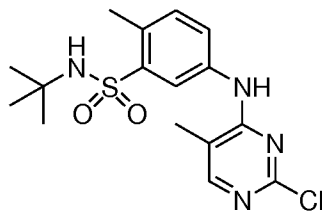
5-brom-N-tert.-butyl-2-metylbenzensulfonamid (mellomprodukt **66**)

**66**

En suspensjon under omrøring av mellomprodukt **64** (1,22 g, 4,5 mmol) i DCM (25 ml) ble behandlet med tert.-butylamin (1,4 ml, 13,6 mmol). Etter 16 timer ble reaksjonsløsemidler fjernet, og de resulterende faste stoffer ble triturerert med vann. Faste stoffer ble tørket under vakuum over natten (1,3 g, 94 %).

Eksempel 201

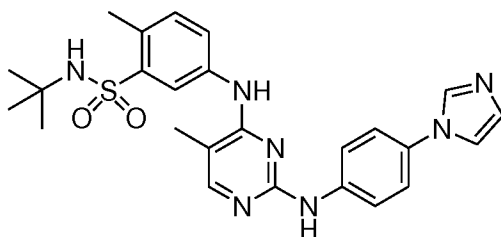
N-tert.-butyl-5-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)-2-metylbenzensulfonamid
 (mellomprodukt **67**)

**67**

En blanding av mellomprodukt **66** (0,90 g, 2,96 mmol), 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,33 g, 2,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,21 g, 0,23 mmol), Xantphos (0,264 g, 0,46 mmol) og cesiumkarbonat (2,2 g, 6,8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (15 ml), lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og nedsentrifugert. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset på silikagelkolonne, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,12 g, 14 %).

Eksempel 202

N-tert.-butyl-5-[2-(4-imidazol-1-ylfenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino]-2-metylbenzensulfonamid (forbindelse **CXXXVII**)

**CXXXVII**

En blanding av mellomprodukt **67** (0,113 g, 0,31 mmol), 4-imidazol-1-ylfenylamin (0,059 g, 0,37 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,028 g, 0,03 mmol), Xantphos (0,036 g, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (0,3 g, 0,92 mmol) ble oppslemmet i dioksan (6 ml), lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,052 g, 24 %).

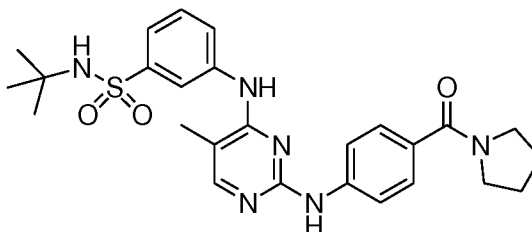
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 (s,

1 H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,98-8,00 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 492 (M + H)⁺.

5 Eksempel 203

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse CXXXVIII)



CXXXVIII

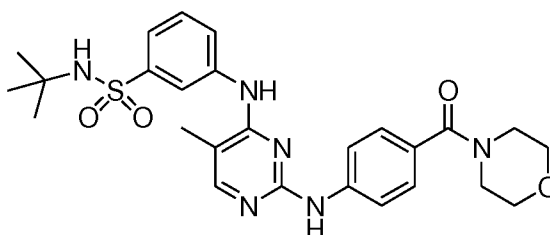
En blanding av mellomprodukt **33** (0,11 g, 0,32 mmol), (4-aminofenyl)-pyrrolidin-1-ylmetanon (0,072 g, 0,38 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,029 g, 0,032 mmol), Xantphos (0,037 g, 0,063 mmol) og cesiumkarbonat (0,3 g, 0,95 mmol) ble oppslemmet i dioksan (6 ml), lukket inne i et mikrobølgeresaksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,040 g, 25 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9 H), 1,8 (br s, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 4 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,52-7,54 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,08-8,10 (m, 2 H), 8,60 (br s, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 509 (M + H)⁺.

25 Eksempel 204

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(morfolin-4-karbonyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse CXXXIX)



CXXXIX

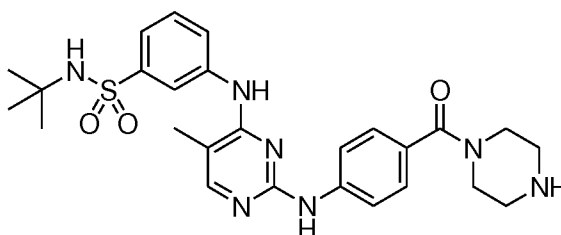
En blanding av mellomprodukt **33** (0,13 g, 0,37 mmol), (4-aminofenyl)-morfolin-4-ylmetanon (0,092 g, 0,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,034 g, 0,037 mmol), Xantphos (0,043 g, 0,075 mmol) og cesiumkarbonat (0,37 g, 1,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (6 ml), lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,065 g, 33 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9 H), 2,14 (s, 3 H), 3,49 (br s, 4 H), 3,59 (br s, 4 H), 5,75 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,52-7,54 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,06-8,08 (m, 2 H), 8,65 (br s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 525 (M + H)⁺.

Eksempel 205

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperazin-1-karbonyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid (forbindelse **CXL**)



CXL

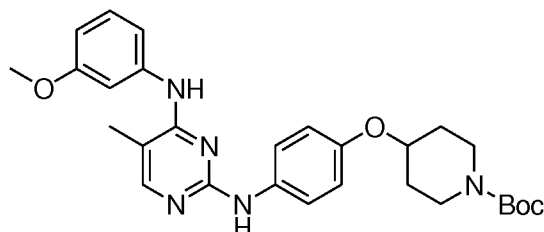
En blanding av mellomprodukt **33** (0,12 g, 0,33 mmol), 4-(4-amino-benzoyl)-piperazin-1-karboksylsyre-tert.-butylester (0,12 g, 0,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,030 g, 0,037 mmol), Xantphos (0,038 g, 0,075 mmol) og cesiumkarbonat (0,33 g, 1,1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (6 ml), lukket inne i et mikrobølgereksjonsrør og bestrålt med mikrobølger ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble dekantert, og den organiske fasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved hjelp av silikagelkromatografi (25 %-100 % EtOAc i heksaner). Produktet ble så behandlet med 20 ml 20 % TFA-løsning i DCM. Løsemidler ble så fjernet ved hjelp av rotasjonsfordamping. Resulterende materiale ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,045 g, 26 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9 H), 2,14 (s, 3 H), 2,82 (br s, 4 H), 3,48 (br s, 4 H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,51-7,53 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,06-8,08 (m, 2 H), 8,65 (br s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 524 (M + H)⁺.

Eksempel 206

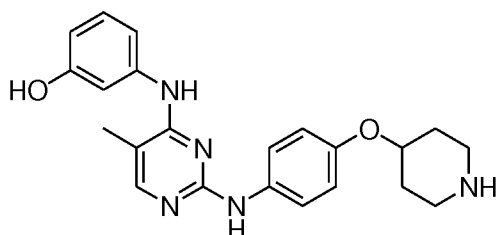
Tert.-butyl-4-(4-(4-(3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)fenoksy)piperidin-1-karboksylat (mellomprodukt **68**)

**68**

En blanding av 1-brom-3-metoksybenzen (69,5 μ l, 0,56 mmol), mellomprodukt 42 (205 mg, 0,51 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,03 mmol), Xantphos (33 mg, 0,06 mmol) og cesiumkarbonat (359 mg, 1,10 mmol) i dioksan (3 ml) ble bestrålt i mikrobølgeovn ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert, og filtratet ble skylt med DCM og MeOH. De kombinerte væsker ble konsentrert under vakuum og renset ved å anvende gradienthurtigkromatografi (0-100 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (215 mg, 83 %).

Eksempel 207

3-(2-(4-(piperidin-4-yloxy)fenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino)fenol (forbindelse **CXLI**)

**CXLI**

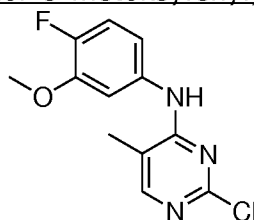
Til en blanding av mellomprodukt **68** (215 mg, 0,42 mmol) i DCM (4 ml) ble det tilsatt BBr_3 (120 μ l, 1,27 mmol), og det ble omrørt ved romtemperatur i 64 timer. Reaksjonen ble stanset med MeOH, og Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av preparativ HPLC, og fraksjonene ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen (116 mg, 56 %). TFA-saltet ble tatt opp i MeOH og sendt gjennom SPE-PL- HCO_3^- -MP-harpikskassetter, det ble konsentrert under vakuum, trituret med eter og filtrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (31 mg, 69 % gjenvinning).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,51-1,60 (m, 2 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 3,02-3,09 (m, 2 H), 4,28-4,36 (m, 1 H), 6,48 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,06-7,11 (m, 2 H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 9,27 (br s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 392 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 208

(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(4-fluor-3-metoksyfenyl)amin (mellomprodukt **69**)

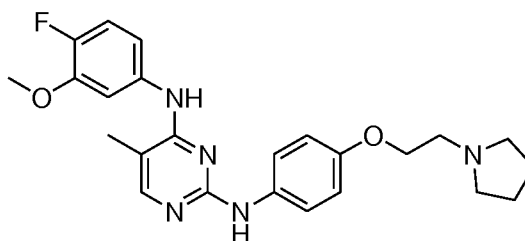


69

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (1,2 g, 8,1 mmol), 4-brom-1-fluor-2-metoksybenzen (1,8 g, 8,9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 g, 0,81 mmol), Xantphos (0,93 g, 1,6 mmol) og cesiumkarbonat (7,88 g, 24,2 mmol) ble oppslemmet i dioksan (60 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med DCM (30 ml). Blanding ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,3 g, 14 %) som et beige, fast stoff.

Eksempel 209

N^4 -(4-fluor-3-metoksyfenyl)-5-metyl- N^2 -[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXLII**)



CXLII

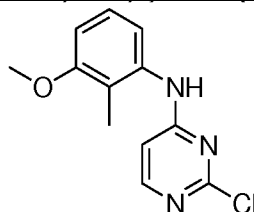
En blanding av mellomprodukt **69** (0,1 g, 0,37 mmol) og 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,16 g, 0,75 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp til 110 $^{\circ}\text{C}$ i 16 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,03 g, 17 %) som grønne faststoffer.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,88 (br s, 2 H), 2,0 (br s, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 3,08 (br s, 2 H), 3,55 (br s, 4 H), 3,7 (s, 3 H), 4,32 (br s, 2 H), 6,9 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,13 (br s, 1 H), 7,21-7,25 (m, 1 H), 7,32-7,34 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 9,78 (br s, 1 H), 10,48 (br s, 1 H), 10,92 (br s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 438 ($M + H$) $^+$.

Eksempel 210

(2-klorpyrimidin-4-yl)-(3-metoksy-2-metylphenyl)amin (mellomprodukt **70**)

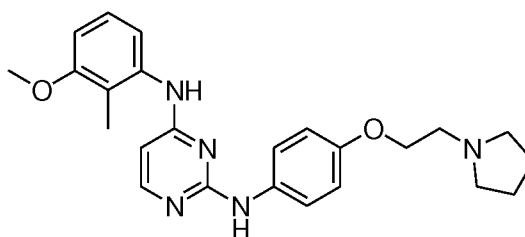


70

En blanding av 3-metoksy-2-metylphenylamin (0,68 g, 5 mmol) og 2,4-diklorpyrimidin (0,74 g, 5 mmol) ble oppslemmet i etylalkohol (10 ml), og det ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (50 ml), filtrert og konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,085 g, 7 %) som gule faststoffer.

Eksempel 211

N^4 -(3-metoksy-2-metylphenyl)- N^2 -[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CXLIII**)



CXLIII

En blanding av mellomprodukt **70** (0,08 g, 0,32 mmol) og 4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamin (0,13 g, 0,64 mmol) ble oppslemmet i eddiksyre (10 ml), og det ble varmet opp til 80 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen (0,03 g, 17 %) som grå faststoffer.

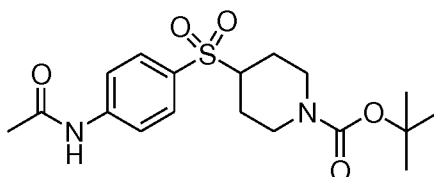
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,89 (br s, 2 H), 2,0 (br s, 4 H), 3,08 (br s, 2 H), 3,4 (br s, 4 H), 3,54 (br s, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,31 (br s, 2 H), 6,86 (br s, 2 H), 6,97

(d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz 1 H), 7,34 (br s, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 9,73 (br s, 1 H), 10,62 (br s, 2 H), 11,01 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 420 (M + H)⁺.

5 Eksempel 212

4-(4-acetylamino-benzensulfonyl)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt **71**)

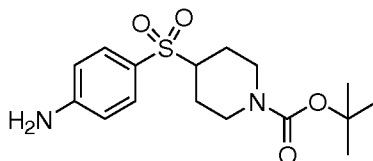


71

En blanding av 4-(4-brombensensulfonyl)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (4 g, 9,92 mmol), acetamid (0,88 g, 14,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,46 g, 0,49 mmol),
 15 Xantphos (0,56 g, 0,99 mmol) og cesiumkarbonat (9,7 g, 29,8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (60 ml), og det ble varmet opp ved reflux under argonatmosfære i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt over på is. Resulterende gule faststoffer ble samlet opp ved filtrering og tørket. Råproduktet ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et beige, fast stoff
 20 (3,12 g, 82 %).

Eksempel 213

4-(4-amino-benzensulfonyl)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (mellomprodukt **72**)

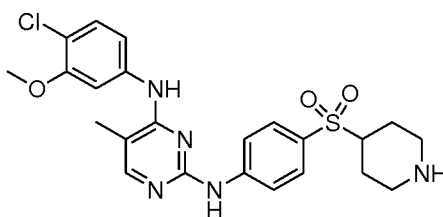


72

En suspensjon av mellomprodukt **71** (2,6 g, 6,7 mmol) ble fortynnet med
 30 60 ml Claisens alkali (88 g KOH oppløst i 63 ml H₂O og fortynnet opp til 250 ml med MeOH), og det ble varmet opp til 90 °C. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen fjernet fra oppvarming, avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (50 ml). Grå faststoffer ble samlet opp ved sugefiltrering, vasket med vann og tørket over natten (2,2 g, 97 %).

35 Eksempel 214

N⁴-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N²-[4-(piperidin-4-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **CXLIV**)



CXLIV

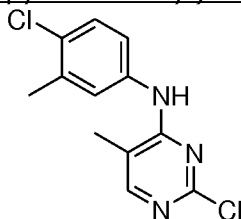
En blanding av mellomprodukt **31** (0,14 g, 0,51 mmol), mellomprodukt **72** (0,19 g, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,046 g, 0,051 mmol), Xantphos (0,59 g, 0,1 mmol) og cesiumkarbonat (0,5 g, 1,52 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølge-
behandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og
nedsentrifugert. Løsemidler ble så dekantert og inndampet. Den resulterende rest ble rensset
ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk den N-beskyttede forløper til
tittelforbindelsen. Disse faste stoffer ble behandlet med 20 % TFA i DCM-løsning, og det ble
umiddelbart inndampet. Resten ble løst i en minimal mengde EtOAc og tilsatt dråpevis til
stort overskudd av dietyleter. Det resulterende lysegule pulver ble samlet opp ved filtrering
og tørket (0,16 g, 55 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61-1,69 (m, 2 H), 1,98-2,01 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,86 (q, J = 12 Hz, 2 H), 3,35 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,64 (tt, J = 11,7 Hz, J = 3,8 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 7,34 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,39-7,41 (m, 2 H), 7,6 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,19-8,21 (m, 1 H), 8,6-8,63 (m, 1 H), 8,89 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 488 (M + H)⁺.

Eksempel 215

(4-klor-3-metylphenyl)-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)amin (mellomprodukt **73**)



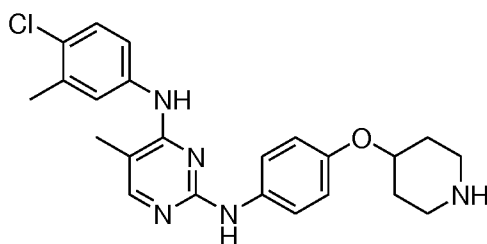
73

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,34 g, 2,34 mmol), 4-brom-1-klor-2-metylbenzen (0,58 g, 2,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,21 g, 0,23 mmol), Xantphos (0,47 g, 0,47 mmol) og cesiumkarbonat (2,3 g, 7 mmol) ble oppslemmet i dioksan (9 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og nedsentrifugert. Løsemidler ble så dekantert og inndampet. Den

resulterende rest ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gult, fast stoff (0,24 g, 38 %).

Eksempel 216

5 N⁴-(4-klor-3-metylphenyl)-5-metyl-N²-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **CXLV**)



CXLV

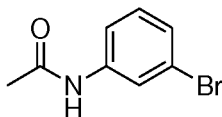
En blanding av mellomprodukt **73** (0,071 g, 0,27 mmol) og 4-(4-amino-fenoksy)piperidin-1-karboksylysyre-tert.-butylester (0,1 g, 0,35 mmol) ble fortynnet med HOAc (5 ml) og mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 15 minutter. Løsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble rensset på HPLC. Tittelforbindelsen ble isolert som hvitt, fast stoff (0,025 g, 22 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,76-1,83 (m, 2 H), 2,05-2,09 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,10 (br s, 2 H), 3,16 (br s, 2 H), 4,58-4,61 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,34-7,39 (m, 3 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,51 (br s, 1 H), 8,55 (br s, 1 H), 9,38 (br s, 1 H), 10,0 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 424 (M + H)⁺.

Eksempel 217

N-(3-bromfenyl)acetamid (mellomprodukt **74**)

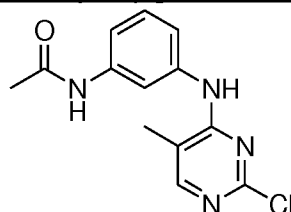


74

En løsning av 3-bromfenylamin (1,04 g, 6 mmol) ble behandlet med DIEA (2,3 ml, 13,3 mmol), og det ble avkjølt til 0 grader. Acetylchlorid (0,47 ml, 6,7 mmol) ble tilsatt dråpevis via sprøyte. Reaksjonsblandingen fikk vende tilbake til romtemperatur, og det ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble så helt over på vann og vasket én gang. Den organiske fasen ble inndampet til beige, fast stoff (1,25 g, 98 %).

Eksempel 218

N-[3-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)fenyl]acetamid (mellomprodukt **75**)

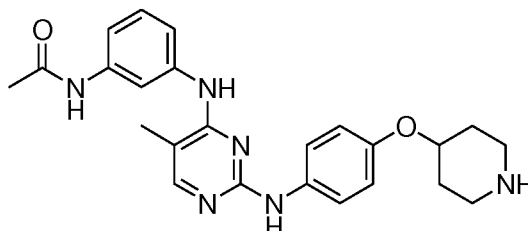


75

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,71 g, 4,9 mmol), mellomprodukt **74** (1,25 g, 5,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,45 g, 0,49 mmol), Xantphos (0,57 g, 0,98 mmol) og cesiumkarbonat (4,8 g, 14,7 mmol) ble oppslemmet i dioksan (40 ml), og det ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til romtemperatur, filtrert og løsemidler fordampet. Den resulterende rest ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,44, 32 %).

Eksempel 219

N-(3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-fenyl)acetamid (forbindelse **CXLVI**)



CXLVI

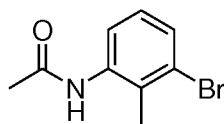
En blanding av mellomprodukt **75** (0,074 g, 0,27 mmol) og 4-(4-amino-fenoksy)piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,1 g, 0,35 mmol) ble fortynnet med HOAc (5 ml) og mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 15 minutter. Løsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble rensset på HPLC. Tittelforbindelsen ble isolert som hvitt, fast stoff (0,072 g, 62 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 2 H), 2,03-2,07 (m, 5 H), 2,15 (s, 3 H), 3,09 (br s, 2 H), 3,24 (br s, 2 H), 4,54-4,57 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,29-7,39 (m, 4 H), 7,77 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,55 (br s, 1 H), 8,60 (br s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 10,0 (br s, 1 H), 10,2 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 433 (M + H)⁺.

Eksempel 220

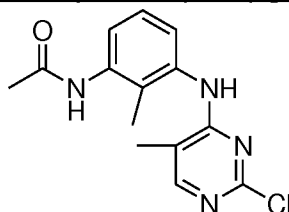
N-(3-brom-2-metylphenyl)acetamid (mellomprodukt **76**)

**76**

En løsning av 3-brom-2-metylphenylamin (4,1 g, 21,9 mmol) ble behandlet med DIEA (8,4 ml, 48 mmol), og det ble avkjølt til 0 grader. Acetylklorid (1,7 ml, 24,1 mmol) ble tilsatt dråpevis via sprøyte. Reaksjonsblandingen fikk vende tilbake til romtemperatur, og det ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble så helt over på vann, og det ble vasket én gang. Den organiske fasen ble inndampet til gråhvitt, fast stoff. Triturering med heksaner ga tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (4,4 g, 89 %).

Eksempel 221

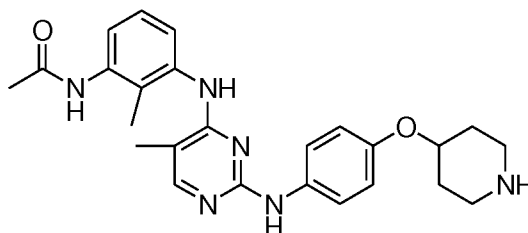
N-[3-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)-2-metylphenyl]acetamid (mellomprodukt **77**)

**77**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,86 g, 5,9 mmol), mellomprodukt **76** (1,6 g, 7,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,55 g, 0,59 mmol), Xantphos (0,69 g, 1,2 mmol) og cesiumkarbonat (5,8 g, 17,8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (40 ml), og det ble kokt under tilbakeløpskjøling i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til romtemperatur, det ble filtrert og løsemidler fordampet. Den resulterende rest ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,56 g, 32 %).

Eksempel 222

N-(2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloxy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-fenyl)-acetamid (forbindelse **CXLVII**)

**CXLVII**

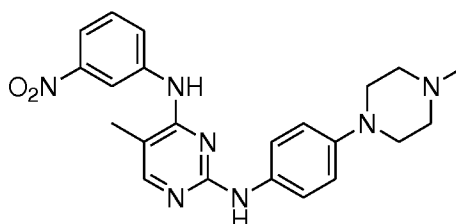
En blanding av mellomprodukt **77** (0,15 g, 0,5 mmol) og 4-(4-aminofenoksy)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,19 g, 0,65 mmol) ble fortynnet med HOAc (5 ml) og mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 15 minutter. Løsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble rensset på HPLC. Tittelforbindelsen ble isolert som hvitt, fast stoff (0,091 g, 41 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2 H), 2,02-2,08 (m, 8 H), 2,16 (s, 3 H), 3,09 (br s, 2 H), 3,24 (br s, 2 H), 4,50-4,52 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,09-7,15 (m, 3 H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,54 (br s, 1 H), 8,59 (br s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,84 (br s, 1 H), 10,34 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 447 (M + H)⁺.

Eksempel 223

5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-(3-nitrofenyl)pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **78**)

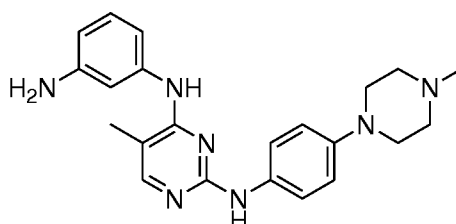


78

En blanding av 1-brom-3-nitro-benzen (0,77 g, 3,8 mmol), mellomprodukt **32** (0,95 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,29 g, 0,32 mmol), Xantphos (0,37 g, 0,64 mmol) og cesiumkarbonat (3,1 g, 9,6 mmol) ble oppslemmet i dioksan (40 ml), og det ble kokt under tilbakesløpskjøling i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til romtemperatur, filtrert og løsemidler fordampet. Den resulterende rest ble rensset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,53 g, 40 %).

