(12) **PATENT**

(11) **341966** (13) **B1**

(19) NO

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20080075	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.06.08 PCT/US2006/022590
(22)	Inng.dag	2008.01.04	(85)	Videreføringsdag	2008.01.04
(24)	Løpedag	2006.06.08	(30)	Prioritet	2005.06.08, US, 60/689,032 2005.08.08, US, 60/706,638 2006.02.24, US, 60/776,636
(41)	Alm.tilgj	2008.03.03			
(45)	Meddelt	2018.03.05			

(73)	Innehaver	Riegel Pharmaceuticals Inc, 1180 Veterans Boulevard, US-CA94080 SOUTH SAN FRANSISCO, USA
(72)	Oppfinner	Rajinder Singh, 1832 Hillman Avenue, US-CA94002 BELMONT, USA Ankush Argade, 639-1 Catamaran Street, US-CA94404 FOSTER CITY, USA Jeffrey Clough, 3520 Bay Road, US-CA94063 REDWOOD CITY, USA Somasekhar Bhamidipati, 888 Foster City Boulevard #Q2, US-CA94404 FOSTER CITY, USA David Carroll, 87 Dolores Street, Apt. 105, US-CA94103 SAN FRANCISCO, USA Holger Keim, 376 Newton Road, US-NJ07481 WYCKOFF, USA Hui Li, 2576 Amethyst Drive, US-CA95051 SANTA CLARA, USA Sambaiah Thota, 4501 Guiso Common, US-CA94536 FREMONT, USA Kin Tso, 142 Mateo Avenue, US-CA94131 SAN FRANCISCO, USA Arvinder Sran, 39900 Blacow Rd # 19, US-CA94538 FREMONT, USA Vanessa Taylor, 518 Noe St, # 3, US-CA94114 SAN FRANCISCO, USA Robin Cooper, 1628 Gauava Trail, US-FL32328-2205 ST. GEORGE ISLAND, USA Brian Wong, 430 Los Altos Avenue, US-CA94022 LOS ALTOS, USA
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

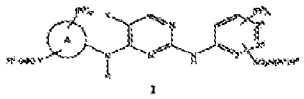
(54) Benevnelse **Sammensetninger og fremgangsmåter for inhibering av JAK-reaksjonsveien.**

(56) Anførte publikasjoner

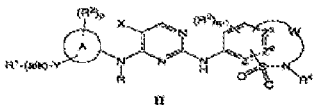
WO 0164654 A1, WO 0204429 A1, WO 2005026130 A1, WO 2005012307 A1, WO 2005012294 A1, WO 2005013996 A2, WO 2004041810 A1, WO 2004041789 A1, WO 02096888 A1

(57) Sammendrag

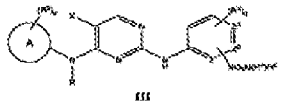
Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser som har formel (I-V) og sammensetninger og fremgangsmåter ved anvendelse av disse forbindelsene ved behandling av tilstander hvori modulering av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendbart.



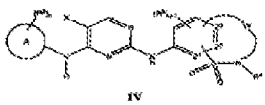
I



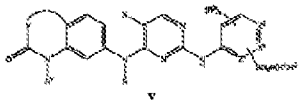
II



III



IV



V

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser, farmasøytiske formuleringer som innbefatter nevnte forbindelser og anvendelse av disse forbindelsene i en fremgangsmåte for behandling av tilstander hvori modulering av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelig.

Proteinkinaser utgjør en stor familie av strukturelt relaterte enzymer som er ansvarlig for kontroll av et antall signaltransduksjonsprosesser i celler (*se for eksempel* Hardie and Hanks, The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Proteinkinaser antas å ha blitt utviklet fra et felles ancestralgen på grunn av konservering av deres struktur og katalytiske funksjon. Tilnærmet alle kinaser inneholder et tilsvarende 250-300 aminosyrekatalytisk domene. Kinasene kan kategoriseres i familier ved substratene difosforylerer (for eksempel, protein-tyrosin, protein-serin/treonin, lipider, etc.). Sekvensmotiver har blitt identifisert som generelt korresponderer til hver av disse familiene (*se for eksempel,* Hanks & Hunter, (1995), *FASEB J.* **9**:576-596; Knighton *et al.*, (1991), *Science* **253**:407-414; Hiles *et al.*, (1992), *Cell* **70**:419-429; Kunz *et al.*, (1993), *Cell* **73**:585-596; Garcia-Bustos *et al.*, (1994), *EMBO J.* **13**:2352-2361).