Eksempel 224

N⁴-(3-aminofenyl)-5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (mellomprodukt **79**)

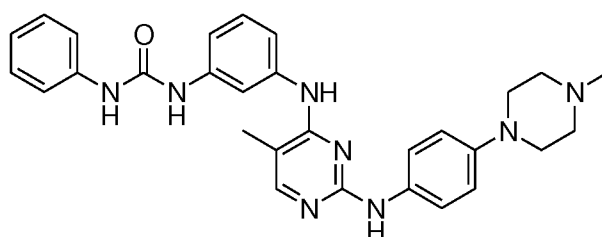


79

En oppslemming av mellomprodukt **78** (0,23 g, 0,54 mmol) i MeOH (25 ml) ble rensset med argon og behandlet med 10 vekt% Pd/C (0,18 g). Reaksjonsatmosfæren ble erstattet med hydrogen, og det ble omrørt i 4 timer. Hydrogenballong ble så fjernet, og argon ble blåst gjennom reaksjonsblandingen før filtrering gjennom kiselgur. Løsemidler ble så inndampet til lysebrunt, fast stoff (0,17 g, 83 %).

Eksempel 225

1-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-fenyl)-3-fenylurea (forbindelse **CXLVIII**)



CXLVIII

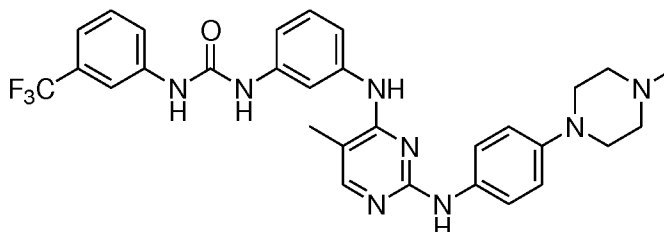
En suspensjon av mellomprodukt **79** (0,17 g, 0,45 mmol) i DCM (10 ml) ble behandlet med fenylisocyanat (0,058 ml, 0,54 mmol), og det ble omrørt i 1 time. Reaksjonsløsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest rensset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,075 g, 33 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,30-2,32 (m, 4 H), 2,92-2,94 (m, 4 H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,94-6,97 (m, 1 H), 7,19-7,28 (m, 5 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 509 (M + H)⁺.

Eksempel 226

1-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-fenyl)-3-(3-trifluormetylfenyl)urea (forbindelse **CXLIX**)

**CXLIX**

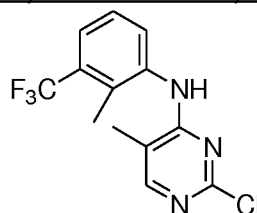
En suspensjon av mellomprodukt **79** (0,1 g, 0,26 mmol) i DCM (8 ml) ble behandlet med 1-isocyanato-3-trifluormetylbenzen (0,043 ml, 0,31 mmol), og det ble omrørt i 1 time. Reaksjonsløsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,039 g, 26 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,16 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 2,86 (br s, 2 H), 3,08 (br s, 2 H), 3,42 (br s, 2 H), 3,69 (br s, 2 H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,29-7,33 (m, 5 H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,71 (br s, 1 H), 10,1 (br s, 1 H).

MS (ES $^+$): m/z 577 (M + H) $^+$.

Eksempel 227

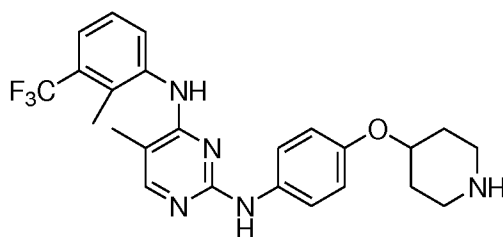
(2-klor-5-metylpyrimidin-4-yl)-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)amin (mellomprodukt **80**)

**80**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,18 g, 5,9 mmol), 1-brom-2-metyl-3-trifluormetylbenzen (0,33 g, 1,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,12 g, 0,13 mmol), Xantphos (0,15 g, 0,25 mmol) og cesiumkarbonat (1,23 g, 3,8 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 18 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så ned-sentrifugert og dekantert. Løsemidler ble så fordampet, og den resulterende rest ble renset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,095 g, 25 %).

Eksempel 228

5-metyl-N⁴-(2-metyl-3-trifluormetylphenyl)-N²-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CL**)



CL

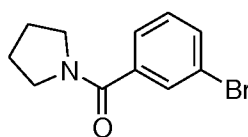
En blanding av mellomprodukt **80** (0,058 g, 0,2 mmol) og 4-(4-amino-fenoksy)piperidin-1-karboksyisyre-tert.-butylester (0,073 g, 0,25 mmol) ble fortynnet med HOAc (5 ml) og mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 15 minutter. Løsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble rensert på HPLC. Tittelforbindelsen ble isolert som hvitt, fast stoff (0,025 g, 30 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2 H), 2,00-2,04 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,08 (br s, 2 H), 3,22 (br s, 2 H), 4,50-4,52 (m, 1 H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,54 (t, J = 7,8, 1 H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,54 (br s, 1 H), 8,61 (br s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 10,34 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 458 (M + H)⁺.

Eksempel 229

(3-bromfenyl)pyrrolidin-1-ylmetanon (mellomprodukt **81**)

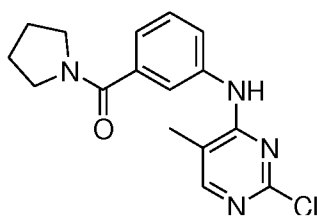


81

En løsning av 3-brombenzoylklorid (2,7 g, 12 mmol) i DCM (40 ml) ble avkjølt til 0 grader og behandlet med pyrrolidin (3 ml, 36,8 mmol). Reaksjonsblandingen fikk komme til romtemperatur og ble omrørt i 4 timer. Blandingen ble så helt over på vann og vasket én gang. Den organiske fasen ble så vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til en ravgul olje (3,1 g, 100 %).

Eksempel 230

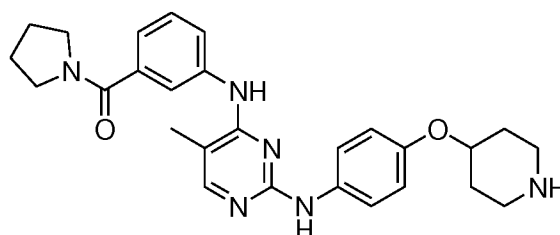
[3-(2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamino)fenyl]pyrrolidin-1-ylmetanon (mellomprodukt **82**)

**82**

En blanding av 2-klor-5-metylpyrimidin-4-ylamin (0,22 g, 1,5 mmol), mellomprodukt **81** (0,46 g, 1,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,14 g, 0,15 mmol), Xantphos (0,17 g, 0,3 mmol) og cesiumkarbonat (1,5 g, 4,5 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 18 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så nedsentrifugert og dekantert. Løsemidler ble så fordampet, og den resulterende rest ble renset ved hjelp av hurtigkromatografi på silikagel, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,25 g, 53 %).

Eksempel 231

(3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-fenyl)pyrrolidin-1-ylmetanon (forbindelse **CLI**)

**CLI**

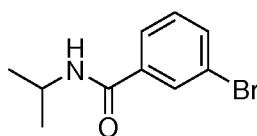
En blanding av mellomprodukt **82** (0,1 g, 0,32 mmol) og 4-(4-aminofenoksy)-piperidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (0,12 g, 0,41 mmol) ble fortynnet med HOAc (6 ml) og mikrobølgebehandlet ved 150 °C i 15 minutter. Løsemidler ble så fjernet, og den resulterende rest ble renset på HPLC. Tittelforbindelsen ble isolert som hvitt, fast stoff (0,005 g, 3 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 4 H), 1,83-1,88 (m, 2 H), 2,05-2,09 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,25 (br s, 2 H), 3,34 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,45-4,59 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,8, 1 H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 9,64 (br s, 1 H), 10,21 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 473 (M + H)⁺.

Eksempel 232

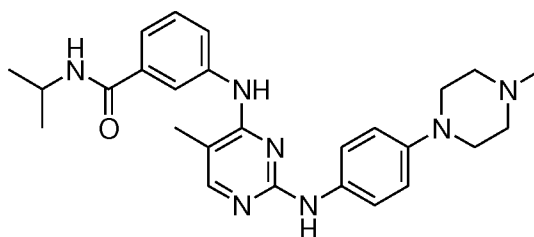
3-brom-N-isopropylbenzamid (mellomprodukt **83**)

**83**

En løsning av 3-brombenzoylchlorid (0,83 g, 3,8 mmol) i DCM (40 ml) ble avkjølt til 0 grader og behandlet med isopropylamin (0,96 ml, 11,32 mmol). Reaksjonsblandingen fikk komme til romtemperatur og ble omrørt i 24 timer. Blandingen ble så helt over på vann og vasket én gang. Den organiske fasen ble så vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til hvitt, fast stoff (0,6 g, 66 %).

Eksempel 233

N-isopropyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-benzamid (forbindelse **CLII**)

**CLII**

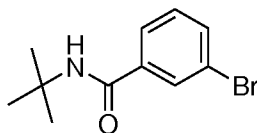
En blanding av mellomprodukt **32** (0,1 g, 0,34 mmol), mellomprodukt **83** (0,13 g, 0,54 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,034 mmol), Xantphos (0,039 g, 0,067 mmol) og cesiumkarbonat (0,33 g, 1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så nedsentrifugert og dekantert. Løsemidler ble så inndampet, og den resulterende rest ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,011 g, 7 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 2,16 (s, 4 H), 2,87 (s, 4 H), 3,10 (br s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,30-7,32 (m, 2 H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,69-7,70 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 9,70 (br s, 1 H), 9,94 (br s, 1 H), 10,2 (br s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 460 (M + H)⁺.

Eksempel 234

3-brom-N-tert.-butylbenzamid (mellomprodukt **84**)

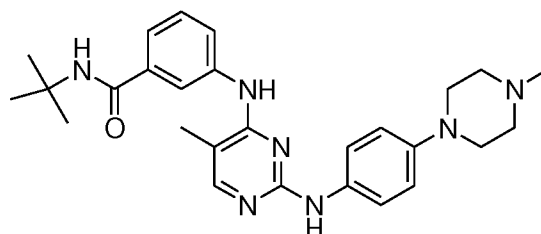


84

En løsning av 3-brombenzoylchlorid (0,83 g, 3,8 mmol) i DCM (10 ml) ble
 5 avkjølt til 0 grader og behandlet med tert.-butylamin (1,2 ml, 11,3 mmol). Reaksjons-
 blandingen fikk komme til romtemperatur og ble omrørt i 4 timer. Blandingen ble så helt
 over på vann og vasket én gang. Den organiske fasen ble så vasket med saltløsning, tørket
 over natriumsulfat, filtrert og inndampet til en ravgul olje (0,9 g, 94 %).

Eksempel 235

N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-
benzamid (forbindelse **CLIII**)



CLIII

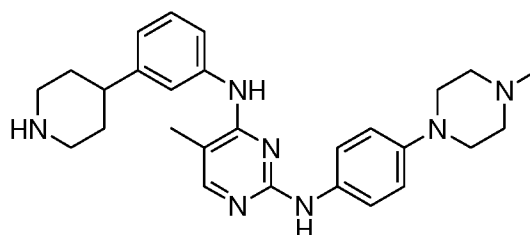
En blanding av mellomprodukt **32** (0,1 g, 0,34 mmol), mellomprodukt **84**
 (0,1 g, 0,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,034 mmol), Xantphos (0,039 g, 0,067 mmol) og
 20 cesiumkarbonat (0,33 g, 1 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølgebehandlet
 ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så nedsentrifugert og dekantert. Løse-
 midler ble så fordampet, og den resulterende rest ble rensset ved hjelp av HPLC, hvorved
 man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,055 g, 35 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,36 (s, 9 H), 2,09 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H),
 25 2,43 (t, J = 2,8 Hz, 4 H), 3,00 (t, J = 2,8 Hz, 4 H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,35 (t, J =
 7,9 Hz, 1 H), 7,44-7,48 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,88-7,92 (m, 2 H), 8,36 (s,
 1 H), 8,74 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 474 (M + H)⁺.

Eksempel 236

5-metyl-N²-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenyl]-N⁴-(3-piperidin-4-ylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin
(forbindelse **CLIV**)

**CLIV**

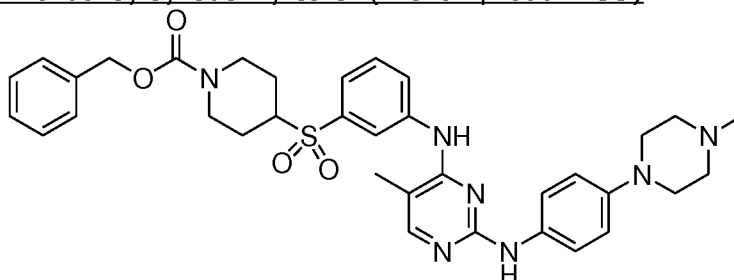
En blanding av mellomprodukt **32** (0,08 g, 0,27 mmol), 4-(3-bromfenyl)-piperidin (0,084 g, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,025 g, 0,027 mmol), Xantphos (0,031 g, 0,054 mmol) og cesiumkarbonat (0,26 g, 0,81 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) og mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så nedsentrifugert og dekantert. Løsemidler ble så fordampet, og den resulterende rest ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (0,007 g, 6 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,79 (m, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,43 (t, J = 2,8 Hz, 4 H), 3,00 (t, J = 2,8 Hz, 4 H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,47-7,53 (m, 3 H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 458 (M + H)⁺.

Eksempel 237

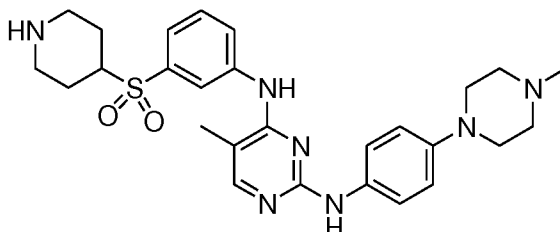
4-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]fenylamino}pyrimidin-4-ylamino}benzenesulfonyl)piperidin-1-karboksyisyrebenzylester (mellomprodukt **85**)

**85**

En blanding av mellomprodukt **32** (0,17 g, 0,58 mmol), 4-(3-brombenzenesulfonyl)piperidin-1-karboksyisyrebenzylester (0,28 g, 0,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,053 g, 0,058 mmol), Xantphos (0,067 g, 0,12 mmol) og cesiumkarbonat (0,57 g, 1,74 mmol) ble oppslemmet i dioksan (8 ml) mikrobølgebehandlet ved 160 °C i 15 minutter. Reaksjonsbeholderen ble så nedsentrifugert og dekantert over på is. Gule faststoffer ble samlet opp, tørket og brukt uten videre rensing (0,4 g, 100 %).

Eksempel 238

5-metyl-N²-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N⁴-[3-(piperidin-4-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CLV**)

**CLV**

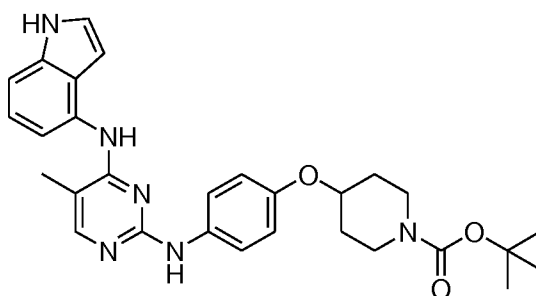
En oppløsning under omrøring av mellomprodukt **85** (0,17 g, 0,26 mmol) i DCM (15 ml) ble behandlet med 1 M BBr₃ i DCM (2 ml, 2 mmol). Etter 4 timer ble reaksjonen stanset ved sakte tilsetning av MeOH (4 ml), etterfulgt av fjerning av løsemidler. Resten ble renset ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk tittelforbindelsen som mørkerødt pulver (0,008 g, 6 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31-1,40 (m, 2 H), 1,75 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,44 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 2,95 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 3,24 (tt, J = 11,7 Hz, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,44 (m, 3 H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,90-7,91 (m, 2 H), 8,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

MS (ES⁺): m/z 522 (M + H)⁺.

Eksempel 239

Tert.-butyl-4-(4-(4-(1H-indol-4-ylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)fenoksy)piperidin-1-karboksylat (mellomprodukt **86**)

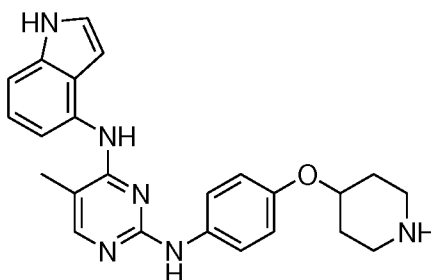
**86**

En blanding av 4-brom-1H-indol (41 µl, 0,33 mmol), mellomprodukt **42** (131 mg, 0,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,03 mmol), Xantphos (60 mg, 0,10 mmol) og cesiumkarbonat (428 mg, 1,31 mmol) i dioksan (3 ml) ble bestrålt i mikrobølgeovn ved 160 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert under skylling

med DCM. Filtratet ble konsentrert og rensset ved hjelp av gradienthurtigkromatografi (0-15 % MeOH i DCM), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (30 mg, 17 %).

5 Eksempel 240

N⁴-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N²-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CLVI**)



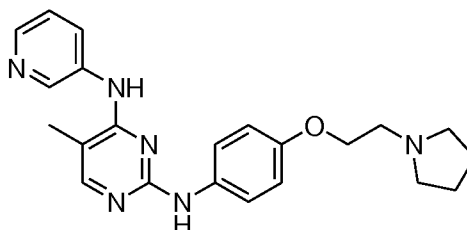
CLVI

En blanding av mellomprodukt **86** (27 mg, 0,05 mmol) i 30 % TFA/DCM (1 ml) ble omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og rensset ved hjelp av preparativ HPLC. De resulterende fraksjoner ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk TFA-saltet av tittelforbindelsen som et gyllenbrunt, fast stoff (11 mg, 43 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,77 (m, 2 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,19-3,27 (m, 2 H), 4,44-4,53 (m, 1 H), 6,34-6,37 (m, 1 H), 6,64 (br d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,48 (br s, 1 H), 8,55 (br s, 1 H), 9,85 (br s, 1 H), 9,98 (br s, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

Eksempel 241

2-klor-N-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yloksy)fenylamino]pyrimidin-5-yl}-5-(3-trifluormetylbenzoylamino)benzamid (forbindelse **CLVII**)



CLVII

En blanding av 3-brompyridin (379 mg, 2,4 mmol), 4-amino-2-klor-5-metylpyrimidin (287 mg, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol), Xantphos (23 mg,

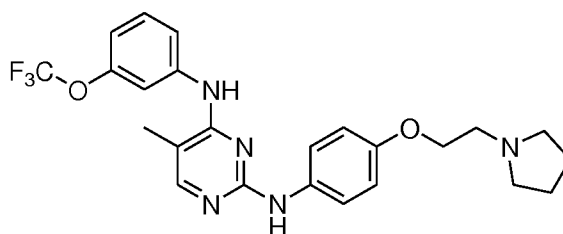
0,04 mmol) og cesiumkarbonat (975 mg, 3,0 mmol) i dioksan (15 ml) ble varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 1 time under argon. Løsemidlet ble fjernet, og resten ga etter rensing ved hjelp av HPLC et mellomprodukt, 2-klor-5-metyl-N-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin, som gult, fast stoff (252 mg, 57 %). For den andre Buckwald ble en blanding av 2-klor-5-metyl-N-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin (80 mg, 0,36 mmol), 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (74 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,2 mg, 0,003 mmol), Xantphos (4,2 mg, 0,007 mmol) og cesiumkarbonat (234 mg, 0,72 mmol) i dioksan (5 ml) varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 1 time under argon. Råreaksjonsblandingen ga etter rensing under anvendelse av HPLC tittelforbindelsen som lysebrunt, fast stoff (28 mg, 20 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,85-1,95 (m, 2 H), 2,0-2,09 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 3,09-3,18 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 4 H), 4,27 (dd, J = 5,2, 4,7 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,50 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1 H), 7,92-7,96 (m, 1 H), 8,08-8,15 (m, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,8, 1,4, 1 H), 8,84, 9,75, 9,85, 10,24 (4 br s, 1 H hver).

MS (ES⁺): m/z 329 (M + H)⁺.

Eksempel 242

N²-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N⁴-(3-(trifluormetoksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CLVIII**)



CLVIII

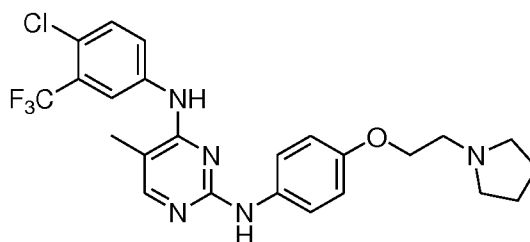
En blanding av 1-brom-3-(trifluormetoksy)benzen (241 mg, 1,0 mmol), 4-amino-2-klor-5-metylpyrimidin (143 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (650 mg, 2,0 mmol) i dioksan (15 ml) ble varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 10 timer under argon. Løsemidlet ble fjernet, og resten ga etter rensing ved hjelp av HPLC et mellomprodukt, 2-klor-5-metyl-N-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin, som brunt, fast stoff (260 mg, 85 %). En blanding av dette mellomproduktet (100 mg, 0,33 mmol) og 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (67 mg, 0,33 mmol) i iseddik (5 ml) ble varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 3 timer under argon. Råreaksjonsblandingen ga etter rensing under anvendelse av HPLC tittelforbindelsen som hvitt, fast stoff (11 mg, 7 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,51-2,55 (m, 2 H, overlåget med oppløsningsmiddeltopp), 2,75 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,25-3,34 (m, 2 H, overlåget med vanntopp), 3,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,4$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,76 (br s, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,90, 8,31, 8,41, 8,84 (4 s, 1 H hver).

MS (ES⁺): m/z 474 ($M + H$)⁺.

Eksempel 243

N^2 -(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)- N^4 -(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin (forbindelse **CLIX**)



CLIX

En blanding av 4-brom-1-klor-2-(trifluormetyl)benzen (259 mg, 1,0 mmol), 4-amino-2-klor-5-metylpyrimidin (143 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0,01 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmol) og cesiumkarbonat (650 mg, 2,0 mmol) i dioksan (15 ml) ble varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 10 timer under argon. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble rensed ved hjelp av HPLC, hvorved man fikk et mellomprodukt, 2-klor- N -(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-4-amin, som brunt, fast stoff (200 mg, 62 %). En blanding av dette mellomproduktet (161 mg, 0,5 mmol) og 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)benzenamin (103 mg, 0,5 mmol) i iseddik (5 ml) ble varmet opp under koking med tilbakeløpskjøling i 3 timer under argon. Råreaksjonsblandingen ga etter rensing under anvendelse av HPLC tittelforbindelsen som brunt, fast stoff (75 mg, 31 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,51-2,55 (m, 4 H, overlåget med oppløsningsmiddeltopp), 2,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 4,0 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 8,60, 8,88 (2 s, 1 H hver).

MS (ES⁺): m/z 492 ($M + H$)⁺.