JAK-kinaser (JAnus Kinaser) er en familie cytoplasmiske proteintyrosinkinaser som inkluderer JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2. hver av JAK-kinaser er selektive for reseptorene til bestemte cytokiner, selv om multiple JAK-kinaser kan påvirkes av bestemte cytokin- eller signaliseringsreaksjonsveier. Studier viser at JAK3 assosierer med den felles gamma (γc) kjeden til de forskjellige cytokinreseptorene. JAK spesielt binder selektivt til reseptorer og deler av cytokinsignaliseringsreaksjonsveien for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 og IL-21. JAK1 reagerer innbyrdes med blant andre reseptorer for cytokiner IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 og IL-21, mens JAK2 reagerer innbyrdes med, blant andre, reseptorer for IL-9 og TNF-α. Etter binding av bestemte cytokiner til deres reseptorer (*for eksempel,* IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 og IL-21), opptrer reseptor oligomerisering, som resulterer i at de cytoplasmiske halene til assosierte JAK-kinaser blir bragt i nærheten og bevirker transfosforylering av tyrosinresiduer på JAK-kinasen. Denne transfosforyleringen resulterer i aktiveringen av JAK-kinasen.

Fosforylerte JAK-kinaser binder forskjellige STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) proteiner. STAT-proteiner, som er DNA-bindende proteiner aktivert ved fosforylering av tyrosinresiduer, fungerer både som signaliseringsmolekyler og transkripsjonsfaktorer og binder til slutt spesifikke DNA-sekvenser tilstede i promoterene til cytokinresponsive geneer (Leonard *et al.*, (2000), *J. Allergy Clin.*

*Immunol.***105:**877-888). JAK/STAT-signalisering har blitt implisert i mediering av mange abnormale immunresponser slike som allergier, astma, autoimmune sykdommer slik som transplantat (allograft) rejeksjon, rheumatoid artrit, amyotrofisk lateral sklerose og multiple sklerose, så vel som ved faste og hematologiske malignanser slik som leukemi og lymfomer. For en gjennomgang av den farmasøytiske intervensjonen av JAK/STAT-reaksjonsveien se Frank, (1999), *Mol. Med.* **5:**432:456 and Seidel *et al.*, (2000), *Oncogene* **19:**2645-2656.

JAK3 spesielt har blitt implisert inn i et antall biologiske prosesser. For eksempel har proliferasjon og overlevelse av murinmastceller indusert av IL-4 og IL-9 vist seg å være avhengig av JAK3- og gammakjedesignalisering (Suzuki et al., (2000), *Blood* **96:**2172-2180). JAK3 spiller også en viktig rolle i IgE reseptormedierte mastcelledegranuleringsresponser (Malaviya *et al.*, (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257:**807-813), og inhibering av JAK3-kinase har vist seg å hindre type I hypersensitivitetsreaksjoner, som inkluderer anafylaksi (Malaviya *et al.*, (1999), *J. Biol. Chem.* **274:**27028-27038). JAK3-inhibering har også vist seg å resultere i immunsupresjon for alograft rejeksjon (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* **33:**3268-3270). JAK3-kinaser har også blitt implisert i mekanismen som involverer tidlig- og senstadier av rheumatoid artritt (Muller-Ladner *et al.*, (2000), *J. Immunal.* **164:**3894-3901); familiær amyotrofisk lateral sklerose (Trieu *et al.*, (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* **267:**22-25); leukemi (Sudbeck *et al.*, (1999), *Clin. Cancer Res.* **5:**1569-1582); mykose fungoider, en form av T-cellelymfom (Nielsen *et al.*, (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* **94:**6764-6769); og abnormal cellevekst (Yu *et al.*, (1997), *J. Immunol.* **159:**5206-5210; Catlett-Falcone *et al.*, (1999), *Immunity* **10:**105-115).

JAK-kinasene, som inkluderer JAK3, er omfattende uttrykt i primære leukemiceller for barn og akuttlymfoblastisk leukemi, den mest vanlige formen for barnekreft, og studier har korreslert STAT-aktivering i visse celler med signaler som regulerer apoptose (Demoulin *et al.*, (1996), *Mol. Cell. Biol.* **16:**4710-6; Jurlander *et al.*, (1997), *Blood.* **89:**4146-52; Kaneko *et al.*, (1997), *Clin. Exp. Immun.* **109:**185-193; and Nakamura *et al.*,(1996), *J. Biol. Chem.* **271:**19483-8). De har også vist seg å være viktige for lymfocyttdifferensiering, funksjon og overlevelse. JAK-3 spiller spesielt en essensiell rolle når det gjelder fungering av lymfocytter, makrofager og mastceller. Gitt viktigheten av denne JAK-kinasen kan forbindelser som modulerer JAK-reaksjonsveien som inkluderer de som er selektive for JAK3, være anvendelig for behandling av sykdommer eller tilstander hvor funksjonen til lymfocytter, makrofager eller mastceller er involvert (Kudlacz *et al.*, (2004) *Am. J. Transplant* **4:**51-57; Changelian (2003)