Eksempel 244

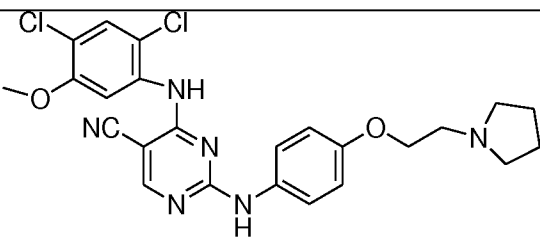
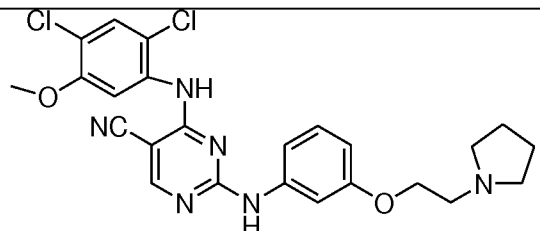
IC₅₀-verdibestemmelser for JAK2-kinase

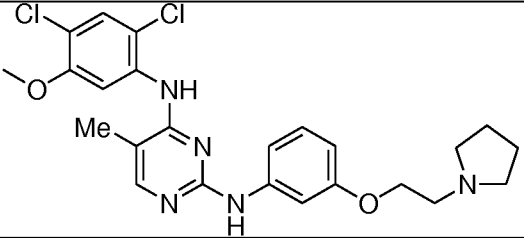
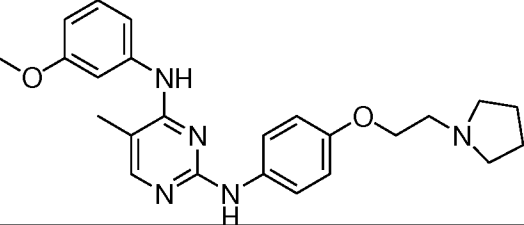
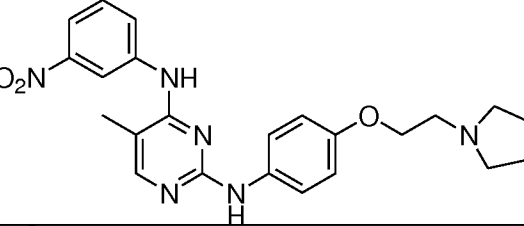
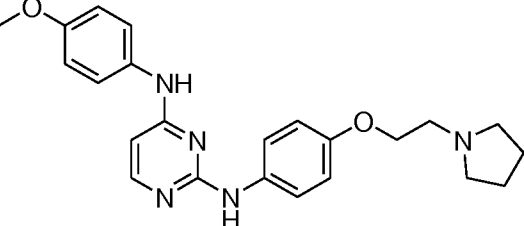
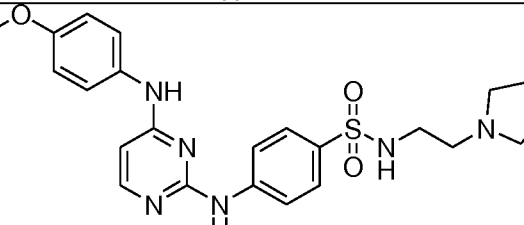
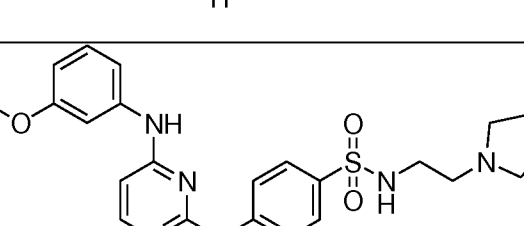
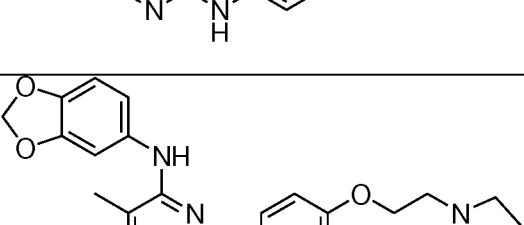
IC₅₀-verdiene for forbindelser ble bestemt ved å anvende en luminescensbasert kinaseanalyse med rekombinant JAK2 erholdt fra "Upstate Cell Signaling Solutions". I hvite, flatbunnede, 96-brønners plater (Nunc) ble det kjørt parallellanalyser ved romtemperatur ved et sluttvolum på 50 µl. Hver brønn inneholdt 40 µl buffer bestående av 40 mM Tris-buffer, pH 7,4, inneholdende 50 mM MgCl₂, 800 µM EGTA, 350 µM Triton X-100, 2 mM β-merkaptetoetanol, 100 µM peptidsubstrat (PDKtide; "Upstate Cell Signaling Solutions") og en passende mengde JAK2 (75-25 ng/brønn), slik at analysen var lineær over 60 minutter. Sluttkonsentrasjonene av TargeGen-forbindelser for IC₅₀-verdibestemmelser varierte fra 1000 til 0,01 µM ved å tilsette den passende mengde forbindelse i 2,5 µl DMSO; DMSO til stede i hver analyse var konstant ved 5 %. Reaksjonen ble startet opp ved tilsetningen av 10 µl ATP inntil en endelig analysekonsentrasjon på 3 µM. Etter at reaksjonen hadde forløpt i 60 minutter, ble 50 µl kinase-Glo-reagens (Promega) tilsatt for å avslutte reaksjonen. Denne oppløsningen fikk så fortsette i ytterligere 10 minutter for å maksimalisere luminescensreaksjonen.

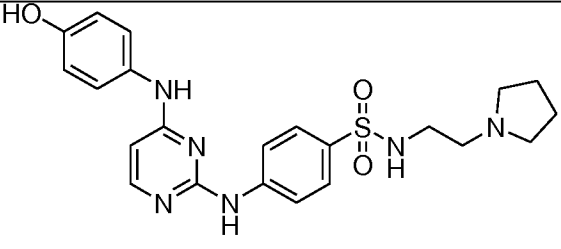
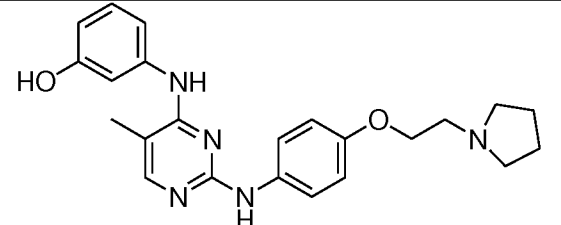
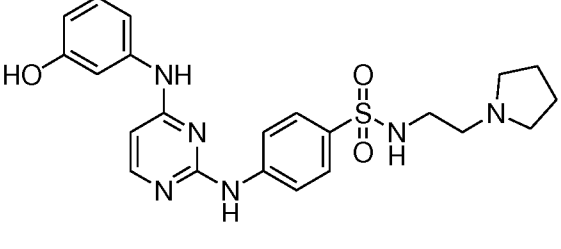
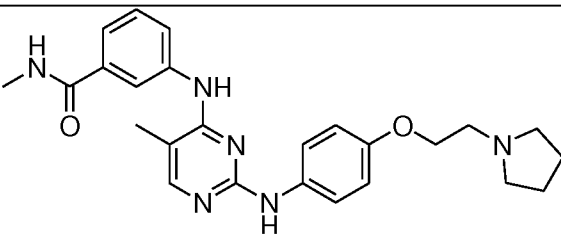
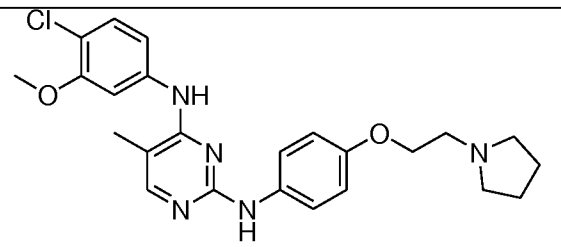
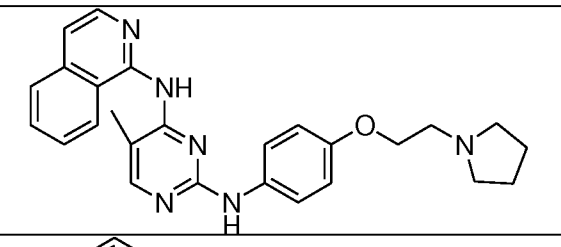
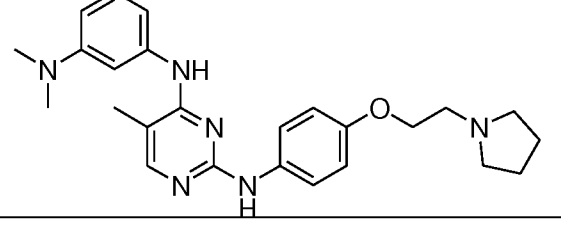
Verdier ble så målt ved å anvende et Ultra 384-instrument (Tecan) innstilt på luminositetsmålinger. To kontrollreaksjoner ble også kjørt: én reaksjon uten noen forbindelse og den andre inneholdt verken inhibitor eller peptidsubstrat. IC₅₀-verdier ble avledet fra forsøksdata ved å anvende de ikke-lineære kurvetilpasningskapasitetene til Prism (versjon 4; GraphPad-programvare). Resultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1

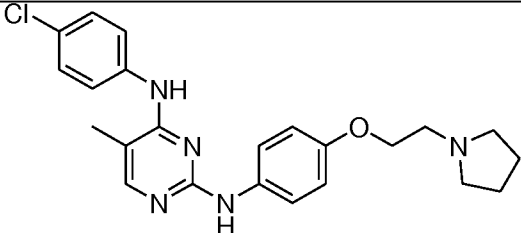
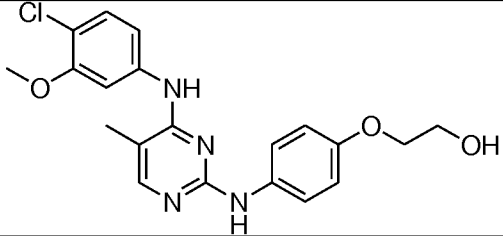
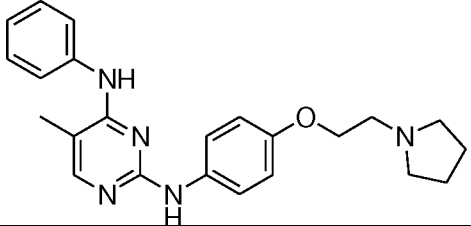
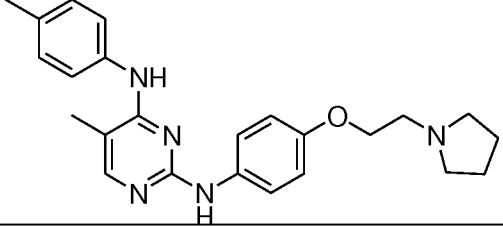
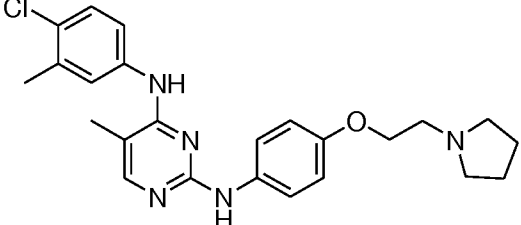
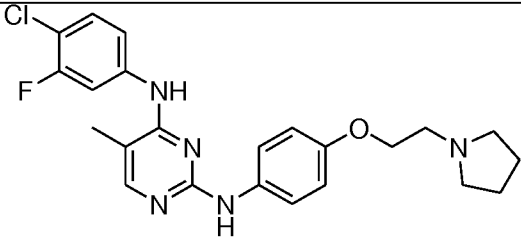
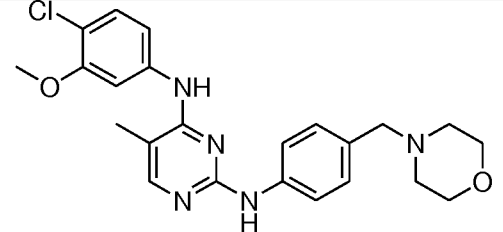
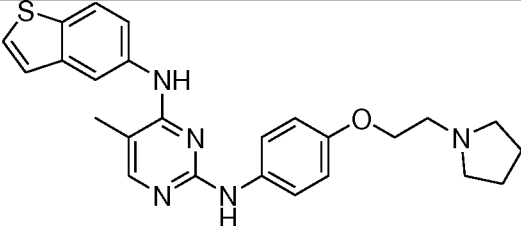
Forbindelser som beskrevet heri og deres IC-verdier for JAK2-kinase

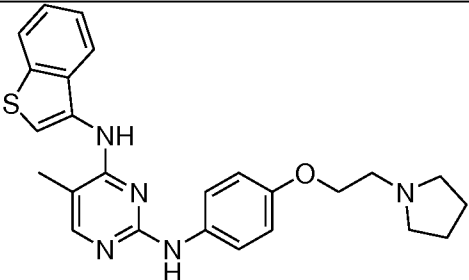
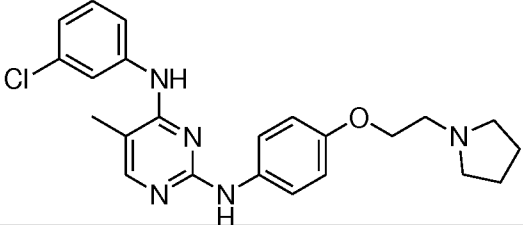
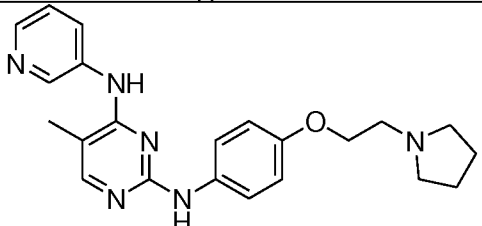
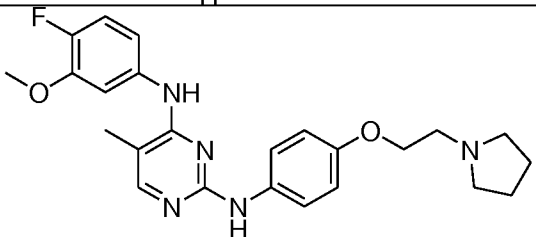
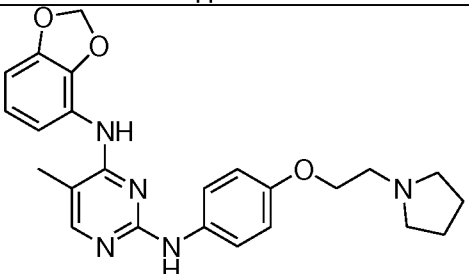
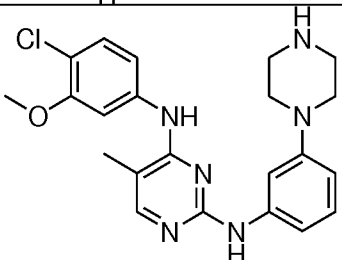
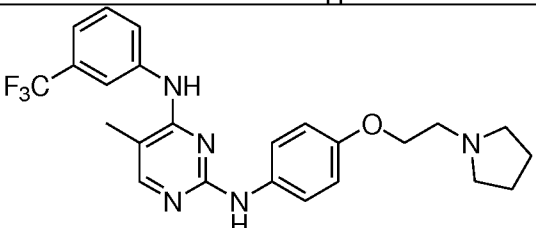
Strukturformel	Navn	JAK2 IC ₅₀
	4-(2,4-diklor-5-metoksy-fenylamino)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pyrimidin-5-karbonitril	6240
	4-(2,4-diklor-5-metoksy-fenylamino)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pyrimidin-5-karbonitril	10500

	N4-(2,4-diklor-5-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[3-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	2040
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(3-metoksyfenyl)-5- metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	52,8
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N4-(3-nitrofenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	61,1
	N4-(4-metoksyfenyl)-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamintrifluoracetat	4330
	4-[4-(4-metoksyfenyl-amino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamidtrifluoracetat	10700
	4-[4-(3-metoksyfenyl-amino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamidtrifluoracetat	638
	N4-benzo[1,3]dioksol-5-yl-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamintrifluoracetat	87,2

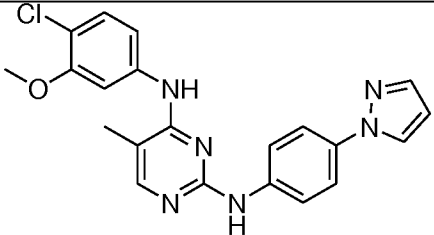
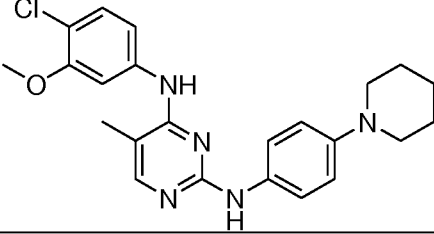
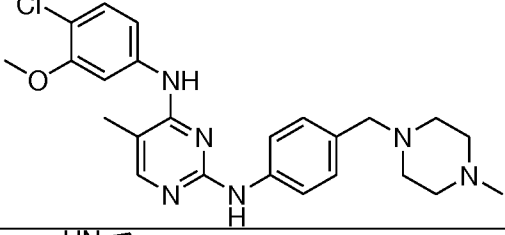
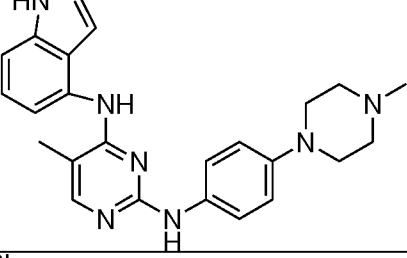
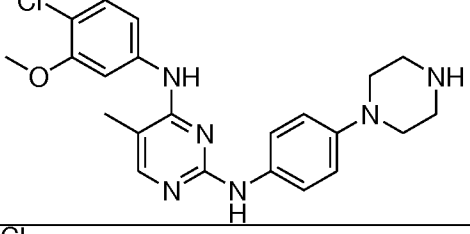
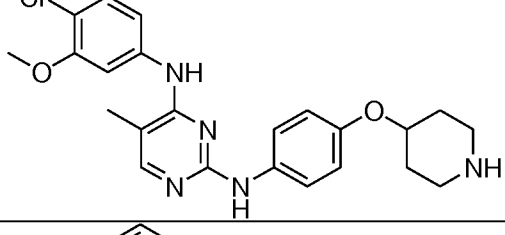
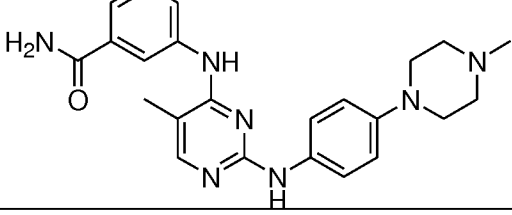
	4-[4-(4hydroksyfenyl-amino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamid	9740
	3-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-5-metylpirimidin-4-yl-amino)fenolhydroklorid	203
	4-[4-(3hydroksyfenyl-amino)pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)benzensulfonamidtrifluoracetat	3620
	N-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzamid	257
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	7,96
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(isokinolin-1-yl)-5-metylpirimidin-2,4-diamin	1050
	N4-(3-dimetylamino-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	19,7

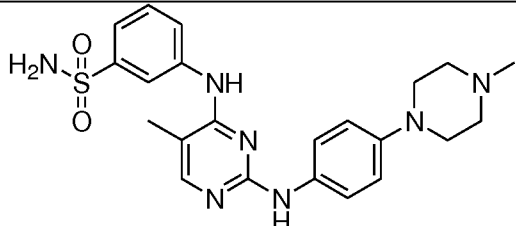
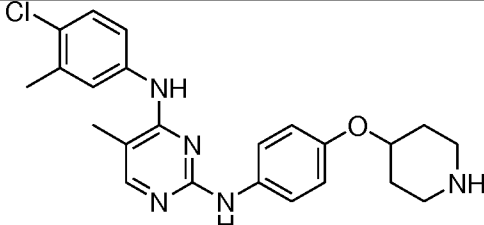
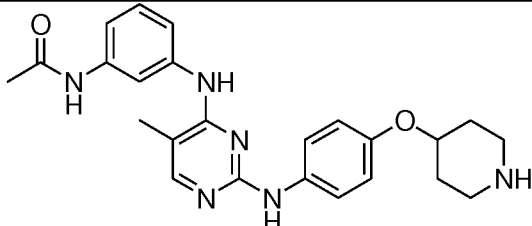
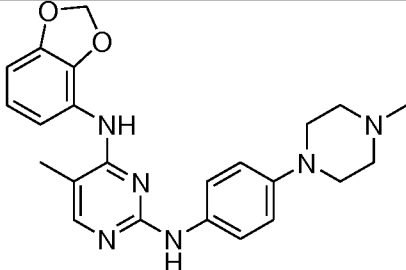
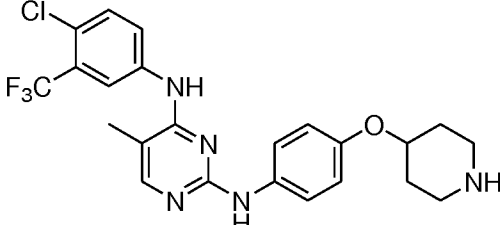
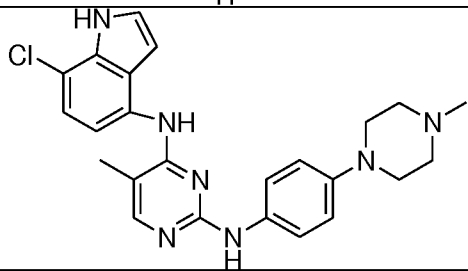
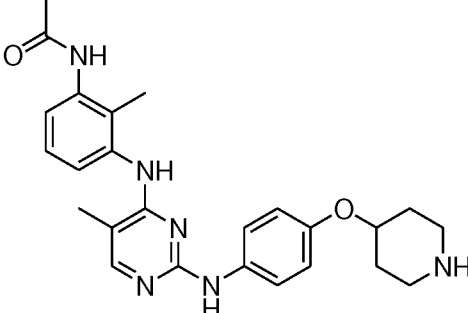
	4-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenylamino)-5-metylpirimidin-4-ylamino)-2-klorbenzonitrilhydroklorid	67,5
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N4-(naftalen-1-yl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	20
	N4-(3,4-diklor-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin	25,7
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(3-piperazin-1-ylmetyl-fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	15,8
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(1H-indol-4-yl)-5-metylpirimidin-2,4-diaminhydroklorid	19,2
	N-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-4-benzyl-pyrimidin-2-amin	702,00 0000
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-N-4,5-dimetylpirimidin-2,4-diamintrifluoracetat	4900

	N4-(4-klor-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-pyrimidin-2,4-diaminotrifluoracetat	18,2
	2-{4-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-yl-amino]fenoksy}etanol	9,14
	5-metyl-N4-fenyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	16,7
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N4-p-tolylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	35,7
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(4-klor-3-metylfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	12,4
	N4-(4-klor-3-fluor-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	40,1
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)pyrimidin-2,4-diaminotrifluoracetat	13,3
	N4-benzo[b]tiofen-5-yl-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	28,5

	N4-benzo[b]tiofen-3-yl-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	12,4
	N4-(3-klor-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin	20,8
	2-klor-N-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pyrimidin-5-yl}-5-(3-trifluormetylbenzoyl-amino)benzamid	304
	N4-(4-fluor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	14,8
	N4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-5-metyl-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	16,9
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(3-piperazin-1-ylfenyl)-pyrimidin-2,4-diamin	9,52
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diamin	17,6

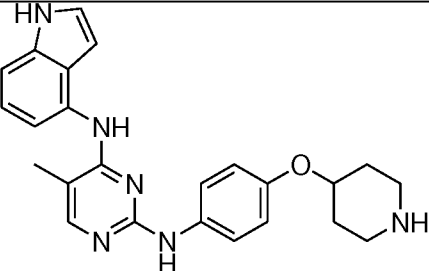
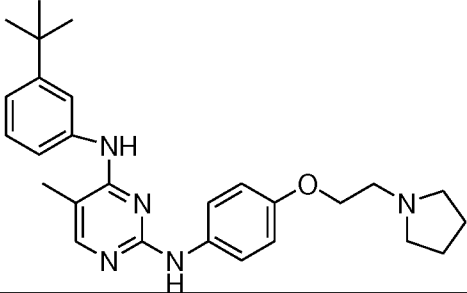
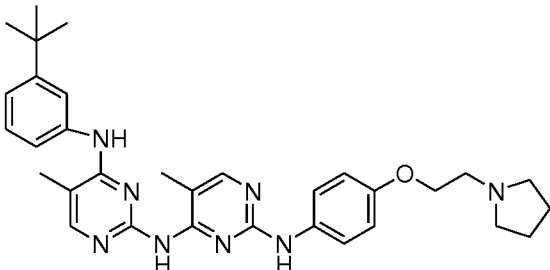
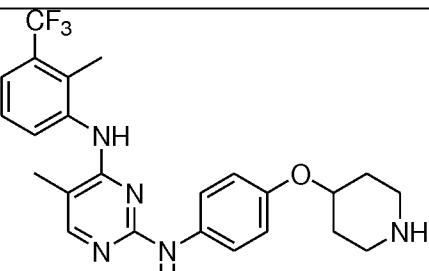
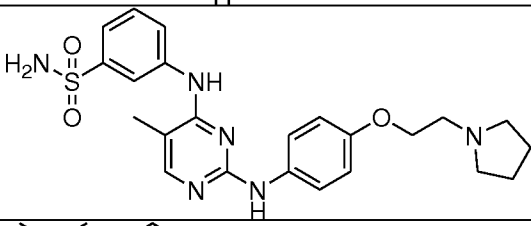
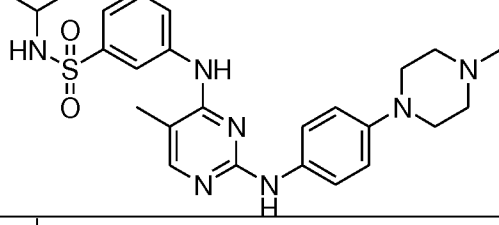
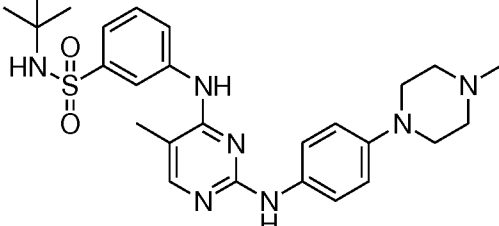
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(4-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpirimidin-2,4-diaminhydroklorid	39,8
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-pyrazol-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin	18,9
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N4-(3-(trifluormetoksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	20,7
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl)-5-metylpirimidin-2,4-diamin	23,4
	N4-(3-metoksy-2-metylfenyl)-N2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin	371
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(piperidin-4-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	13
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	5,5
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-morfolin-4-ylfenyl)-pyrimidin-2,4-diamin	130

	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-pyrazol-1-ylfenyl)-pyrimidin-2,4-diaminotrifluoracetat	35,3
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-piperidin-1-ylfenyl)-pyrimidin-2,4-diamin	35,3
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	12
	N4-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	9,53
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-piperazin-1-ylfenyl)-pyrimidin-2,4-diamin	6,15
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	4,14
	3-{5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzamid	23

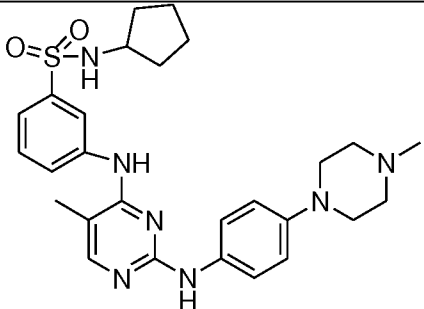
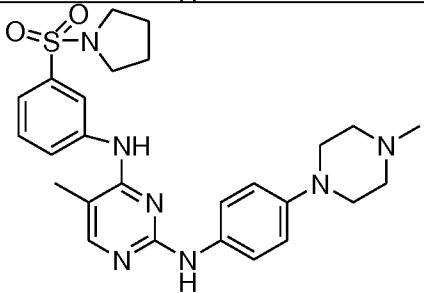
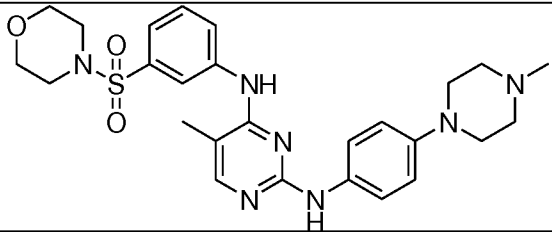
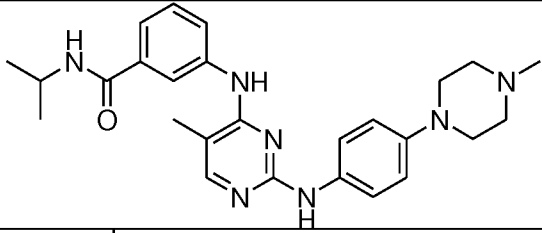
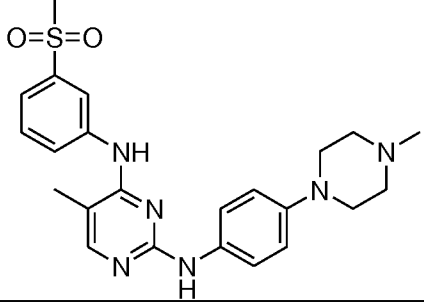
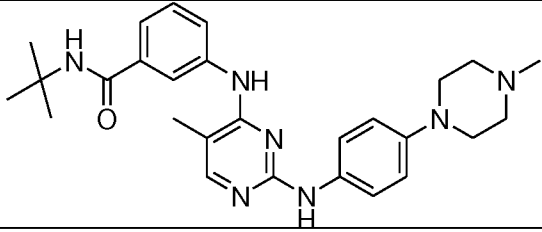
	3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	13,6
	N4-(4-klor-3-metyl-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	8,41
	N-(3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}fenyl)acetamid	137
	N4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	14,2
	N4-(4-klor-3-trifluormetyl-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	11,4
	N4-(7-klor-1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	5,36
	N-(2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}fenyl)acetamid	146

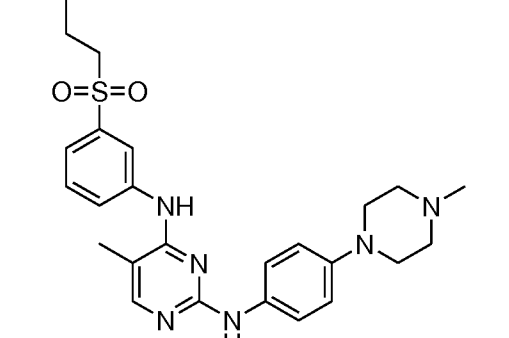
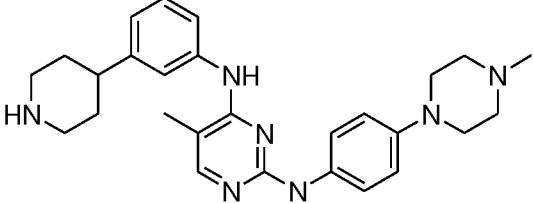
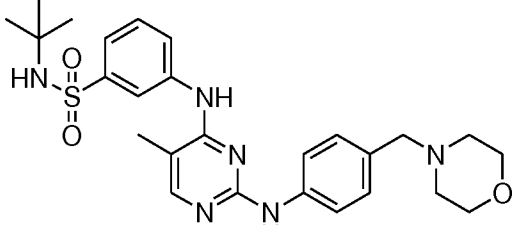
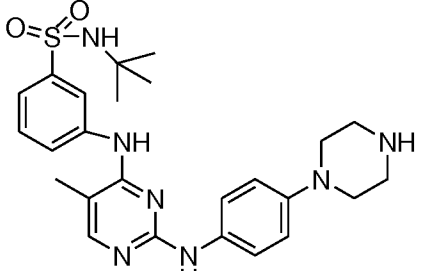
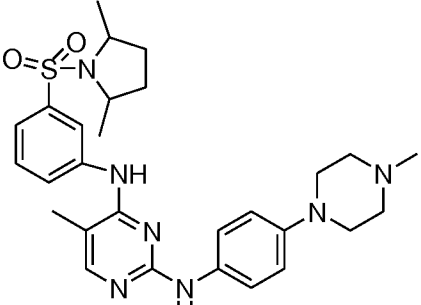
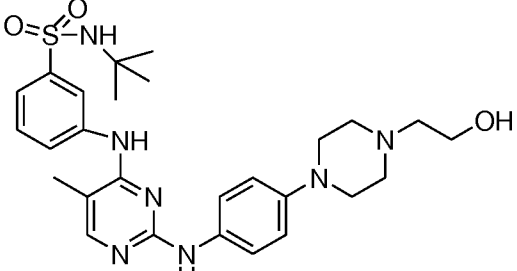
	5-metyl-N4-(2,3-dimetylphenyl)-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)-pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	4,38
	5-metyl-N4-(3,5-dimetylphenyl)-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)-pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	37,2
	1-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}fenyl)-3-fenyl-urea	63,6
	N4-(4-klor-3,5-dimetylphenyl)-5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	38
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	4,7
	N-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	16,1
	N,N-dimetyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzen-sulfonamid	9,5

	5-metyl-N4-(7-metyl-1H-indol-4-yl)-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	3,84
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)-pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	2,73
	N4-(3,5-dimetoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)-pyrimidin-2,4-diamintrifluoracetat	137
	1-(3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}fenyl)-3-(3-trifluormetylfenyl)urea	126
	2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzosyreetyl-ester	27,8
	2-metyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzamid	26,2

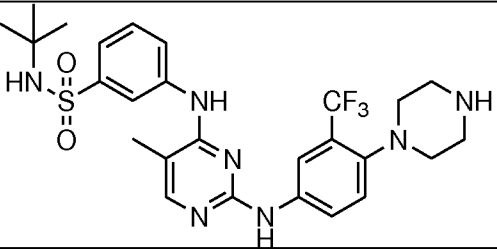
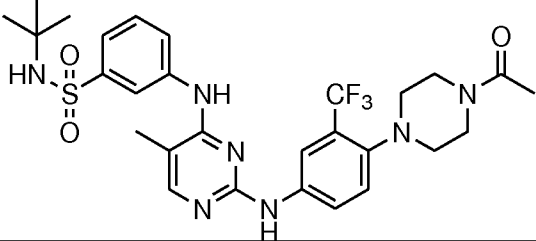
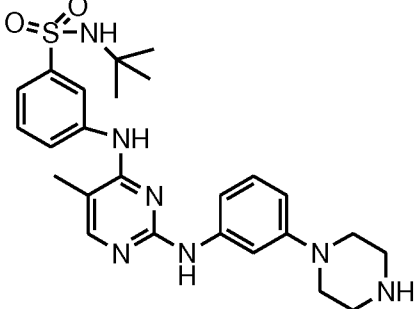
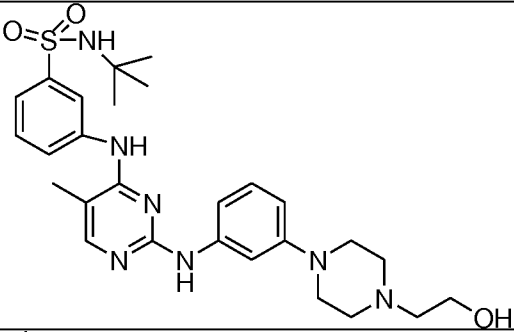
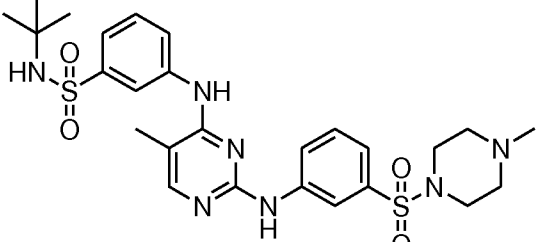
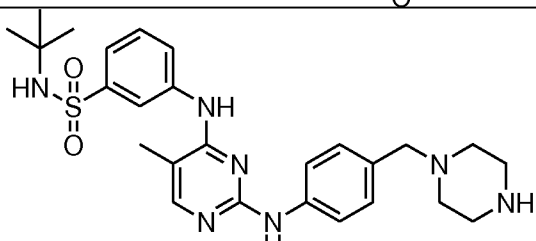
	N4-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamintrifluor-eddiksyresalt	4,27
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	6,71
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(4-(3-tert.-butylfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-yl)-5-metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	153
	5-metyl-N4-(2-metyl-3-trifluormetylfenyl)-N2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	52,9
	3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	72,2
	N-isopropyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}benzen-sulfonamid	11,8
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]-pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	6,06

	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-[3-(piperidin-1-sulfony)fenyl]pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	24,8
	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-[3-(2-metyl-piperidin-1-sulfony)fenyl]-pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	33,5
	N4-(3-metansulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	160
	N-sykloheksyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	39,4
	N,N-dietyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	60,3
	N4-(3-(trifluormetyl)-2-metyl-fenyl)-5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	87,1
	(3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}fenyl)pyrrolidin-1-ylmetanon	113

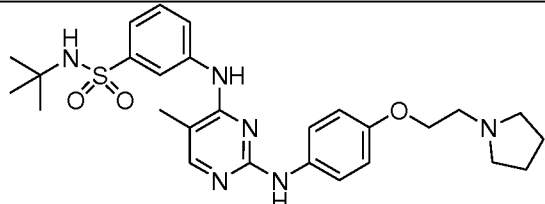
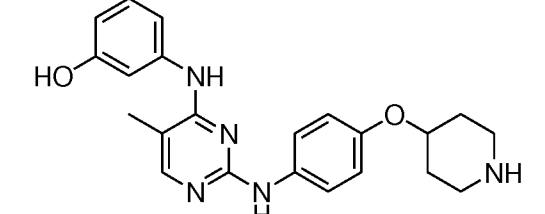
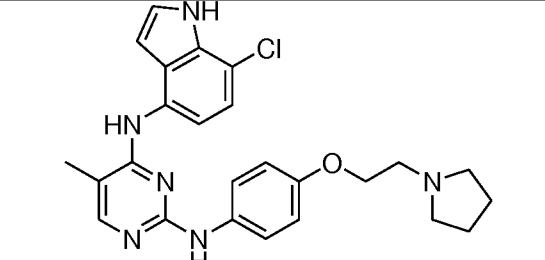
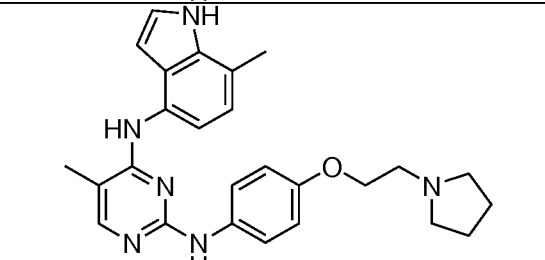
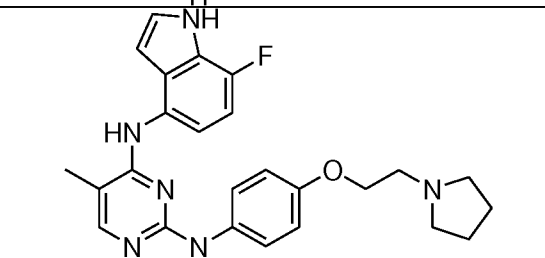
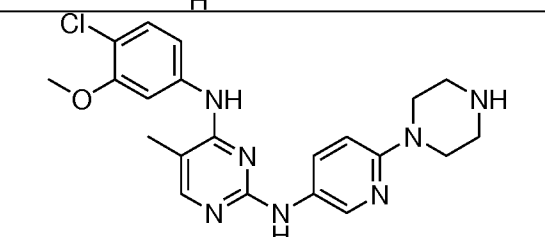
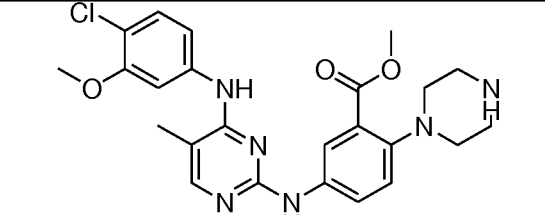
	N-syklopentyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid-hydroklorid	19,8
	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-[3-(pyrrolidin-1-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	17,1
	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-[3-(morfolin-4-sulfonyl)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	20,7
	N-isopropyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}benzamid	541
	5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)-N4-(3-(metylsulfonyl)-fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	215
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}benzamid	890

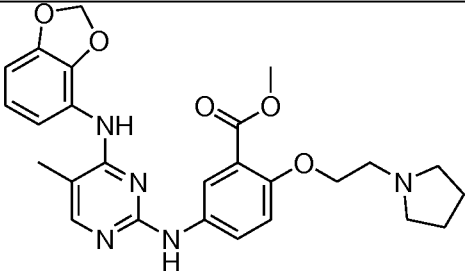
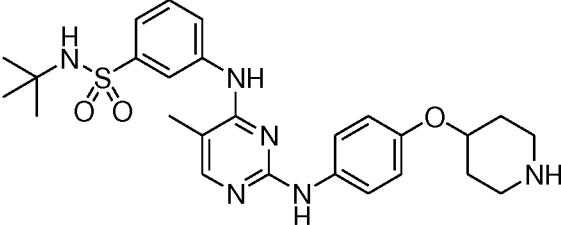
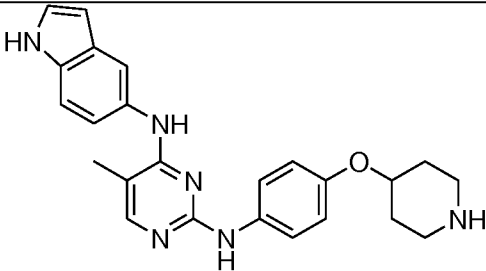
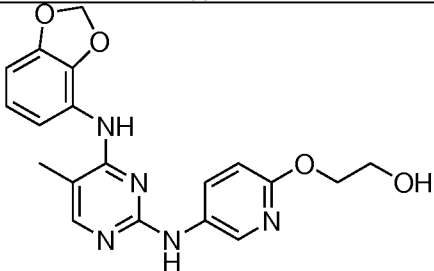
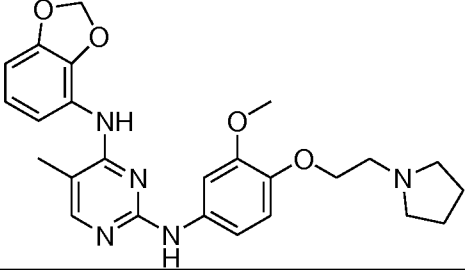
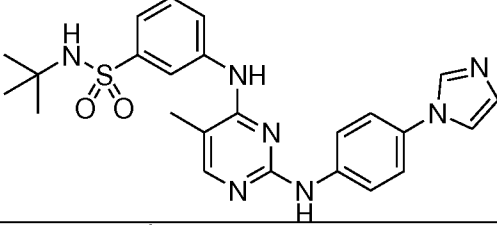
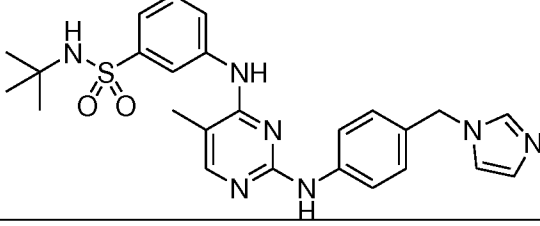
	5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)-N4-(3-(propylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	8
	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-piperidin-4-yl-fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	42,5
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenylamino)pyri-midin-4-ylamino]benzensulfonamid	12,5
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-piperazin-1-yl-fenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzensulfon-amidhydroklorid	7,59
	N4-[3-(2,5-dimetylpyrrolidin-1-sulfonyl)fenyl]-5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	18,8
	N-tert.-butyl-3-(2-{4-[4-(2-hidroksyetyl)piperazin-1-yl]fenyl-amino}-[5-metylpyrimidin-4-ylamino]benzen-sulfonamidhydroklorid	7,09

	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyrazol-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzensulfonamid	19
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-benzensulfonamid	10
	2-[4-(3-{5-metyl-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}fenyl)piperidin-1-yl]etanol	8,46
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(3-morfolin-4-ylmethylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzensulfonamid	7,06
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyrazol-1-ylmethylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzenesulfonamid	18,6
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[3-(piperidin-1-sulfonyl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}benzenesulfonamid	316
	N-tert.-butyl-3-{[5-metyl-2-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]fenyl}amino)pyrimidin-4-yl]amino}benzenesulfonamid	29,8

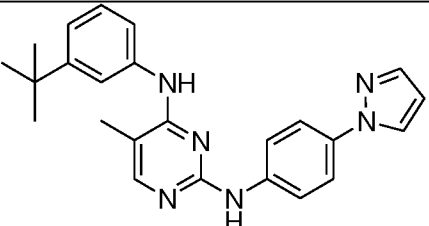
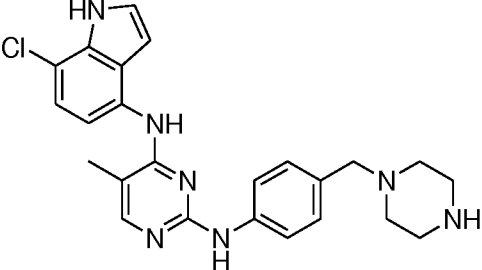
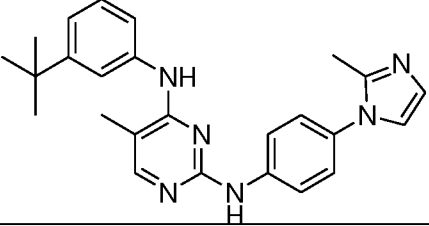
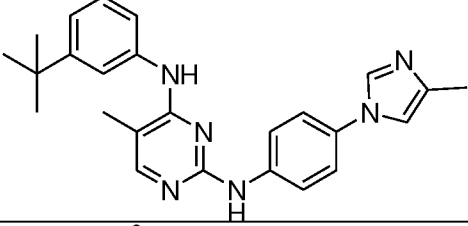
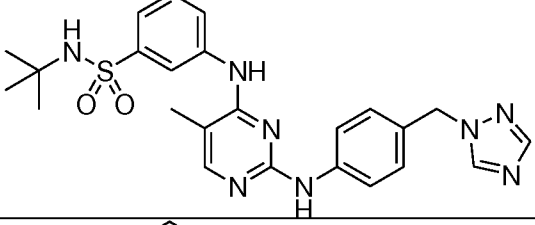
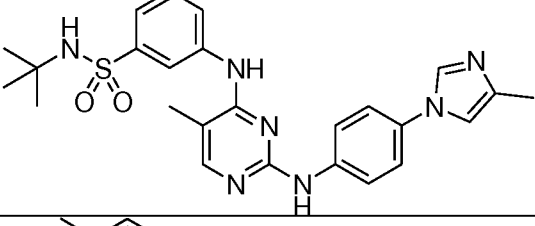
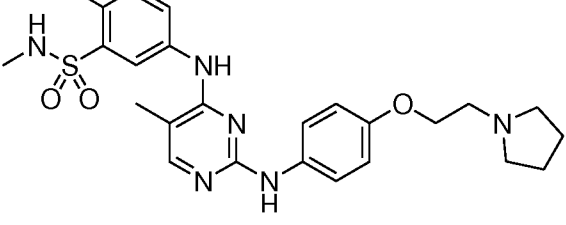
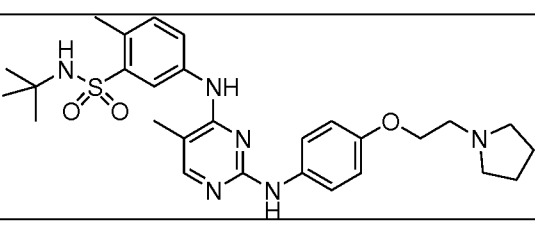
	N-tert.-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-piperazin-1-yl-3-(trifluormetyl)-fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfon-amid	22,5
	3-[(2-{[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}-5-metylpyrimidin-4-yl)amino]-N-tert.-butylbenzensulfonamid	35,7
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(3-piperazin-1-ylfenylamino)pyrimidin-4-ylamino]benzensulfonamidhydroklorid	18
	N-tert.-butyl-3-(2-{3-[4-(2-hidroksyetyl)piperazin-1-yl]fenylamino}-[5-metylpyrimidin-4-ylamino]benzen-sulfonamidhydroklorid	40,5
	N-tert.-butyl-3-{[5-metyl-2-(3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl}amino}pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	650
	N-tert.-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(piperazin-1-ylmetyl)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-benzensulfonamid	4,6