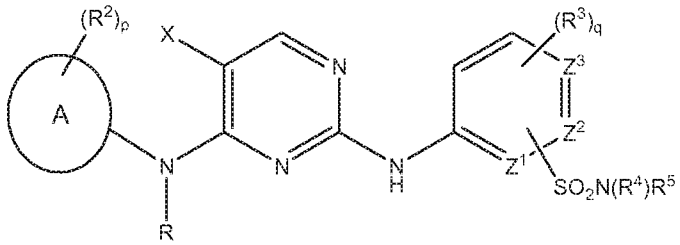
Science **302:**875-878). Tilstander hvor målretting, JAK-reaksjonsveien eller modulering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelig inkluderer leukemi, lymfom, transplantatrejeksjon (*for eksempel* bukspyttkjertelislettransplantatrejeksjon, banmargtransplantatapplikasjoner (*for eksempel* graft-versus-vertssykdom), autoimmune sykdommer (*for eksempel* diabetes) og inflammasjon (*for eksempel* astma, allergiske reaksjoner). Tilstander som kan ha fordel av inhibering av JAK3 er diskutert mer i detalj nedenfor.

I lys av det antall tilstander som kan ha fordel av behandling som involverer modulering av JAK-reaksjonsveien, er det umiddelbart klart at forbindelser som modulerer JAK-reaksjonsveien og fremgangsmåter for anvendelse av disse forbindelsene vil gi vesentlig terapeutisk fordel for et bredt spekter av pasienter. Tilveiebragt heri er nye 2,4-subsituted pyrimidindiaminforbindelser for anvendelse ved behandling av tilstander hvori målretting av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelig.

Patenter og patentsøknader relater til modulering av JAK-reaksjonsveien inkluderer: US patentnr. 5728536; 6080747; 6080748; 6133305; 6177433; 6210654; 6313130; 6316635; 6433018; 6486185; 6506763; 6528509; 6593357; 6608048; 6610688; 6635651; 6677368; 6683082; 6696448; 6699865; 6777417; 6784195; 6825190; US patentappl.publ.nr.. 2001/0007033 A1; 2002/0026053 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2002/0151574 A1; 2003/0040536 A1; 2003/0065180 A1; 2003/0069430 A1; 2003/0225151 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0009996 A1; 2004/0072836 A1; 2004/0082631 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0102506 A1; 2004/0127453 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; 2004/0186157 A1; 2004/0205835 A1; and 2004/0214817 A1; and International patent applications WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO 01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 04/016597A2; WO 04/041789A1; WO 04/041810A1; WO 04/041814A1; WO 04/046112A2; WO 04/046120A2; WO 04/047843A1; WO 04/058749A1; WO 04/058753A1; WO 04/085388A2; WO 04/092154A1; WO 05/009957A1; WO 05/016344A1; WO 05/028475A2 og WO 05/033107A1. Patenter og patentsøknader som beskriver substituert pyrimidindiaminforbindelser inkluderer: US patentsøknadspubl.nr. 2004/0029902 A1; 2005/0234049 A1, og

publisert internasjonale søknader WO 03/063794, WO 04/014382 og WO 05/016893, hvori beskrivelsen av disse er innbefattet heri med referanse. Substituert pyrimidindiaminforbindelser er også beskrevet i internasjonale patentsøknadpublikasjonsnr.: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO 03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/0122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/039101, WO 05/037800 og U.S. patentpubl.nr. 2003/0149064.

Oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse med formel III:



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori:

X er valgt fra gruppen bestående av metyl eller fluor;

R er hydrogen;

ring A er fenyl;

p er 0, 1, 2 eller 3;

hver R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl, alkoksy, substituert alkoksy og halo;

hver av Z^1, Z^2 og Z^3 er karbon;

q er 0, 1, 2 eller 3;

hver R^3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl, alkoksy og substituert alkoksy;

R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl og acyl; eller

R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet bundet til, danner en C_{1-10}heterocyklyl som inkluderer 1-4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel eller substituert C_{1-10}heterocyklyl som inkluderer 1-4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel; og

$-SO_2NR^4R^5$ er *meta* til aminogruppen ved 2-posisjon av pyrimidinet;

hvori:

"substituert alkyl" refererer til en alkylgruppe som har fra 1 til 5 hydrogener erstattet med substituenter valgt fra gruppen bestående av alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, substituert aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_6aryl, karboksyl, karboksylester, cyano, C_2-C_6alkynyl, halo, hydroksy, heteroaryl valgt fra pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridizinyl, triazin, pyrrolyl, indolyl, tiofenyl og furanyl;

"alkoksy" refererer til gruppene –O-C_1-C_{10}alkyl;

"substituert alkoksy" refererer til gruppene –O-(substituert C_1-C_{10} alkyl);

"acyl" refererer til gruppene H-C(O)-, C_1-C_{10}alkyl-C(O)-, C_2-C_6alkenyl-C(O)-;

"acylamino" refererer til gruppene $-NR^{20}C(O)$ C_1-C_{10}alkyl, $-NR^{20}C(O)C_3$-C_{10}cykloalkyl, $-NR^{20}C(O)$ C_3-C_{10}cykloalkenyl, $-NR^{20}C(O)$ C_2-C_6alkenyl;

"acyloksy" refererer til gruppene C_1-C_{10}alkyl-C(O)O-, C_2-C_6alkenyl-C(O)O-;

"amino" refererer til gruppen $–NH_2$;

"substituert amino" refererer til gruppen $–NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonyl" refererer til gruppen $–C(O)-NH_2$;

"substituert aminokarbonyl" refererer til gruppen $-C(O)NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonyloksy" refererer til gruppen $-O-C(O)NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonylamino" refererer til gruppen $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonyl" refererer til gruppen $-SO_2NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonylamino" refererer til gruppen $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$;

"karboksylester" refererer til $-C(O)O-C_1-C_{10}$alkyl;

"substituert heterocyklyl" refererer til en heterocyklylgruppe som er substituert med 1 til 5 C_1-C_{10}alkylsubstituenter;

R^{20} er hydrogen eller C_1-C_{10}alkyl;

R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1-C_{10}alkyl, C_2-C_6alkenyl, eller R^{21} og R^{22} er eventuelt bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk gruppe med fra 1 til 10 karbonatomer, 1 nitrogenatom og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt fra gruppen bestående av nitrogen, svovel eller oksygen;

forutsatt at:

hvis p = 2 og hver av R^2 er metoksy, halo, trihalometyl eller trihalometoksy, da er R^4 og R^5 ikke et hydrogen og en metyl; og

hvis p = 1 og R^2 er klor, da er R^4 og R^5 ikke et hydrogen og en metyl;

eller som er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

I-9 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-10 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-33 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-34 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-35 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-68 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-69 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-74 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-78 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin.

I-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-80 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-81 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-82 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-83 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-84 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-85 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-86 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-87 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-129 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-130 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-132 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-133 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-135 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-136 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-138 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-139 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-140 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-141 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-142 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-144 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-145 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-147 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-148 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-150 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-151 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-152 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-153 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-155 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-156 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-158 N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-159 N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-197 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-198 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-199 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-200 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (76);

I-201 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-202 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-208 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-211 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-212 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-213 5-Fluoro-N4-(4-metoksykarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-214 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-215 5-Fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-216 N2- (3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro- N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-217 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-218 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-219 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-220 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-221 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-222 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-223 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-224 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-225 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-226 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-227 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metoksykarbonylmetyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-228 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-229 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-(2-metylpropionyl)aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-230 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-232 N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-233 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-234 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-235 5-Fluoro-N2-[3-(N-metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-236 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-237 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-238 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-239 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-241 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-242 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-243 N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-244 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-247 N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-248 N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-249 N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-250 N2-{3-[(*N*-5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-251 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-252 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-254 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-255 5-Fluoro-N2-[3-(N-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-257 N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-258 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-259 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-260 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-261 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-262 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-264 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-265 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-266 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-267 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-271 N2-(5-N,N-Dietylaminosulfonyl-2-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-273 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;

I-274 5-Fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-276 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-277 N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (71);

I-278 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-279 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-280 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-281 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-282 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-283 N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-1 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-3 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

II-4 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-6 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]-3-trifluorometylfenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-9 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

II-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

II-11 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-13 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metylaminosulfonyl)-4-metylfenyl]-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-17 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-18 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-13 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-36 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-37 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-39 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-40 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-42 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-43 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-45 N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-46 N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-50 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N-4-[4(1-metylpyrazolyl-3-aminokarbonylmetylen)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-51 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-52 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-55 N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-56 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-57 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-58 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-59 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-60 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-64 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-80 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-91 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-93 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-94 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-106 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-107 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-108 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-109 N2-(3-Aminosulfonyl-4-methyoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2, 4-pyrimidindiamin;

III-110 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-111 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-112 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyloksyfenyl)-5-fluoro- N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-117 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-118 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-120 N2-(3-Aminosulfonylfenyl]-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-121 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindia;