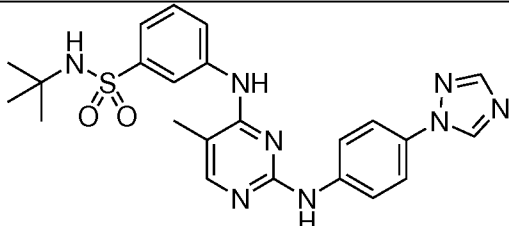
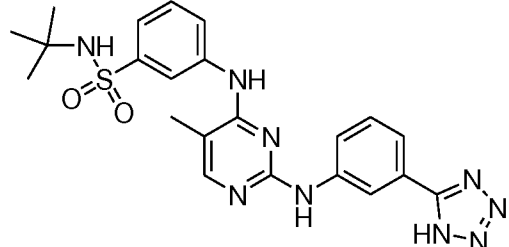
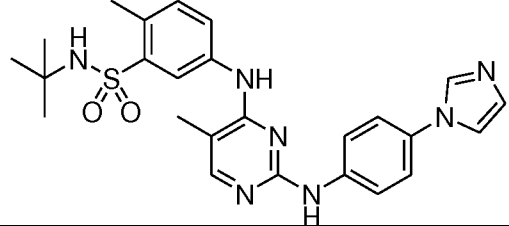
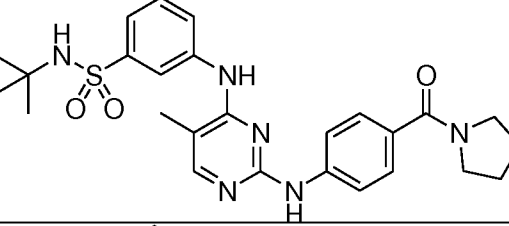
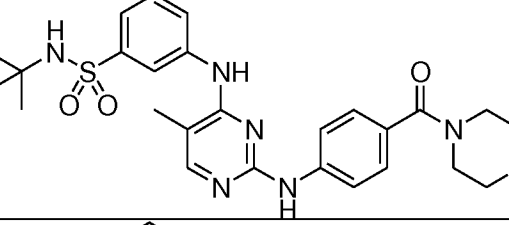
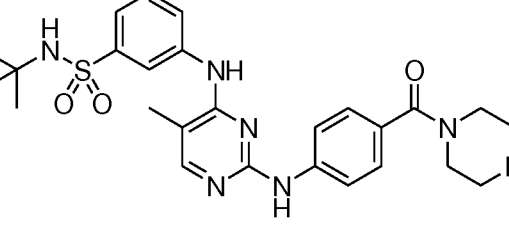
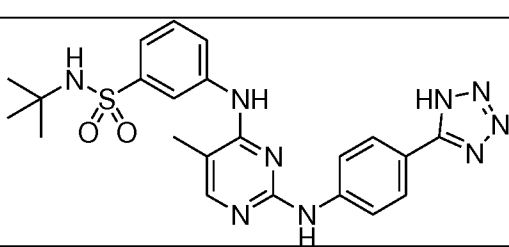
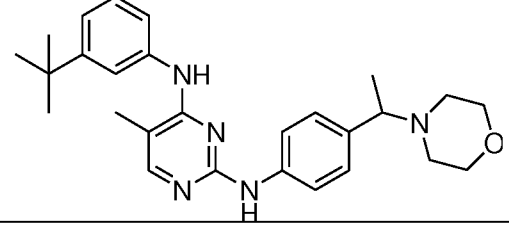
	5-metyl-N2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl]-N4-[3-(piperidin-4-sulfonyl)fenyl]pyri-midin-2,4-diamin	198
	5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)-N4-(3-(piperidin-1-yl)-fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	46,3
	N4-(3-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl)-5-metyl-N2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin	33,8
	3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}-N-piperidin-4-ylbenzensulfonamid	543
	N4-(1H-indazol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenyl)pyri-midin-2,4-diaminhydroklorid	
	N4-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin	7,42
	N4-(1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-piperazin-1-ylmetylfenyl)pyrimidin-2,4-diamin	10,1

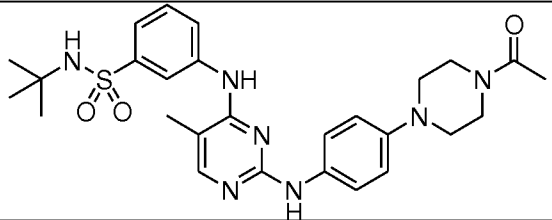
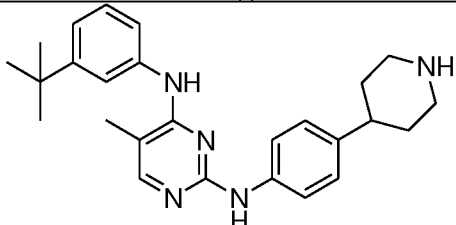
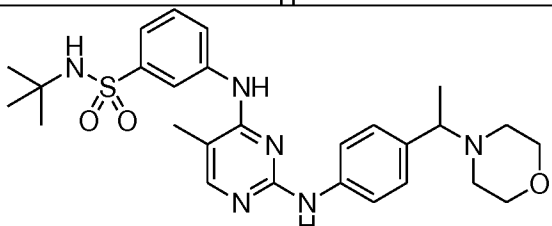
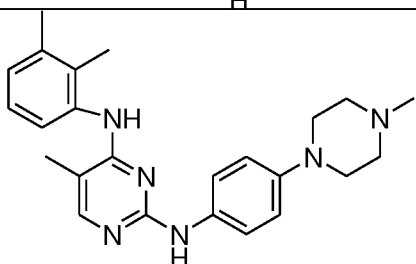
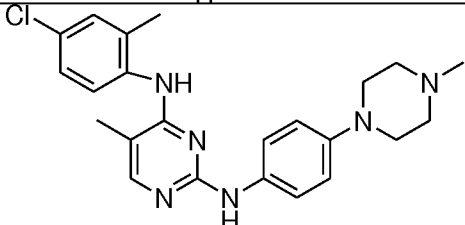
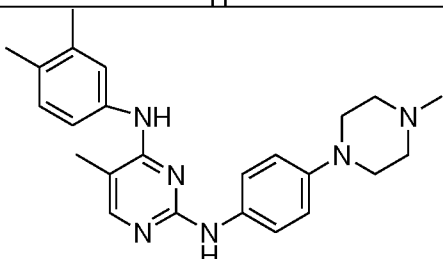
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl-amino]pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	12,5
	3-(2-(4-(piperidin-4-yl-oksy)fenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino)fenol	51,9
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(7-klor-1H-indol-4-yl)-5-metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	1,16
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-5-metyl-N4-(7-metyl-1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	6,98
	N2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl)-N4-(7-fluor-1H-indol-4-yl)-5-metylpyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	9,28
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin	12,1
	5-[4-(4-klor-3-metoksyfenylamino)-5-metylpyrimidin-2-ylamino]-2-piperazin-1-ylbenzosyremetylester	5,12

	5-[4-(benzo[1,3]dioksol-4-ylamino)-5-metylpirimidin-2-ylamino]-2-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)benzosyremetyler	16,4
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	7,3
	N4-(1H-indol-5-yl)-5-metyl-N2-[4-(piperidin-4-yloksy)fenyl]pyrimidin-2,4-diamin	
	2-{5-[4-(benzo[1,3]dioksol-4-ylamino)-5-metylpirimidin-2-ylamino]pyridin-2-yloksy}etanol	116
	N4-benzo[1,3]dioksol-4-yl-N2-[3-metoksy-4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]-5-metylpirimidin-2,4-diamin	9,34
	N-tert.-butyl-3-[2-(4-imidazol-1-ylfenylamino)-5-metylpirimidin-4-ylamino]benzensulfonamid	12,3
	N-tert.-butyl-3-[2-(4-imidazol-1-ylmetylfenylamino)-5-metylpirimidin-4-ylamino]benzensulfonamid	8,42

	N-tert.-butyl-3-{2-[4-(2-hydroksyetoksy)fenylamino]-5-metylpirimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	20,3
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-oksy-morfolin-4-ylmetyl)fenyl-amino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	48,6
	N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-metyl-N2-(4-piperazin-1-ylmetyl)-fenylpyrimidin-2,4-diamin	15,2
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-metyl-imidazol-1-yl)fenylamino]-pyrimidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	34,3
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(2-metyl-imidazol-1-ylmetyl)-fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	21,9
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-pyridin-4-ylmetyl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino]benzen-sulfonamid	80,7
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-morfolin-4-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino]benzensulfonamid	12,1

	N2-(4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl)-N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metylpymidin-2,4-diamin	151
	N4-(7-klor-1H-indol-4-yl)-5-metyl-N2-(4-((piperazin-1-yl)metyl)fenyl)pymidin-2,4-diaminhydroklorid	694
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl)pymidin-2,4-diaminhydroklorid	38,4
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl)pymidin-2,4-diaminhydroklorid	94,1
	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ylmetylfenyl-amino)pymidin-4-yl-amino]benzensulfonamid	35,4
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(4-metyl-imidazol-1-yl)fenylamino]-pymidin-4-yl-amino}benzensulfonamid	41,7
	2,N-dimetyl-5-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]-pymidin-4-ylamino}-benzensulfonamid	127
	N-tert.-butyl-2-metyl-5-{5-metyl-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenylamino]pymidin-4-ylamino}benzensulfonamid	44,4

	N-tert.-butyl-3-[5-metyl-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ylfenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-benzensulfonamid	41,4
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzen-sulfonamid	55,9
	N-tert.-butyl-5-[2-(4-imidazol-1-ylfenylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino]-2-metylbenzen-sulfonamid	88,2
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenyl-amino]pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid	33,5
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(morfolin-4-karbonyl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid	32,9
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(piperazin-1-karbonyl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}benzensulfonamid	69
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenylamino]pyrimidin-4-ylamino}benzen-sulfonamid	96,7
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(1-morfolinoetyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	19,9

	3-{2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamino]-5-metylpirimidin-4-ylamino}-N-tert.-butylbenzensulfonamid	18,6
	N4-(3-tert.-butylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(piperidin-4-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	20,9
	N-tert.-butyl-3-{5-metyl-2-[4-(1-morfolin-4-yletyl)fenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-benzensulfonamid	29,7
	5-metyl-N4-(2,3-dimetylfenyl)-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	16
	N4-(4-klor-2-metylfenyl)-5-metyl-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	15,9
	5-metyl-N4-(3,4-dimetylfenyl)-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-diaminhydroklorid	16,6

Eksempel 245

Bestemmelse av effekt av utvalgte forbindelser

HEL, CTLL-2 og normale humandermalfibroblaster (NHDF) var fra American Tissue Culture Collection, Rockville, MD). BaF/3-celler ble erholdt fra DKFZ Cancer Research Center (Heidelberg, Tyskland).

BaF/3-, HEL- og NHDF-celler ble dyrket i RPMI-1640-medium (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) supplert med penicillin, streptomycin, L-glutamin og 10 % bovint føtalt serum (FBS). CTLL-2-celler ble dyrket i samme medium ytterligere supplert med 20 U/ml rekombinant IL-2 (Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ). Plasmid inneholdende human-JAK2-kodende sekvens ble innkjøpt fra Invitrogen (Madison, WI). JAK2^{V617F}-cDNA ble generert ved å anvende stedsrettet mutagenese for å innføre V617F-mutasjonen i human-JAK2-kodende sekvens, etterfulgt av verifisering ved å anvende dobbeltrettet sekvensering. Dette cDNA ble deretter subklonet i en retrovirusvektor og transdusert inn i BaF/3-celler. Permanent transduserte BaF/3-celler som uttrykker JAK2V^{617F}, ble valgt ut og opprettholdt med 1 mg/ml G418. GFP ble innført i disse cellene ved hjelp av lentiviral transduksjon ved å anvende pLenti6-GFP (Invitrogen), etterfulgt av seleksjon med blasticidin og bekreftelse av GFP-ekspresjon ved å anvende FACs-analyse.

Celleproliferasjonsanalyse ble utført ved å anvende XTT-celleproliferasjonssettet i henhold til produsentens instruksjoner (Roche, Alameda, CA). I korte trekk ble omtrent $2,5 \times 10^3$ celler platet ut in triplo i mikrotiterplatebrønner i 100 µl RPMI-vekstmedium pluss forskjellige doser av XLV. Etter 72 timers inkubasjon ble 20 µl XTT tilsatt til brønnene og fikk inkubere i 4-6 timer. Det fargede formazanprodukt som ble dannet, ble målt spektrofotometrisk ved å anvende Vmaks-spektrofotometeret (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) ved 450 nm med korreksjon ved 650 nm. IC₅₀-verdier ble bestemt ved å anvende GraphPad Prism 4,0- programvaren (San Diego, CA), som det ble plottet OD-verdier på y-aksen (lineær skala) og konsentrasjon (mM) på x-aksen (log-skala) for. Data ble underkastet en ikke-lineær regresjonstilpasningsanalyse, og IC₅₀-verdier ble bestemt som konsentrasjonen som inhiberte proliferasjon med 50 %.

Proliferasjons-EC₅₀:

HEL - 270 nM

Baf3:JAK2V617F - 297 nM

Kontrolldata: IL-2-indusert JAK3-avhengig proliferasjon - 3395 nM

Kontrolldata: normal humandermalfibroblastkontroll - 6487 nM

Apoptoseanalyser

BaF/3-JAK^{V617F}-celler dyrket i vekstmedium (RPMI, 10 % FBS, 1 mg/ml G418 og 10 µg/ml blasticidin) ble behandlet med XLV ved 1, 3 og 10 µM i 24 timer. Etter høsting av celler ved hjelp av sentrifugering ved 890 RCF (relativ sentrifugeringskraft) i 5 minutter ble genom-DNA isolert fra cellepelletter ved å anvende et DNA-isoleringssett (Puregen,

Chino, CA). 5 µg genom-DNA av hver prøve ble underkastet 1,2 % agarosegelelektroforese for å påvise genom-DNA-fragmentering (DNA-"laddering"-analyse). Som en kontroll ble adherente normale humandermafibroblaster (NHDF) dyrket i vekstmedium (Cambrex, Walkersville, MD) ved 60 % konfluens behandlet med XLV, som beskrevet ovenfor. Etter to vaskinger med iskald PBS ble genom-DNA isolert fra NHDF-cellene for agarosegel-elektroforese.

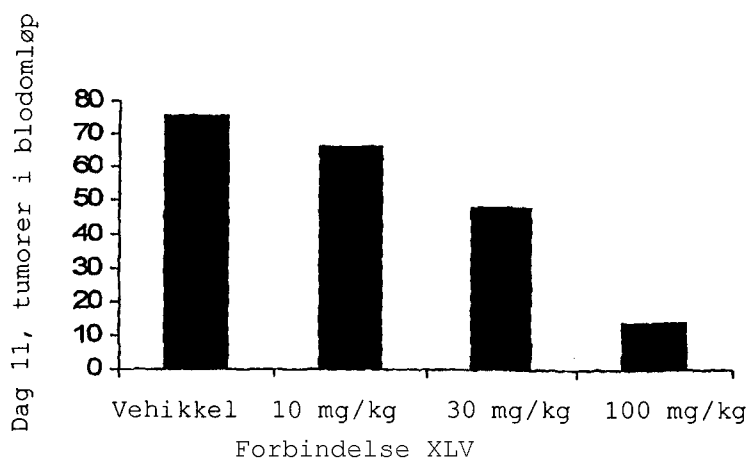
Immunblotting

BaF/3-JAK^{V617F}-celler behandlet med XLV eller vehikkelkontroll ble sentrifugert, vasket 2 x med iskald PBS og lysert ved å anvende RIPA-buffer. Proteinkonsentrasjon ble bestemt ved å anvende BCA-metoden (Pierce, Rockford, IL), og 100 µg totalt celleprotein fra hver prøve i 1 x Laemmli-buffer ble underkastet Western-"blot"-analyse. Proteinflekken ble probet med anti-fosfo-STAT5 (Tyr694/699) (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA), deretter strippet og probet på nytt med et anti-STAT5-antistoff (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Fosfo-STAT5- eller STAT5-proteinet ble visualisert ved hjelp av den forsterkede kjemoluminescensmetoden (Pierce). Signaliseringsstudier *in vivo* ble gjort på en lignende måte. I korte trekk ble på dag 11 etter celleinjeksjon dyr dosert oralt med enten vehikkel eller 100 µg/kg XLV. Milter ble innhøstet 7 timer etter dosering og hurtig homogenisert i en FastPrep-maskin (Qbiogen, Irvin, CA). 100 µg av hvert milthomogenat ble underkastet Western-"blot"-analyse. Proteinflekken ble probet med anti-fosfo-STAT5 (Tyr694/699) og deretter med et anti-STAT5-antistoff og visualisert ved hjelp av den forsterkede kjemoluminescensmetoden.

FACs-analyse av tumorer i blodomløp

På dag 11 etter injeksjon av BaF/3-JAK2^{V617F}-cellesuspensjon ble 1 ml blod tatt ut ved hjelp av en terminal hjerteblødningsmetode fra en mus som fikk vehikkel, dessuten ble 0,1 ml blod tatt ut ved hjelp av en ikke-letal, retroorbital oppsamlingsmetode fra 10 mus fra hver av de tre gruppene dosert med 10, 30 eller 100 mg/kg XLV og slått sammen innenfor dosegruppene. Enkjernede blodceller ble isolert ved hjelp av en Ficoll (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) "cushion"-sentrifugeringsmetode (600 RCF og 30 minutter). De isolerte cellene ble underkastet FACS-analyse for å bestemme prosentandelen av GFP-positive BaF/3:JAK2^{V617F}-celler. Resultatene er vist på det etterfølgende diagram.

Oralt administrert XLV reduserer antallet JAK2^{V617F}-tumorer i blodomløp på en doseavhengig måte



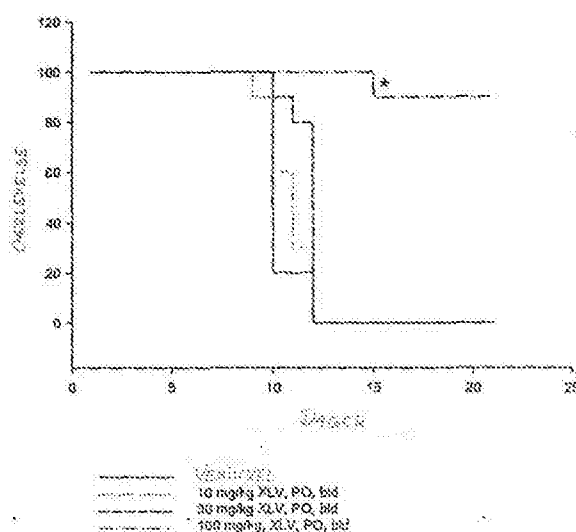
5

Blodomløpstumormodell

SCID-mus ble injisert intravenøst med BaF/3-celler som uttrykker JAK2^{V617F} og GFP. XLV ble dosert oralt ved de angitte doser, idet man begynte 3 dager etter innsprøytning og sluttet 20 dager etter innsprøytning. På dag 11 ble det tatt ut blod fra dyrene i hver gruppe, og de ble underkastet FACs-analyse for å bestemme prosentandelen av celler i omløp som var GFP-positive. I en parallellstudie ble dyr behandlet som beskrevet ovenfor, med unntak av at de ble gitt en eneste 100 mg/kg dose av legemiddel på dag 11, etterfulgt 4 timer senere av avlivning og analyse av STAT5-fosforylering i den tumorbærende, forstørrede milt. Resultatene er vist på det etterfølgende diagram.

15

Data fra *in vivo*-studie av XLV ved å anvende en blodomløpstumormodell



*Død som skyldes aspirasjon i lufttrøret under oral tvangsfôring

20

Legemiddel gitt oralt bid ved å begynne på dag 3 etter tumorinjeksjon

Okular eksponering og virkningsdata

Eksponeringsdata for forbindelser ved 0,1 % via øyedråpeadministrering

- Etter topisk dosering av forbindelser formulert som 0,1 % doser i 0,2 % tyloksapol/1 % HPMC/4 % mannitol er eksponeringsnivåer funnet på baksiden av øyevevene til mus vist ved to forskjellige tidspunkter, nemlig etter 2 timer og etter 7 timer. Virkningsdataene for utvalgte forbindelser er vist i tabell 2.