III-123 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-124 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-126 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-127 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IV-1 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-4 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-5 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-6 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-7 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-9 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-11 N2-(3-Aminosulfonylhenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksypyridin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-5 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-7 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-9 (R/S)-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

V-13 N2-(3-Aminosulfonyl4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

V-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanoetylen-benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

V-17 N-2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-18 N-2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-19 (4R)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin) eller (4S)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin);

VIII-1 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(sakrin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin; og

VIII-2 N4-(3-Klor-4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-dioksid-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-12 N2-[3-(N-Acetyl)aminosulfonyl-4-klorfenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-13 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-14 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-17 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-18 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-23 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-propyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-41 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-42 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-43 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-44 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-48 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-49 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(metylaminokarbonyloksymetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-55 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-64 N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylamino)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-67 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[bis(prop-2-ynyl)amino]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-70 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(1-metylpiperazin-4-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-73 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

VI-74 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

VI-75 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-76 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-81 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-95 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-98 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-99 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-100 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-101 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-102 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-hydroksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-111 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin;

VI-113 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-115 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-116 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-3 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-4 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylpiperidin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-5 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-6 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metoksypyrid-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-7 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-9 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-amino-3-metoksypyrid-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (66);

VII-10 N4-(2-Amino-3-metoksypyrid-6-yl)-N2-[3-(etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-11 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-14 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-15 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-17 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-18 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(dimetylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-19 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-20 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3,4-dihydro-(1H)-kinolin-2-one-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-22 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoksypropyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-23 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoksyetyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-26 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-27 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-28 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-30 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-32 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-33 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-35 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-36 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-38 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oksazin-3-on-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-39 5-Amino-N2-(3-amionsulfonylfenyl)-N4-(2,2-dimetyl-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-41 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-42 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-44 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-45 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-46 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-49 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-51 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-53 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-54 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-aminokarbonylbenzofurane-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-55 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-56 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-57 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-58 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-64 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-66 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-67 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-68 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-69 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-70 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-71 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-72 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-73 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

VII-74 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

VII-75 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-76 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-77 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-78 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-80 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-81 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-82 (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-83 (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)- N4-(3-aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-ene-2-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VIII-3 N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-diokso-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IX-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-22 N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-23 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-24 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-25 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-27 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-28 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-29 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-30 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-31 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-33 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-34 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-35 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-37 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-38 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-39 N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-42 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-43 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-45 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(4R)-1-(2-cyanoacetyl)-pyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

IX-46 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

IX-47 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

IX-48 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IX-54 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-6 N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-18 N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-40 N4-(4-Cyanometoksy-3,5-dimetylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-55 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-164 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-175 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-176 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-177 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-210 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-231 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-240 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-245 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-246 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-253 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-256 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-263 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-268 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-272 5-Fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-N2-(5-piperidinsulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-275 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-284 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-285 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-2 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-6 N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-35 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-38 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-41 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-79 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-84 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-90 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-92 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-96 N2-4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-99 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-125 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IV-3 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-8 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-4 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-10 (R/S)-N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-11 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-31 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-77 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl) fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-80 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-94 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

VII-12 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-13 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-24 N4-(3,4-Etylendioksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-29 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-31 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-34 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-43 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-47 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-cyanometyl-5-fluoro-N4-[3-okso-4-metyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-48 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-50 5-Fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-N2-(3-piperidinosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-59 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-N-tert-butoksykarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-60 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-62 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-63 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-2 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-4 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-5 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-9 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-10 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;

IX-13 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-15 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-17 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-18 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-19 N4-(3-cyanometylen-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-N2-[3-(1-metyl-4-aminopiperadin)sulfonyl-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1-metyl-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-26 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-32 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-36 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-41 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-44 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3,5-dimetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl]fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-49 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-1 6-karbonylmetoksy-N4-(3,4-diklorfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-2 6-karbonylmetoksy-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-N4-[3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin; og

X-3 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylindol-6-ylmetylen)-2,4-pyrimidindiamin.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

Forb.	Navn
I-1	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;
I-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;
I-3	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-4	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-5	N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-6	N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-7	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-9	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-10	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-11	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-12	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-13	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-14	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-15	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin;
I-16	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-17	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-18	N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-19	N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-20	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-22	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-23	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-24	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-25	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-26	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-27	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-28	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-29	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-30	N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin (68);
I-31	N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt (69);
I-32	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-33	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

30

I-34	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-35	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-36	N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-37	N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-38	N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;
I-39	N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;
I-40	N4-(4-Cyanometoksy-3,5-dimetylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-41	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-42	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-43	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksypheny)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-44	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-45	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-46	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-47	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-48	N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-49	N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;
I-50	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-51	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-52	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-53	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-54	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-55	N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-56	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-57	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl-5)-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-58	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-59	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-60	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-61	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-62	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-63	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-64	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-65	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-66	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

31

I-67	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-68	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-69	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-70	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-71	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-72	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-73	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-74	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-75	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-76	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-77	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-78	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin.
I-79	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-80	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-81	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-82	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-83	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-84	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-85	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-86	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-87	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-88	N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-89	N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-90	N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-91	N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-92	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-93	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-94	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-95	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-96	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-97	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-98	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-99	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

32

I-100	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-101	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-102	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-103	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-104	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-105	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-106	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-107	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-108	N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-109	N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-110	N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-111	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-112	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-113	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-114	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-115	N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-116	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-117	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-118	N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-119	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-120	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-121	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-122	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-123	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-124	Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-125	N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-126	N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-127	N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-128	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-129	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-130	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-131	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-132	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

33

I-133	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-134	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-135	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-136	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-137	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-138	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-139	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-140	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-141	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-142	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-143	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-144	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-145	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-146	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-147	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-148	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-149	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-150	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-151	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-152	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-153	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-154	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-155	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-156	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-157	N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-158	N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-159	N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-160	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-161	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-162	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-163	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-164	N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-165	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

34

I-166	N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-167	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
I-168	N2-(3-Amino-4-metylsulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
I-169	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-170	5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-171	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-172	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-173	5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-174	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-175	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-176	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-177	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-178	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)- 5-fluoro-N4-[4-(3-pyridylmetoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-179	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-180	5-Metyl-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-181	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-182	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-183	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-184	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-185	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-186	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-187	N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-188	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-189	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-190	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-191	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-192	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)-metylentiofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-193	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-194	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-195	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-196	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-4-[(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin Hydroklorid Salt;
I-197	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-198	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

35

I-199	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-200	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (76);
I-201	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-202	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-203	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-204	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]2,4-pyrimidindiamin;
I-205	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-206	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-207	5-Fluoro-N2-(3-morfolinosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-208	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-209	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-210	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-211	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-212	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-213	5-Fluoro-N4-(4-metoksykarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-214	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-215	5-Fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-216	N2- (3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro- N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-217	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-218	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-219	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-220	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-221	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
I-222	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-223	N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-224	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-225	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-226	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

36

I-227	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metoksykarbonylmetyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-228	5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-229	5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-(2-metylpropionyl)aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-230	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (59, X= H);
I-231	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-232	N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-233	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-234	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-235	5-Fluoro-N2-[3-(N-metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-236	5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
I-237	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-238	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-239	5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-240	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-241	N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-242	5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;
I-243	N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;
I-244	N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-245	N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-246	N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-247	N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-248	N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-249	N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-250	N2-{3-[(*N*-5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

37

I-251	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-252	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (60);
I-253	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-254	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-255	5-Fluoro-N2-[3-(N-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-256	N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-257	N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-258	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-259	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-260	5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-261	N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-262	5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
I-263	N2-[4-(2-*N,N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-264	5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
I-265	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-266	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-267	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-268	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-269	5-fluoro-N2-(4-N-metylaminosulfonyl)-3-metoksyfenyl-N4-(4-trifluorometoksy-3-klorfenyl)- 2,4-pyrimidindiamin;
I-270	5-fluoro-N4-(3-hydroksyfenyl)- N2-(4-N-metylaminosulfonyl)-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-271	N2-(5-N,N-Dietylaminosulfonyl-2-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-272	5-Fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-N2-(5-piperidinsulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
I-273	5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;
I-274	5-Fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

38

I-275	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-276	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
I-277	N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (71);
I-278	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-279	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-280	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-281	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-282	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-283	N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-284	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
I-285	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-1	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-3	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
II-4	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-5	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-6	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]-3-trifluorometylfenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-7	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
II-9	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
II-10	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
II-11	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-12	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-13	5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metylaminosulfonyl)-4-metylfenyl]-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-14	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-15	N2-[3,5-bis(Aminosulfonyl)fenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-17	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-18	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
II-19	N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-metylpyrazol-3-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
II-20	N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-etylpyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
II-21	N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-metylpyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
II-22	N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

39

III-1	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-2	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-3	N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-4	N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-5	N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
III-6	N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
III-7	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-9	N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-10	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-11	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
III-12	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
III-13	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-14	N2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-15	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-17	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-18	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-19	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-20	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-22	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-23	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-24	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-25	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-26	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-27	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin og dets prodrug
III-28	N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
III-29	N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt
III-30	N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
III-31	N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
III-32	N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-33	N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