Tabell 2

- Konsentrasjon (nM) i museøyevev etter bilateral topisk innplassering av 0,1 % formulering QDX1

Formulerings- konsentrasjon for utvalgte forbindelser	Tid (t)	Konsentrasjon (nM)		
		Netthinne	Senehinne/ årehinne	Hornhinne
0,1 % XVII	2	495	6040	8840
	6	351	2970	3780
0,1 % XXXVI	2	816	7250	7870
	7	11200	34800	18600
0,1 % XLIV	2	406	4840	103000
	7	321	3180	26600
0,1 % LXXXII	2	267	2340	69900
	7	592	2250	45400
0,1 % LXXIV	2	2120	6090	45000
	7	2150	7350	21000

Eksempel 246

Forbindelse **XVII** i en okular virkningsstudie i en oksygenindusert retinopatimodell (OIR)

- Forbindelse **XVII** ble testet ved å anvende musemodellen med oksygenindusert retinopati (OIR), hvor retinal neovaskularisering utløses ved å la museunger gjennomgå en syklus fra normoksi til hyperoksi, og så tilbake til normoksi. Kull av C57BL/6-mus ble overført til et hyperoksisk miljø (70 % O₂) ved å starte på postnatal dag 7 (P7). Etter 5 dager ble kullene returnert til et normoksisk miljø (21 % O₂), hvor de så ble oppbevart i ytterligere 5 dager, hvorunder de fikk topiske applikasjoner av enten forbindelse **XVII** eller et passende vehikkel. Ved slutten av denne perioden ble det preparert monteringer av hel netthinne og farget med et fluorescensmerket lektin (BSL I) som

gjenkjenner murint endotel. Til sist ble digitale bilder tatt ved hjelp av fluorescensmikroskopi og analysert med et bildeanalyseprogram for å kvantifisere vaskulært område. I én studie oppviste dyr dosert med en 0,1 % formulering av forbindelse **XVII** to ganger daglig (bid) en 29 % reduksjon i vaskulært område sammenlignet med vehikkelbehandlede dyr ($P < 0,05$, $n = 11-15$); i en andre studie ble en 22 % reduksjon observert ($P < 0,02$, $n = 6$). Resultatene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3

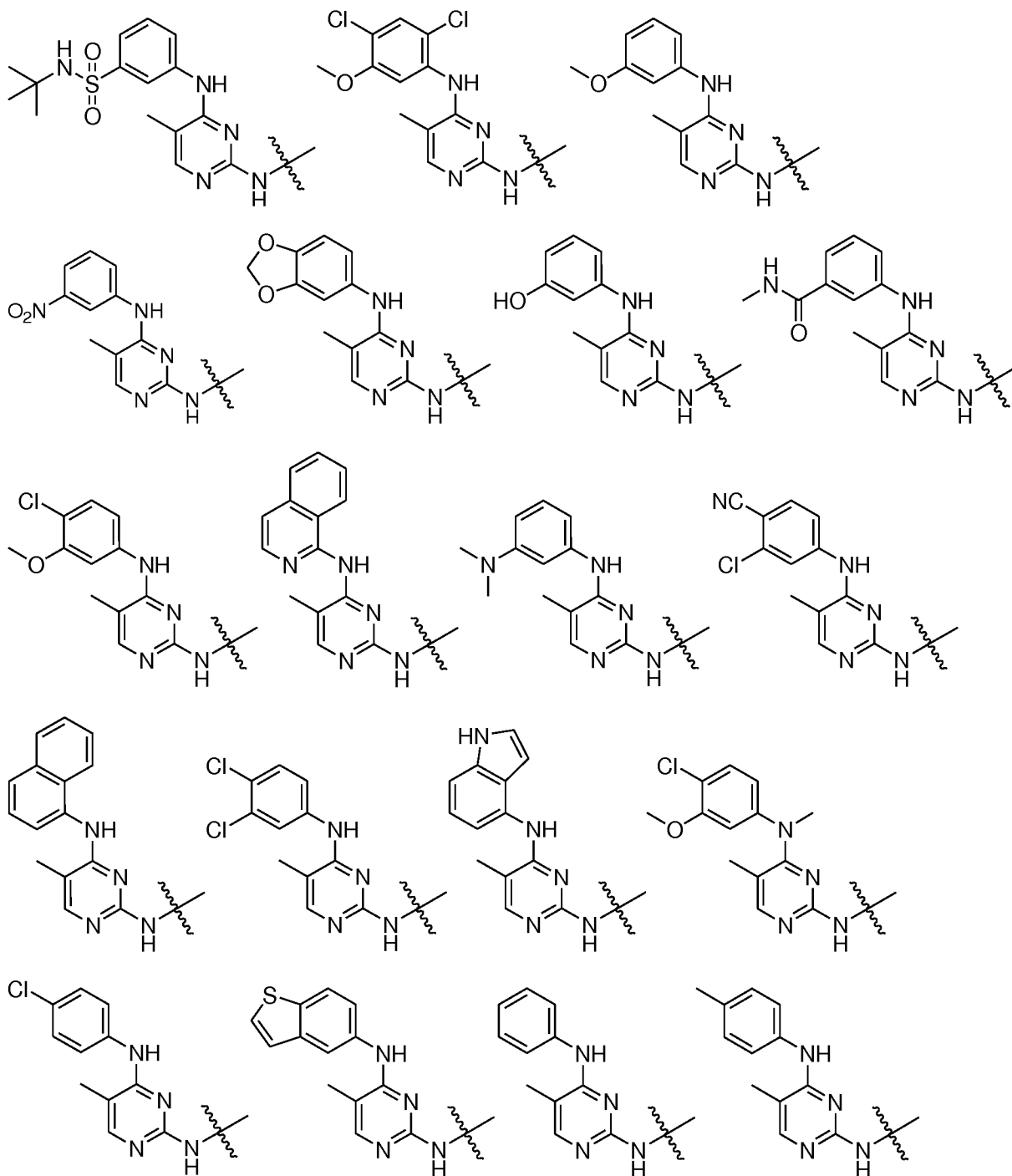
Studie nr.	Behandlingsgruppe	Vaskulært område (mm ² , gjennomsnitt $\pm$ SD)	% endring vs. vehikkelkontroll
OIR-004	Vehikkel	4,9 $\pm$ 1,6	---
	0,1 % XVII	3,5 $\pm$ 0,6	-29 %
OIR-007	Vehikkel	8,3 $\pm$ 0,8	---
	0,1 % XVII	6,4 $\pm$ 1,6	-22 %

P a t e n t k r a v

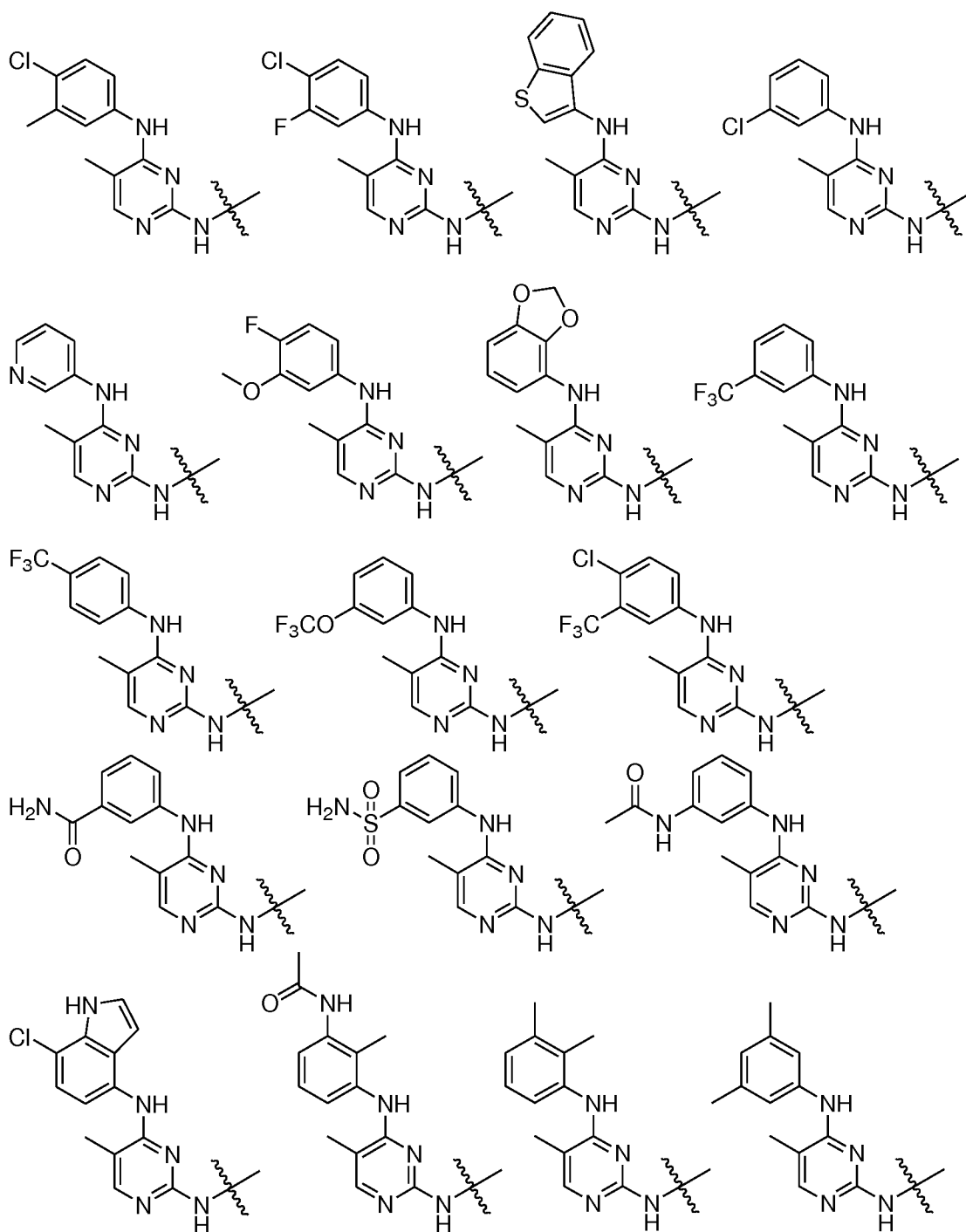
1. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er representert av: en første rest som er kjemisk

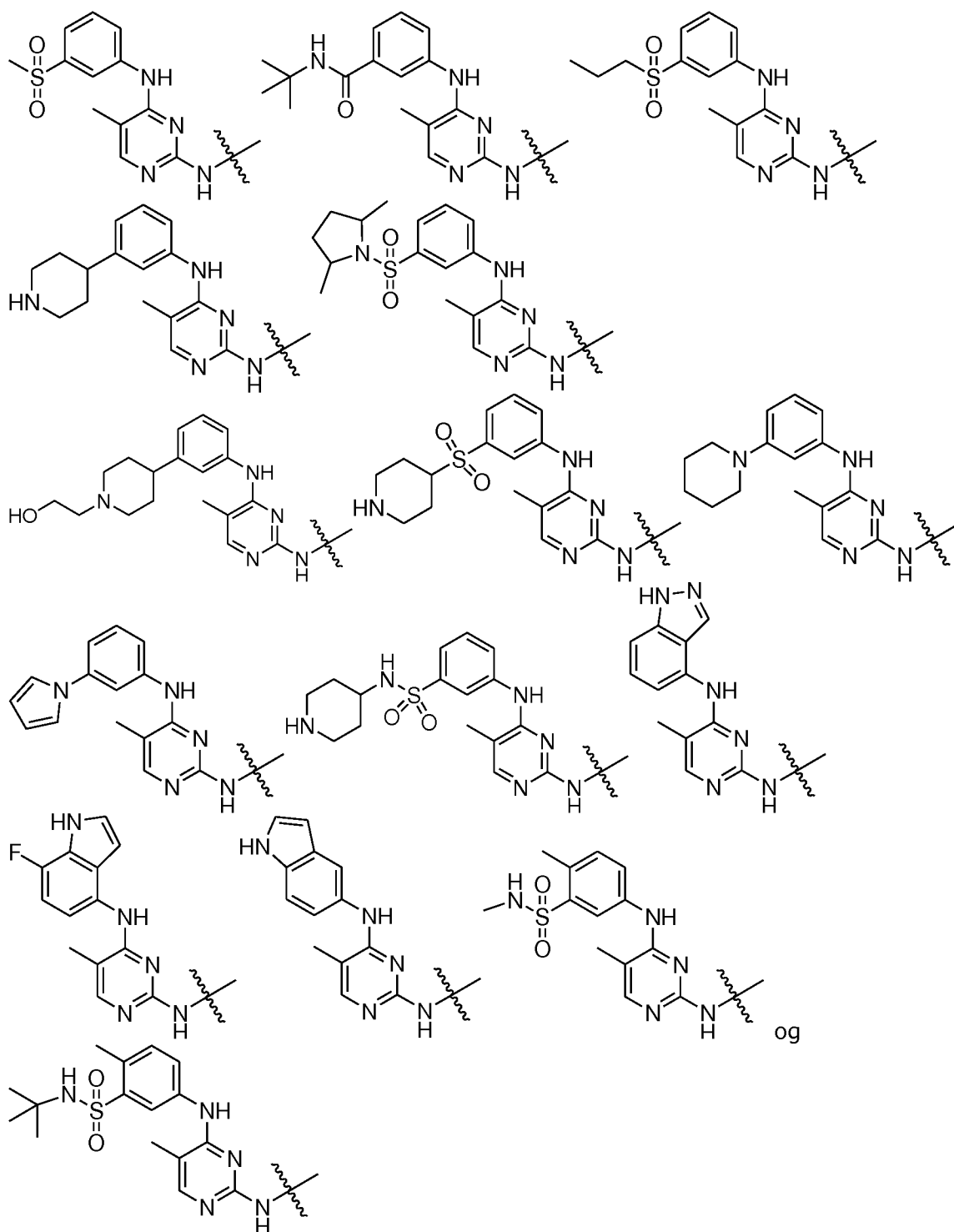
5 bundet til en andre rest, eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer, N-oksider og individuelle diastereomerer derav, hvor den første resten er valgt fra gruppen bestående av:



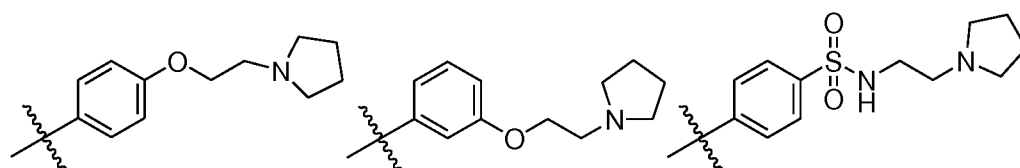
5

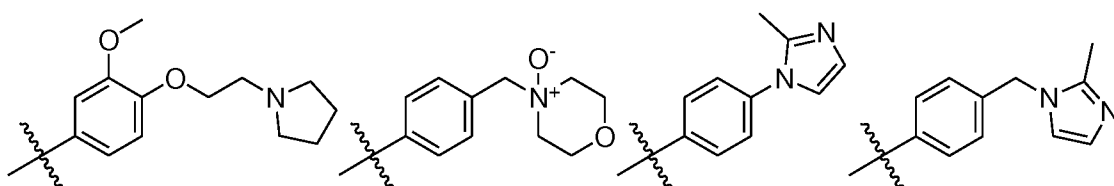


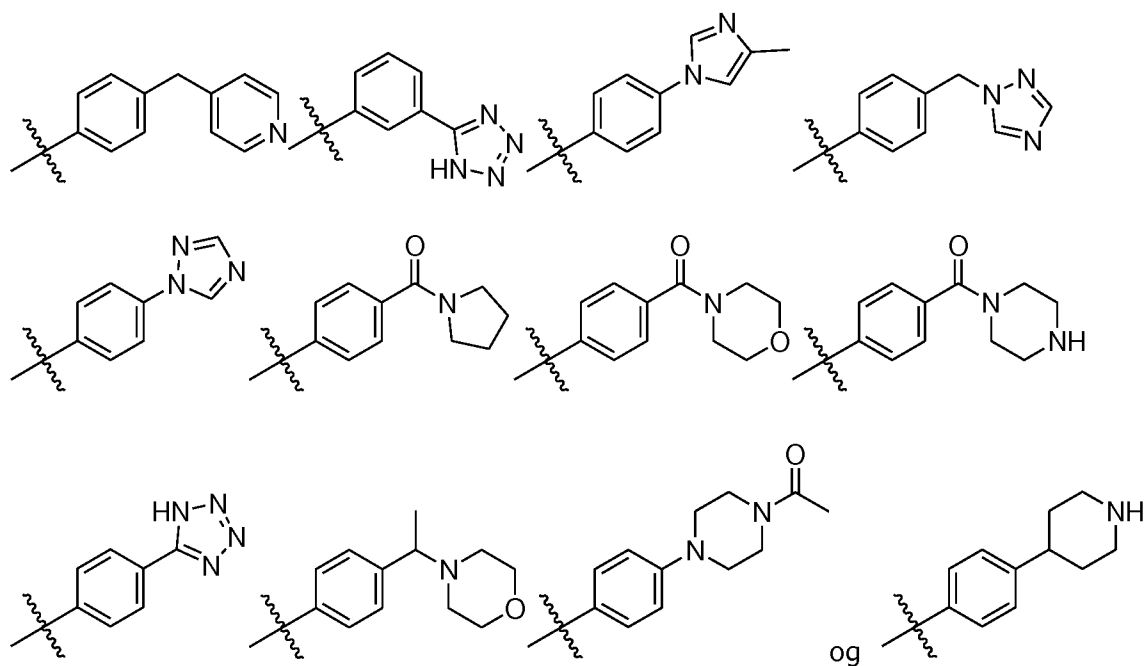




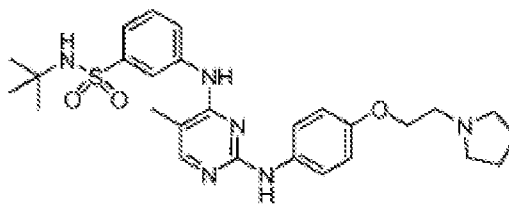
og hvor den andre resten er valgt fra gruppen bestående av:





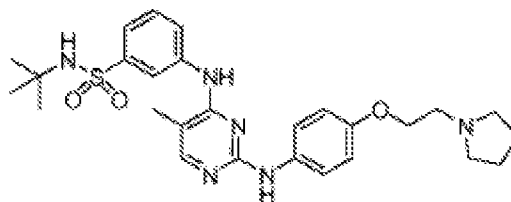


- 5 2. Forbindelse ifølge krav 1, forbindelsen er representert av:



eller et farmasøytisk akseptabl salt derav.

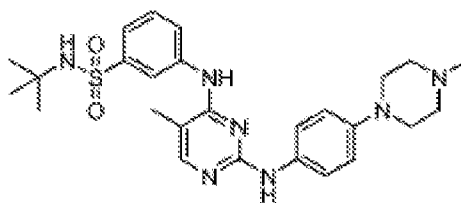
3. Forbindelse ifølge krav 1, forbindelsen er representert av:



10

eller et farmasøytisk akseptabl solvat eller hydrat derav.

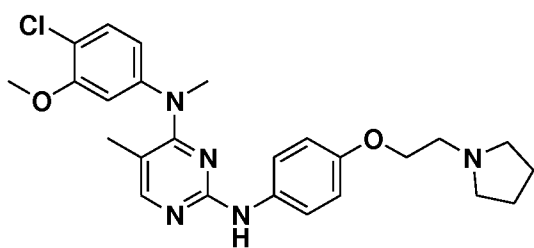
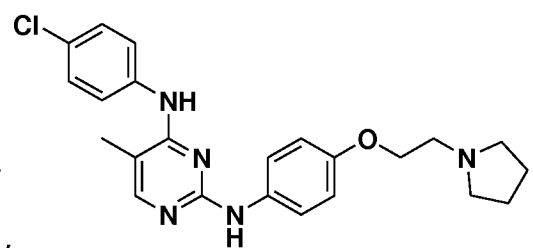
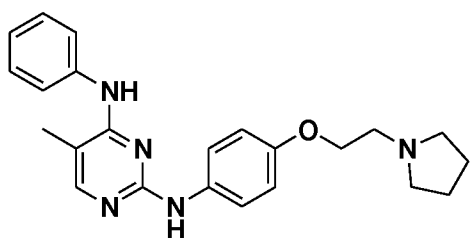
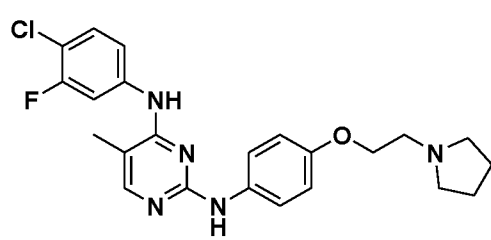
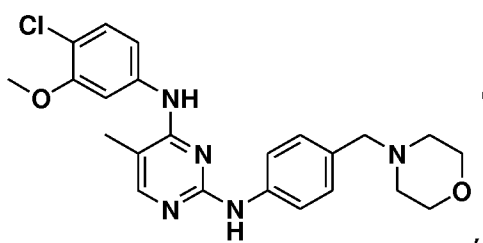
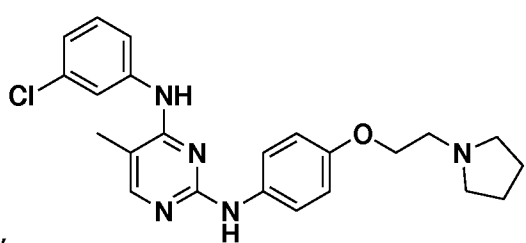
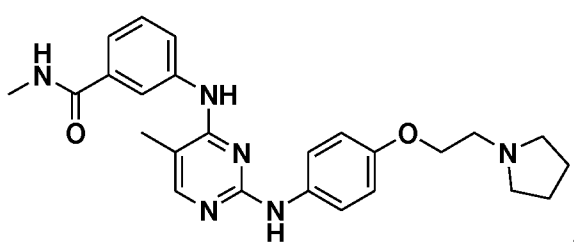
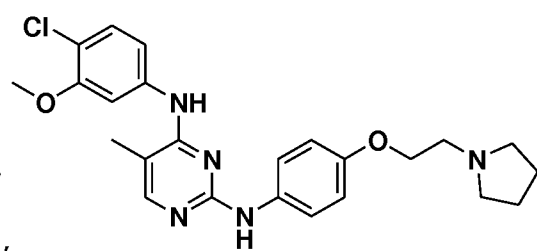
4. Forbindelse ifølge krav 1, forbindelsen er representert av:

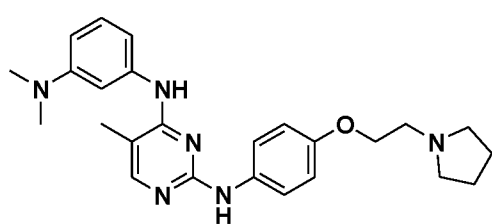
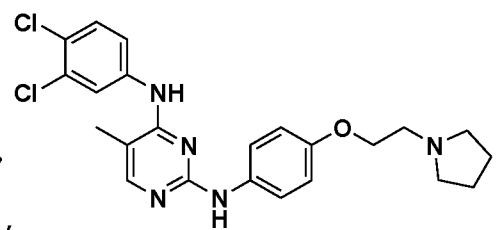
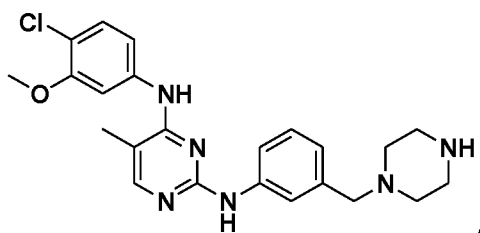
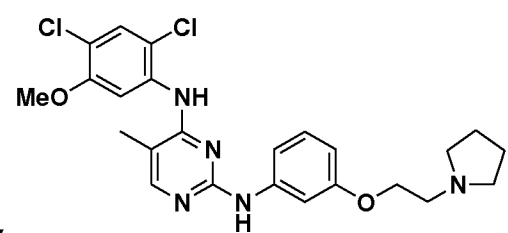
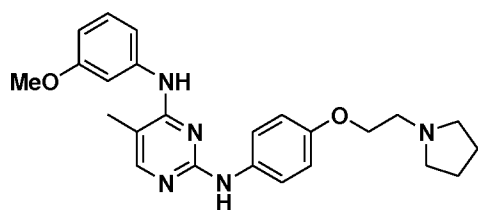
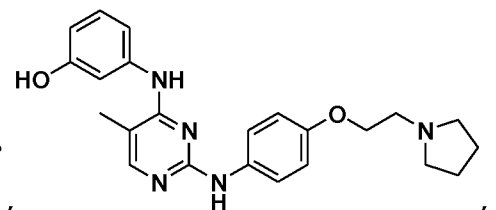
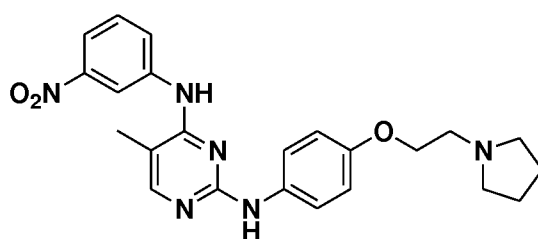
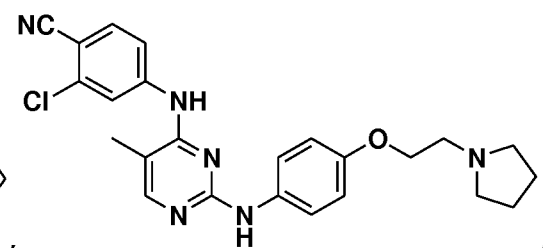
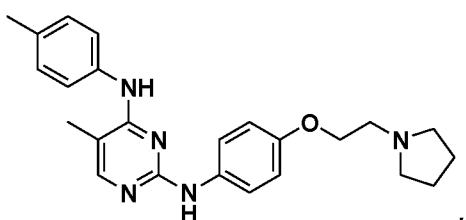
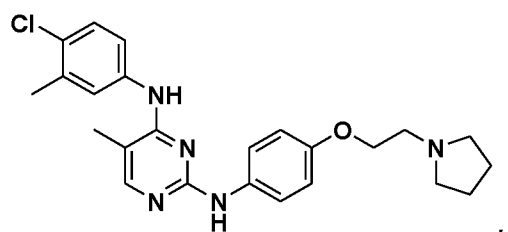