40

III-34	N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-35	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-36	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-37	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-38	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-39	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-40	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-41	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-42	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-43	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-44	N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-45	N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-46	N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-47	N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)- 2,4-pyrimidindiamin;
III-48	N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-49	N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
III-50	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N-4-[4(1-metylpyrazolyl-3-aminokarbonylmetylen)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-51	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-52	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-53	N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-54	N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-55	N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-56	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-57	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-58	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-59	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-60	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-61	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-62	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-63	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-64	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-65	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-66	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

41

III-67	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-68	5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;
III-69	5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;
III-70	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-71	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-72	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-73	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin Hydroklorid Salt;
III-74	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-75	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-76	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-77	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-78	5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-79	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-80	Fremstilling av N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-81	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-82	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-83	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-84	N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-85	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin hydroklorid
III-86	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin dihydroklorid
III-87	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-88	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-89	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-90	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-91	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-92	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-93	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-94	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-95	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-96	N2-4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-97	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-98	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-99	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

42

III-100	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-101	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-102	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-103	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-104	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-105	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylenoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-106	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
III-107	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-108	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
III-109	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methyoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2, 4-pyrimidindiamin;
III-110	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-111	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-112	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyloksyfenyl)-5-fluoro- N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
III-113	N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-114	N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-115	N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-116	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-117	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-118	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-119	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-120	N2-(3-Aminosulfonylfenyl]-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-121	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindia;
III-122	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-123	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-124	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-125	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-126	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-127	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
III-128	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin *p*-toluensulfonsyresalt;
III-129	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin metansulfonsyresalt;
IV-1	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-3	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

43

IV-4	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-5	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-6	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-7	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-8	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-9	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-10	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-11	N2-(3-Aminosulfonylhenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IV-12	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-1	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksypyridin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-3	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-4	Rasemisk N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-5	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-6	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-7	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-9	(R/S)-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-10	(R/S)-N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
V-11	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
V-12	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
V-13	N2-(3-Aminosulfonyl4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
V-14	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
V-15	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
V-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanoetylen-benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
V-17	N-2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
V-18	N-2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
V-19	(4R)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin) or (4S)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin)
VIII-1	5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(sakrin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin; og
VIII-2	N4-(3-Klor-4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-dioksid-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin.

44

En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

Forb.	Navn
VI-1	5-Fluoro-N4-(3-hydroksyfenyl)-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-3	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-4	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-5	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-6	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-7	N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-8	N4-(3,4-Diklorfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-9	N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-10	N4-(3,4-Diklorfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-11	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-12	N2-[3-(N-Acetyl)aminosulfonyl-4-klorfenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-13	N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-14	N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-15	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-17	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-18	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-19	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-20	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-22	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-propyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-23	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-propyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-24	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-25	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-26	N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-27	2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-28	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin;
VI-29	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-30	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-31	N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

45

Forb.	Navn
VI-32	N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-33	N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-34	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-35	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-36	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-37	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-38	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-39	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-40	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-41	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-42	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-43	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-44	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-45	N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksy-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-46	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-47	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-48	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-49	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(metylaminokarbonyloksymetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-50	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-51	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-52	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksymetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-53	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-54	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-vinylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-55	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-56	5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-57	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-58	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-59	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-60	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-61	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(but-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-62	N2-[3-propionylaminosulfonyl-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-63	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(2-propyl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-64	N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-65	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylamino)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

46

Forb.	Navn
VI-66	N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt
VI-67	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[bis(prop-2-ynyl)amino]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-68	5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-metylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-69	5-Fluoro-N2-{[4-metyl-3-((1-metylpiperidin-4-yl)aminosulfonyl)]fenyl}- N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-70	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(1-metylpiperazin-4-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-71	N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-72	N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-73	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
VI-74	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
VI-75	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-76	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-77	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl) fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-78	5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-79	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-80	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-81	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-82	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-83	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-84	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-85	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-86	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-87	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-88	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-89	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-90	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-91	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-92	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-93	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-94	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-95	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;
VI-96	N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-97	N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-fluorofenyl)5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-98	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-99	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

47

VI-100	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-101	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-102	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-hydroksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-103	N4-[4(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VI-104	N4-[4-(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;
VI-105	N4-(3,4-diklorfenyl)-N4-metyl-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietyl)aminosulfonyl-4-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-106	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metoksy-3-klorfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-107	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metoksy-3-klorfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VI-108	N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-109	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-110	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-111	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin;
VI-112	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin;
VI-113	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-114	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-115	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VI-116	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-1	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-3	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-4	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylpiperidin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-5	Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-6	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metoksypyrid-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-7	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-9	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-amino-3-metoksypyrid-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (66);
VII-10	N4-(2-Amino-3-metoksypyrid-6-yl)-N2-[3-(etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-11	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-12	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-13	N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-14	N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-15	N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