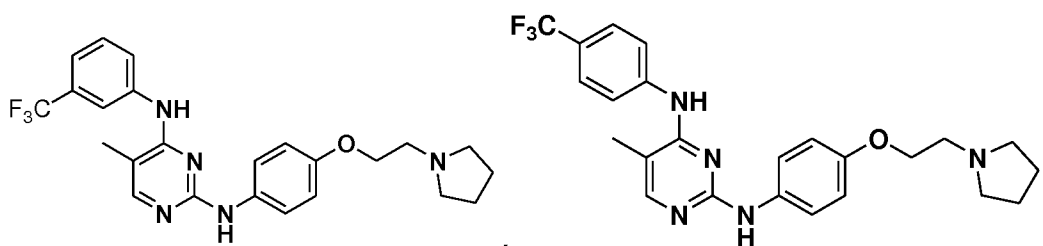
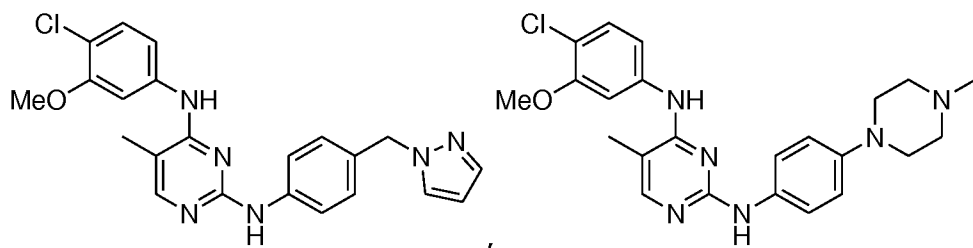
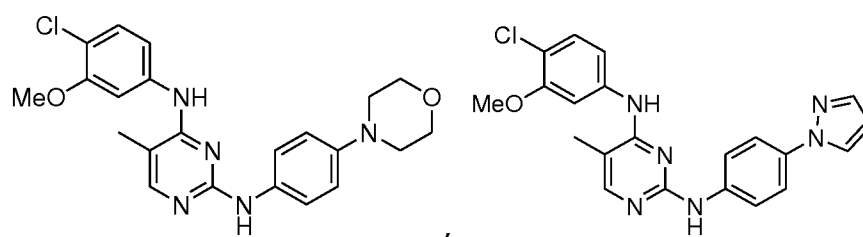
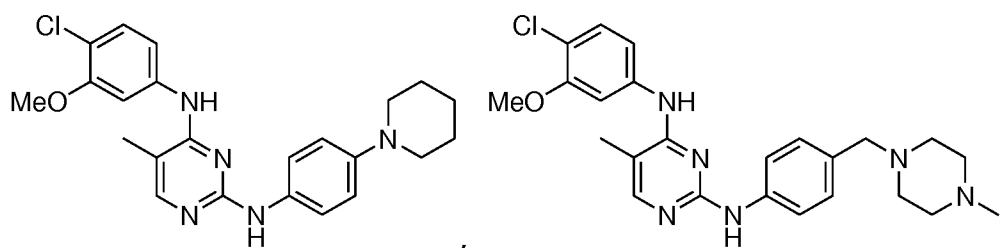
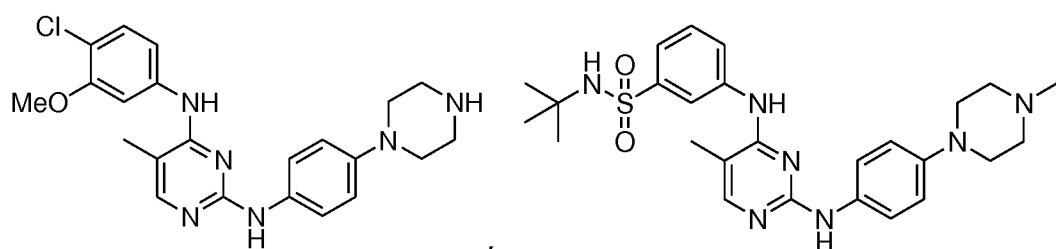
15

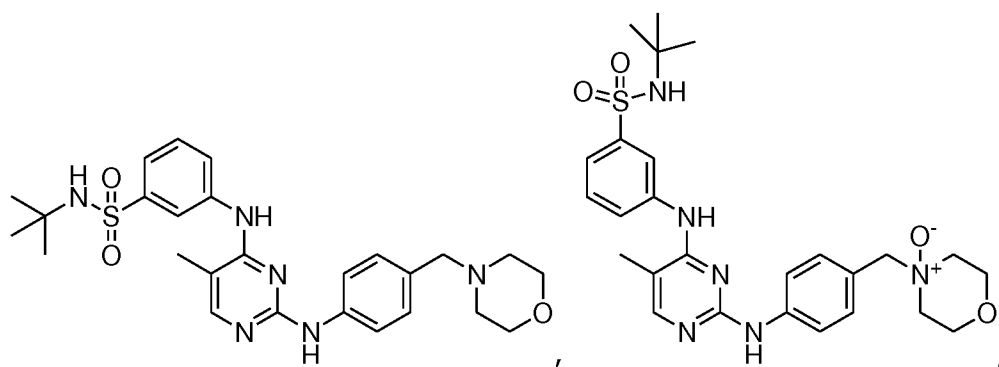
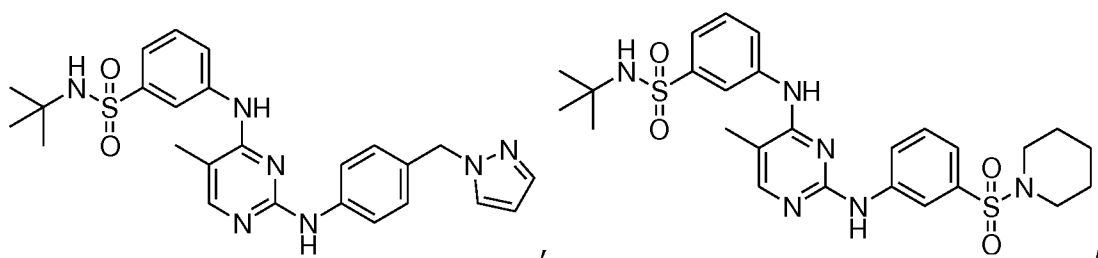
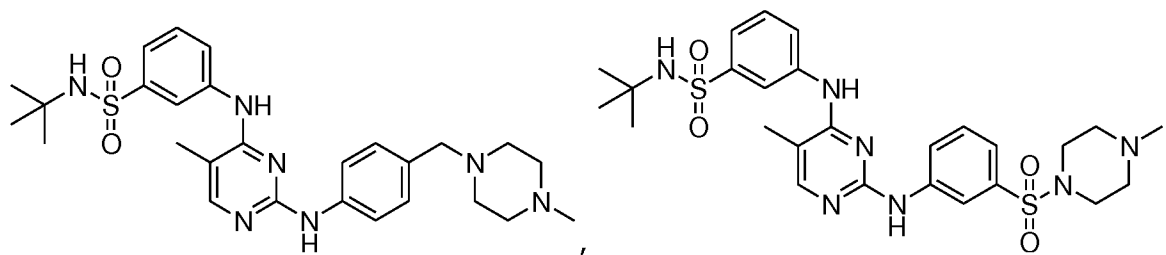
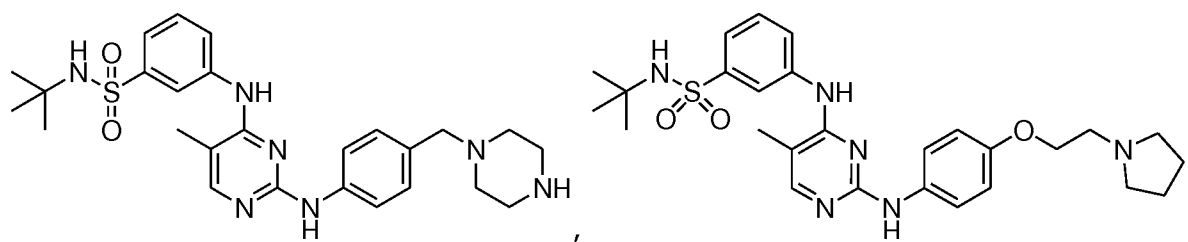
eller et farmasøytisk akseptabl salt derav.

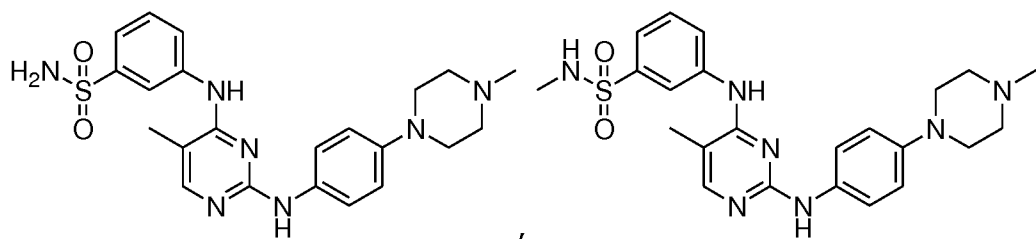
5. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

**VII****VIII****X****XI****XII****XV****XVI****XVII**

**XVIII****XIX****XX****XXIII****XXIV****XXV****XXVI****XXVII****XXVIII****XXIX**

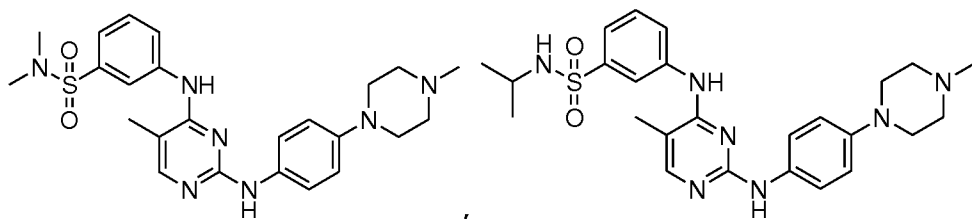
**XXXIV****XXXV****XXXVIII****XXXIX****XL****XLI****XLII****XLIII****XLIV****XLV**

**XLVI****XLVII****L****LI****LII****LV****LVI****LVII**



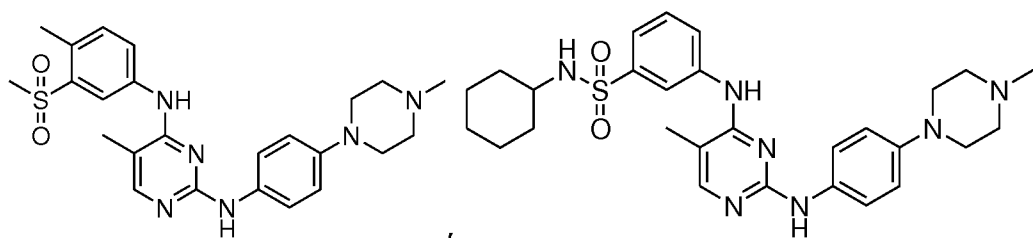
LVIII

LIX



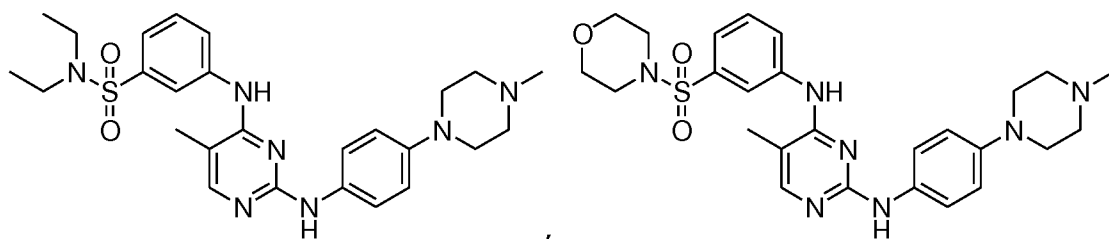
LX

LXI



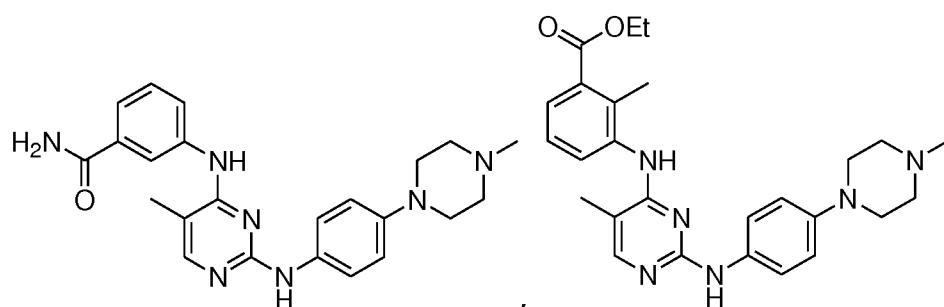
LXII

LXIII



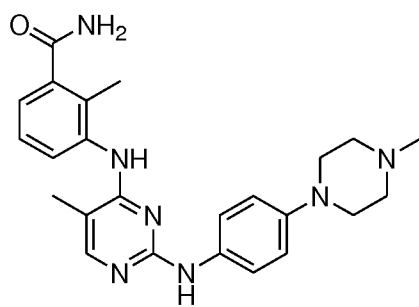
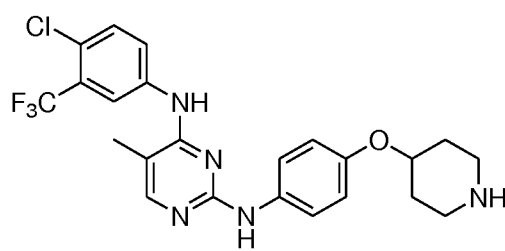
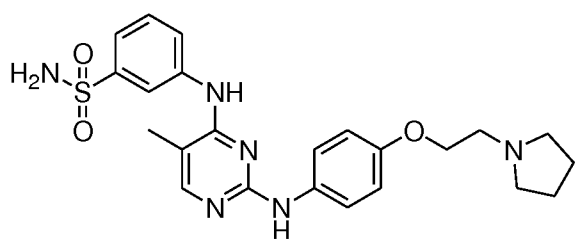
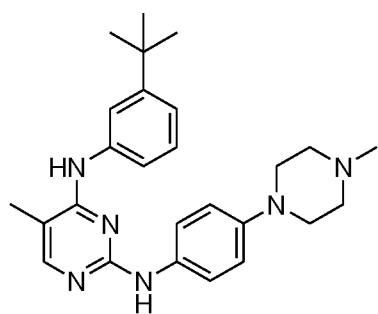
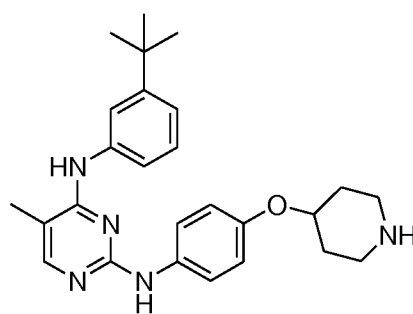
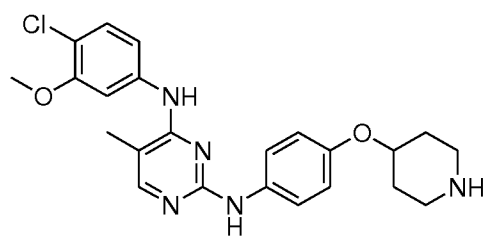
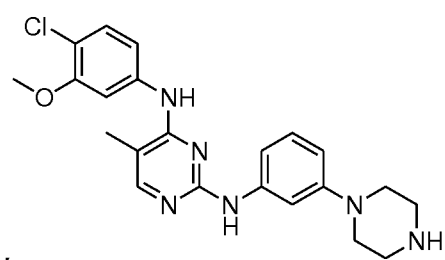
LXIV

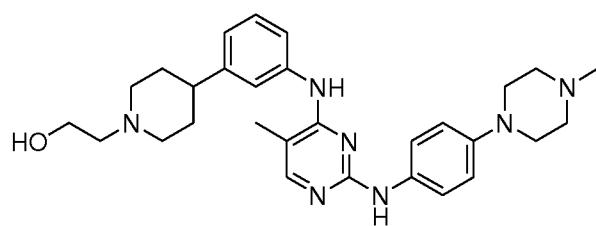
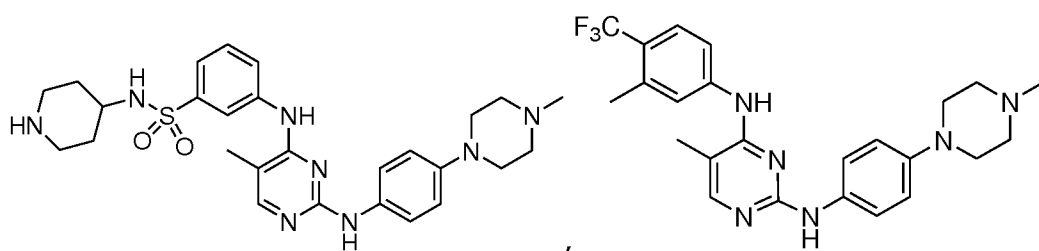
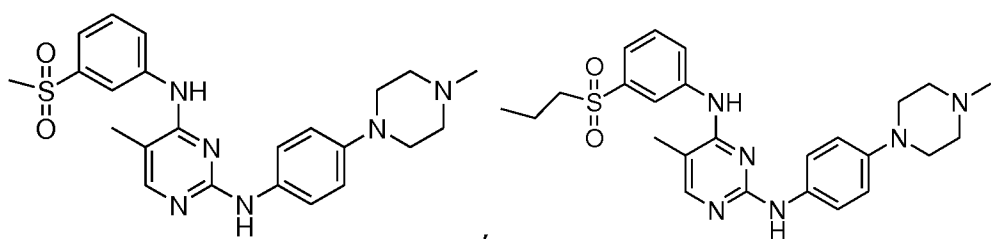
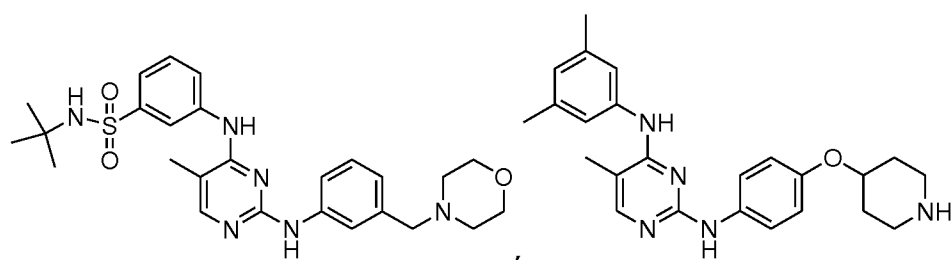
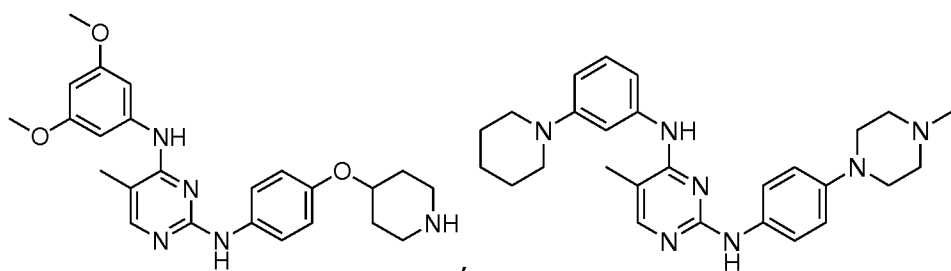
LXV

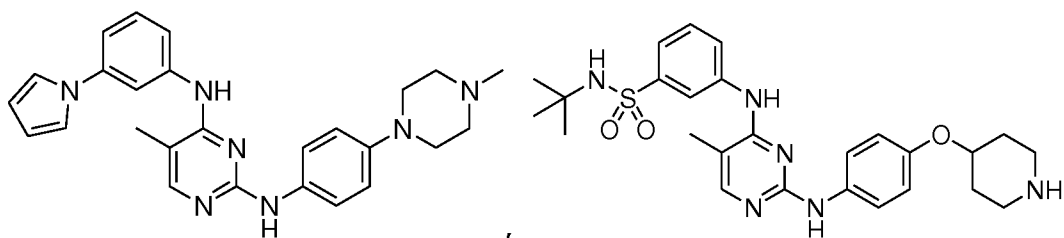
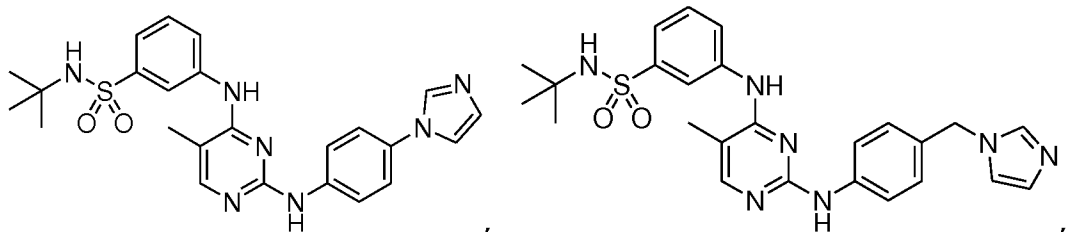
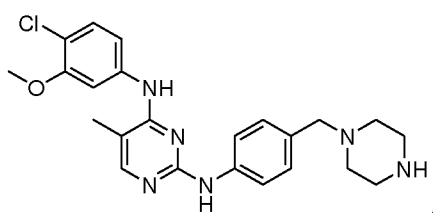
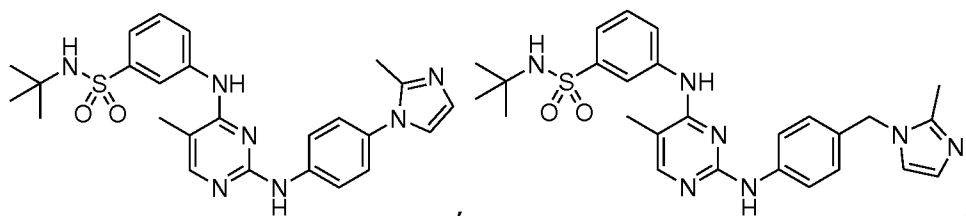
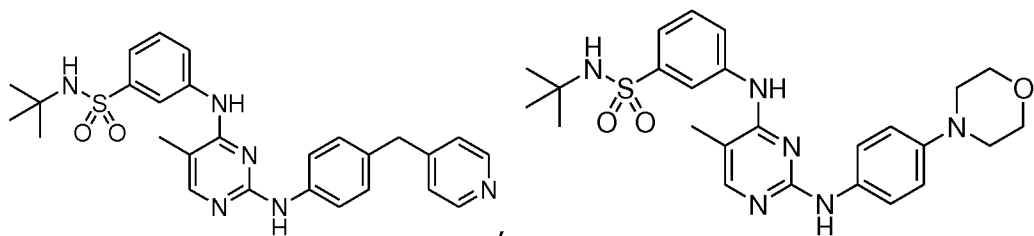


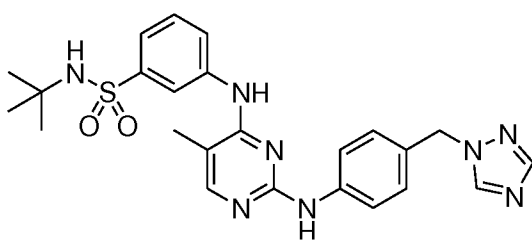
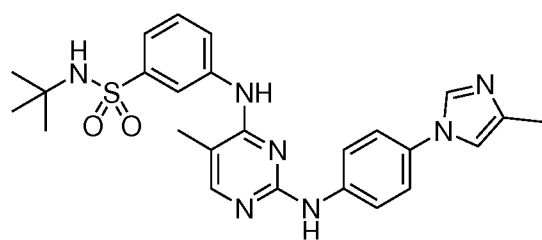
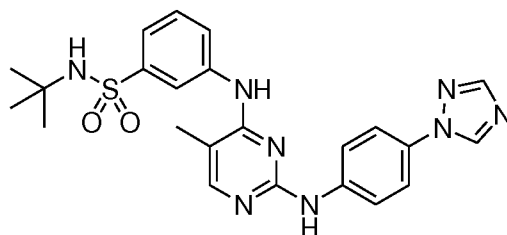
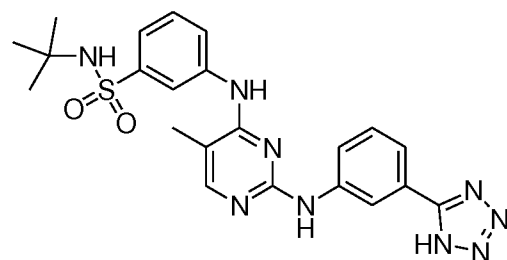
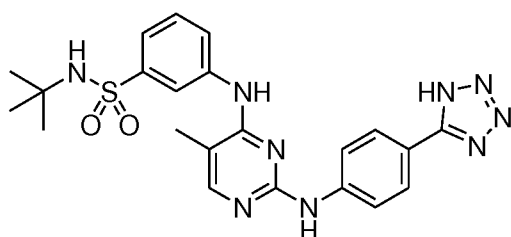
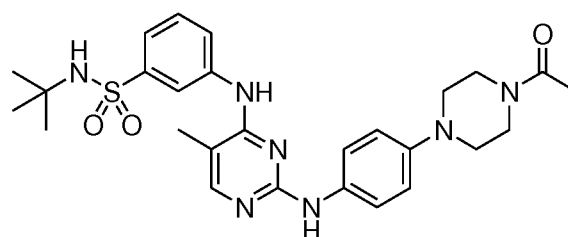
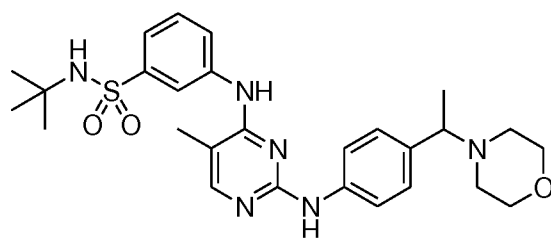
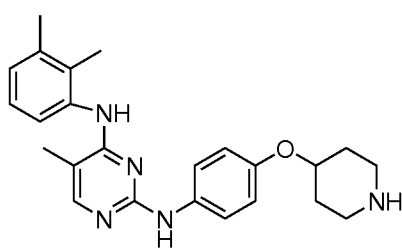
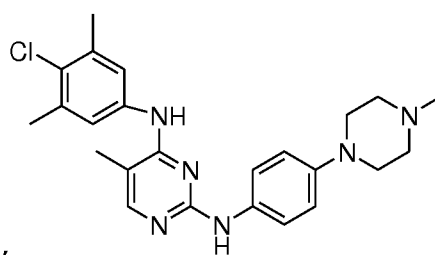
LXVI

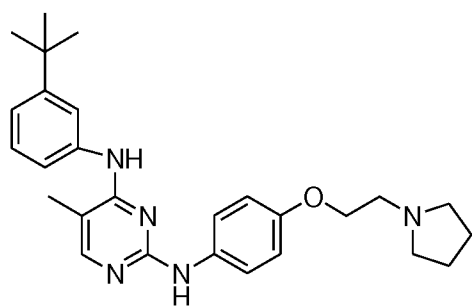
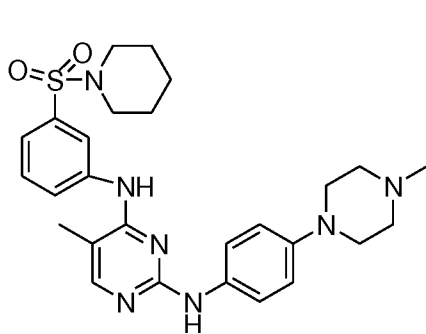
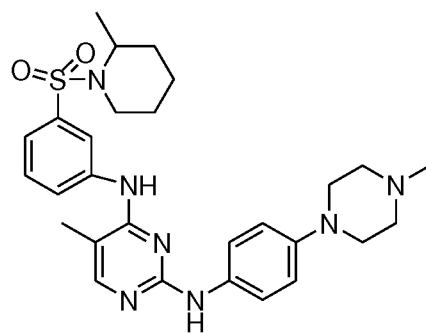
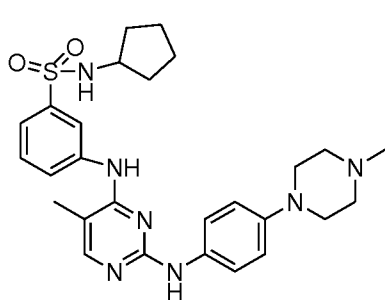
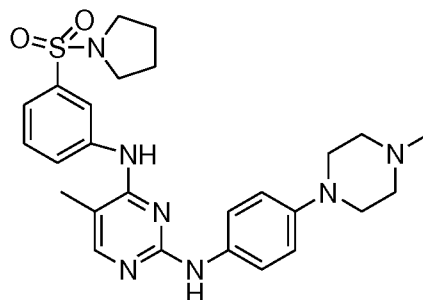
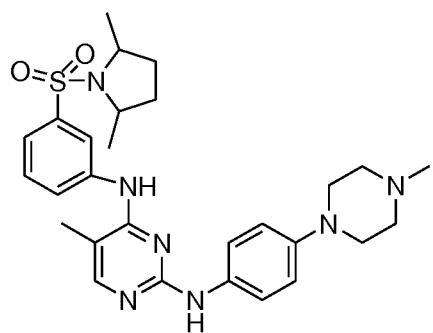
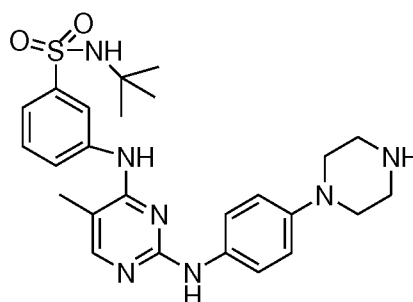
LXVII

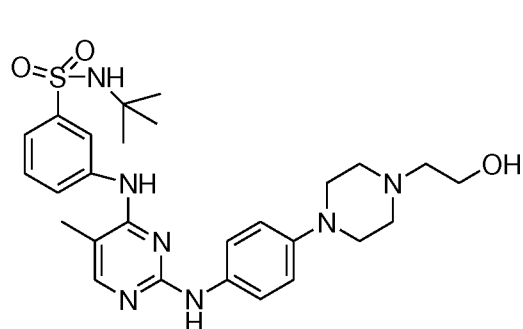
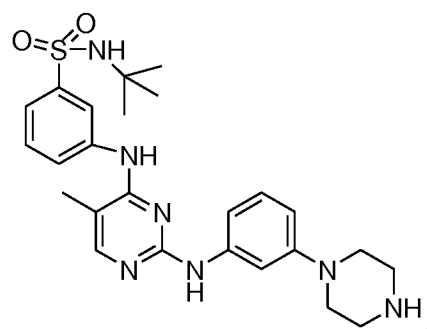
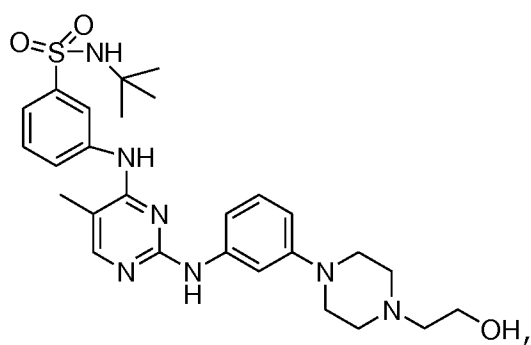
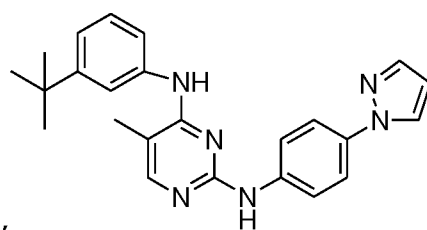
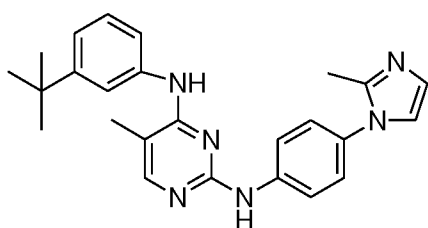
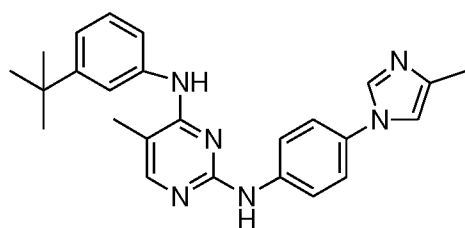
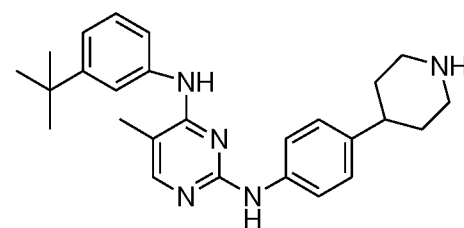
**LXVIII****LXIX****LXX****LXXVIII****LXXIX****LXXXII****LXXXIII**

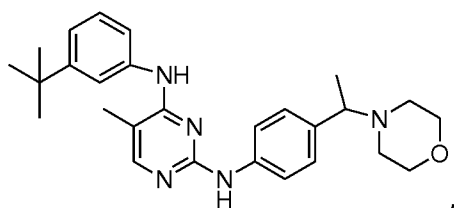
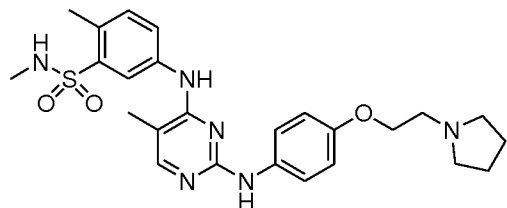
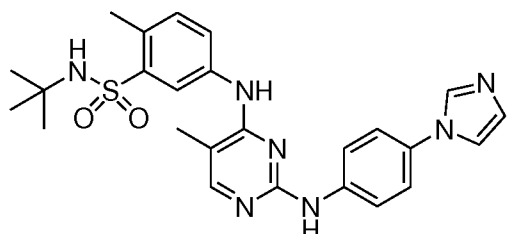
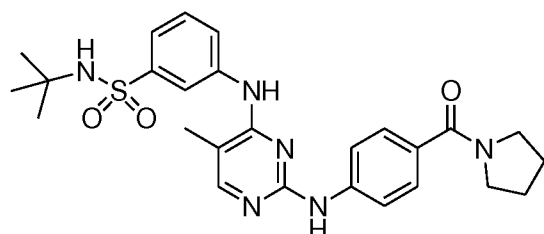
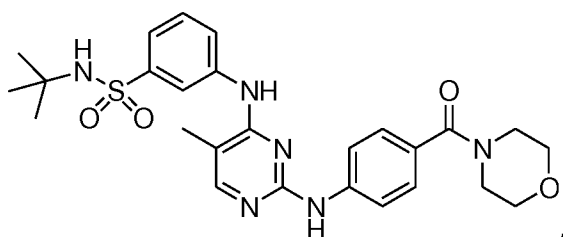
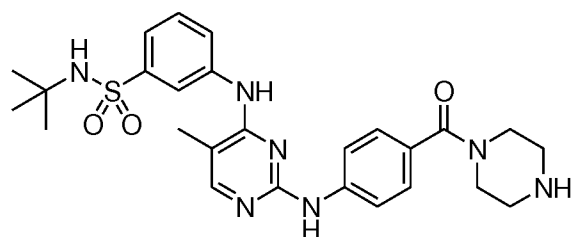
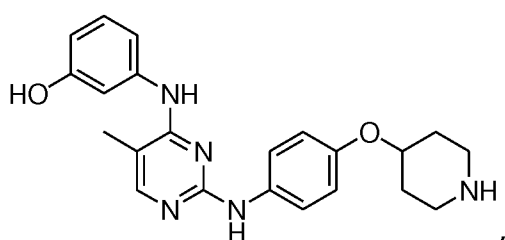
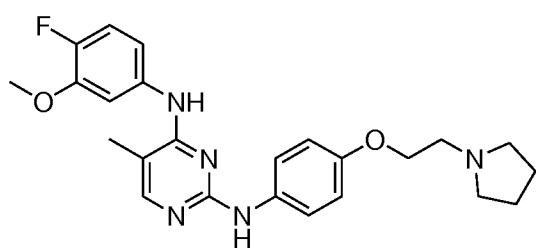
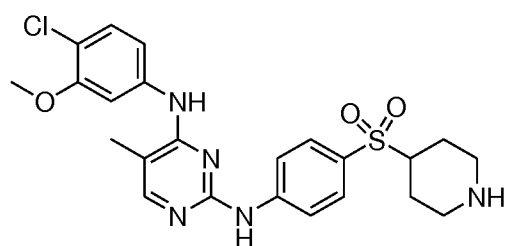
**LXXXIV****LXXXV****LXXXVI****LXXXVII****LXXXVIII****LXXXIX****XC****XCI****XCII**

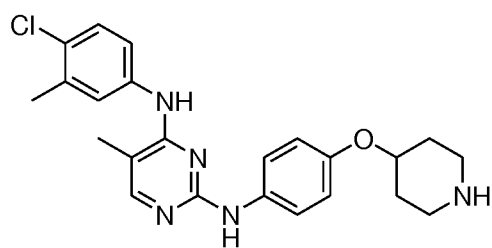
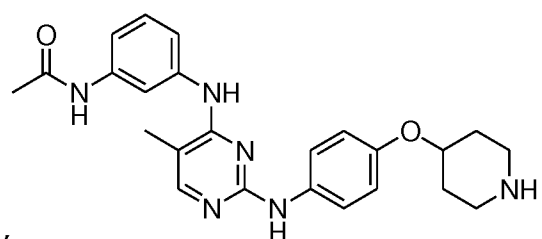
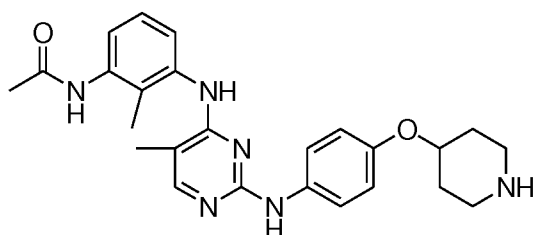
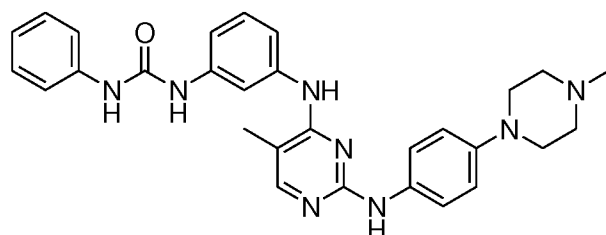
**XCIII****XCVIII****CI****CII****CIV****CV****CVI****CVII****CVIII**

**CXIX****CX****CXI****CXII****CXIII****CXIV****CXV****CXVII****CXVIII**

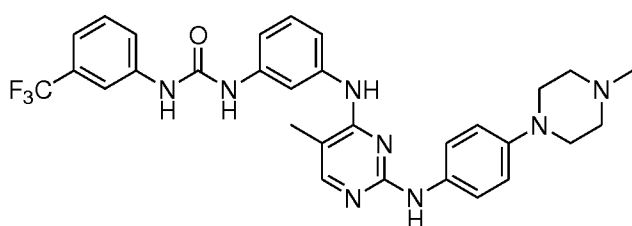
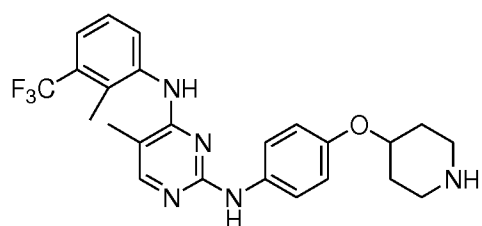
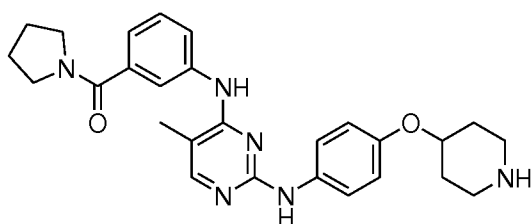
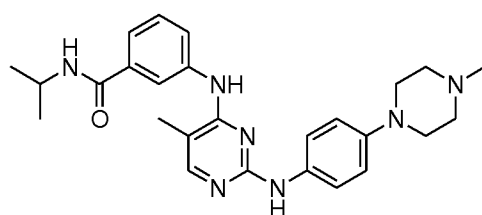
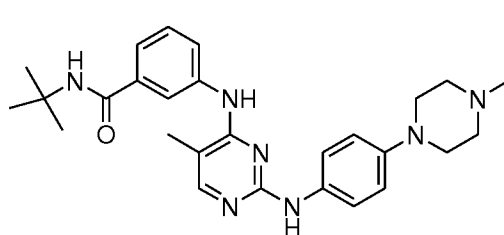
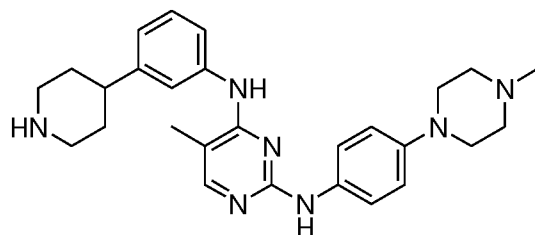
**CXIX****CXXI****CXXII****CXXIII****CXXIV****CXXV****CXXVI**

**CXXVII****CXXVIII****CXXIX****CXXX****CXXXII****CXXXIII****CXXXIV**

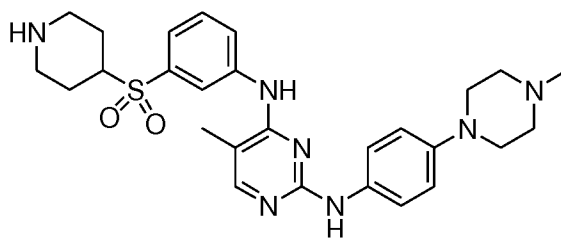
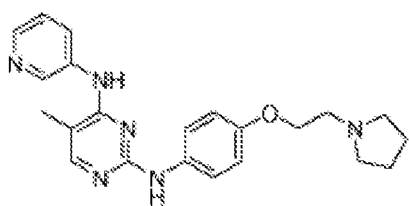
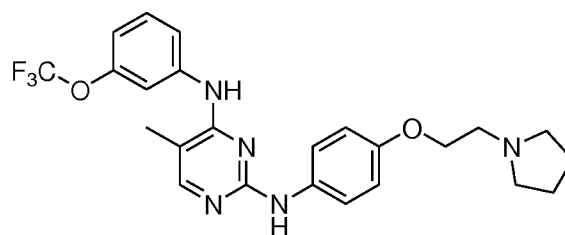
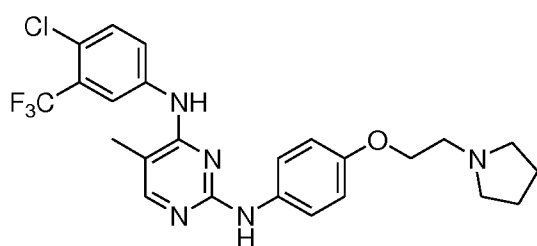
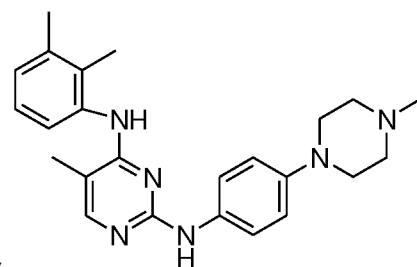
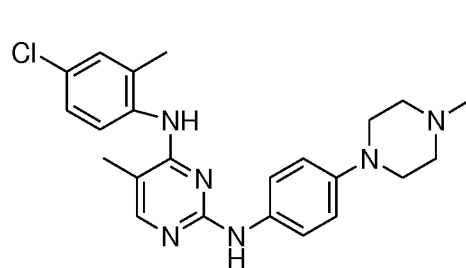
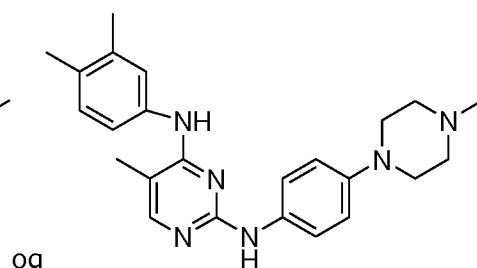
**CXXXV****CXXXVI****CXXXVII****CXXXVIII****CXXXIX****CXL****CXLI****CXLII****CXLIV**

**CXLV****CXLVI****CXLVII****CXLVIII**

5

**CXLIX****CL****CLI****CLII****CLIII****CLIV**

10

**CLV****CLVII****CLVIII****CLIX****CLX****CLXI****CLXII**

eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer, N-oksider og individuelle diastereomerer derav.

6. Farmasøytisk sammensetning,

karakterisert ved at det omfatter minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller dens N-oksider, eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, krystallformer og individuelle diastereomerer derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer for den.

5

7. Forbindelsen ifølge krav 1-5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat, krystallform N-oxid(er) og individuelle diastereomerer derav, eller en sammensetning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en angiogenforbundet forstyrrelse.

10

8. Forbindelsen ifølge krav 1-5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat, krystallform N-oxid(er) og individuelle diastereomerer derav, eller en sammensetning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ forstyrrelse, en kreftsykdom, øyesykdom, betennelse, psoriasis eller en virusinfeksjon.

15

9. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 8, hvor nevnte forstyrrelse er en øyensykdom, og øyensykdommen er proliferativ diabetisk retinopati.

20

10. Forbindelsen ifølge krav 1-5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat, krystallform, N-oxid(er) og individuelle diastereomerer derav, eller en sammensetning i henhold til krav 6 for anvendelse ved behandling av en myeloidforbundet forstyrrelse.

25

11. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 8, hvor nevnte forstyrrelse er en myeloproliferativ forstyrrelse valgt fra gruppen bestående av polycythemia vera, essensiell trombocytomi, og myeloid fibrose med myeloid metaplasti

30

12. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 8, hvor nevnte kreftsykdommen er valgt fra en gruppe bestående av en alimentær/mage- og tarmkanalkreft, tykktarmskreft, leverkreft, hudkreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft, lymfom, leukemi, nyrekreft, lungekreft, muskelkreft, benkreft, urinblærekreft og hjernekreft.

35

13. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 12, hvor nevnte forstyrrelse er leukemi, og leukemien er kronisk myelogen leukemi (CML).

14. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor nevnte kroniske myelogene leukemi er motstandsdyktig overfor nåværende behandlinger.

15. Forbindelsen ifølge krav 2 eller krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller krystallform derav, for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ forstyrrelse i et individ med behov for det.
- 5 16. Forbindelsen ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller krystallform derav, for anvendelse ved behandling av en myeloproliferativ forstyrrelse i et individ med behov for det.