48

VII-17	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-18	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(dimetylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-19	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-20	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3,4-dihydro-(1H)-kinolin-2-one-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-22	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoksypropyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-23	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoksyetyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-24	N4-(3,4-Etylendioksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-25	N4-(3,4-Ethyenedioksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-26	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-27	Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-28	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-29	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-30	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-31	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-32	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-33	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-34	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-35	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-36	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-37	N4-(2,2-Dimetyl-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin-6-yl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-38	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oksazin-3-on-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-39	5-Amino-N2-(3-amionsulfonylfenyl)-N4-(2,2-dimetyl-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-40	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-41	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-42	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-43	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-44	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-45	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-46	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-47	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-cyanometyl-5-fluoro-N4-[3-okso-4-metyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

49

VII-48	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-49	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-50	5-Fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-N2-(3-piperidinosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-51	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-52	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-53	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-54	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-aminokarbonylbenzofurane-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-55	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-56	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-57	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-58	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-59	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-N-tert-butoksykarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-60	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-61	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-62	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-63	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
VII-64	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-65	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-66	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-67	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-68	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-69	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-70	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-71	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-72	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-73	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin
VII-74	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin
VII-75	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-76	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
VII-77	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-78	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-79	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-80	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

50

VII-81	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
VII-82	(1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
VII-83	(1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)- N4-(3-aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-ene-2-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin; og
VIII-3	N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-diokso-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

51

Forb.	Navn
IX-1	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-2	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-3	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-4	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-5	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-6	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-7	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-9	N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-10	N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-11	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-12	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;
IX-13	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-14	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-15	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-16	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-17	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-18	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-19	N4-(3-cyanometylen-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-N2-[3-(1-metyl-4-aminopiperadin)sulfonyl-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-20	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1-metyl-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-22	N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-23	N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-24	N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-25	N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-26	N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-27	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-28	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-29	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-30	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-31	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-32	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

52

IX-33	5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-34	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-35	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-36	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-37	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-38	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-39	N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-40	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-41	N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-42	N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-43	N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-44	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3,5-dimetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl]fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;
IX-45	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(4R)-1-(2-cyanoacetyl)-pyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
IX-46	N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin
IX-47	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin
IX-48	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin
IX-49	N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin
IX-50	N4-(3,4-Dimetoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-51	N4-(3,5-Dimetoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-52	N4-(4-Klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-53	N4-(3-Klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
IX-54	5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
X-1	6-karbonylmetoksy-N4-(3,4-diklorfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;
X-2	6-karbonylmetoksy-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-N4-[3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin; and
X-3	N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylindol-6-ylmetylen)-2,4-pyrimidindiamin.

53

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en fremgangsmåte for inhibering av en aktivitet til en JAK-kinase, som innbefatter å bringe *in vitro* en JAK3-kinase i kontakt med en mengde av en forbindelse effektiv til å inhibere en aktivitet til JAK-kinasen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, slik det er beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en T-cellemediert autoimmun sykdom, som innbefatter administrering til en pasient som lider av en slik autoimmun sykdom en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle den autoimmune sykdommen.

I enda en ytterligere utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en T-cellemediert autoimmun sykdom, som innbefatter administering til en pasient som lider av en slik autoimmun sykdom en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle den autoimmune sykdommen hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med, eller supplementerende med, en forbindelse som inhiberer Syk-kinase med en IC_{50} i området 10 μM eller mindre.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allografttransplantatrejeksjon hos en transplantatrecipient, som innbefatter administering til transplantatrecipienten i en mengde effektiv til å behandle eller endre rejeksjonen. Rejeksjonen kan være akuttrejeksjon eller kronisk rejeksjon. Rejeksjonene kan også medieres av hos HVGR eller GVHR. I visse utførelsesformer er alograftransplantatet valgt fra en nyre, et hjerte, en lever og en lunge. Forbindelsen kan eventuelt administreres i kombinasjon med, eller supplementerende med, en immunosuppresant. I visse foretrukne utførelsesformer er immunosuppresanten valgt fra cyklokorin, takrolimus, sirolimus, en inhibitor av IMPDG, mykofenolat, mykofanolatmofetil, et anti-T-celle antistoff og OKT3.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en type IV hypersensitivitetsreaksjon, som innbefatter administering til et subjekt en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre

hypersensitivitetsreaksjonen. I en foretrukken utførelsesform blir forbindelsen administrert før eksponering for et allergen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en fremgangsmåte for å inhibere en signaltransduksjonsskade hvori JAK3-kinase spiller en rolle, som innbefatter å bringe en celle som uttrykker en reseptor involvert i en slik signaliseringskaskade i kontakt in vitro med en forbindelse hvori forbindelsene er valgt fra forindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

Det er også beskrevet heri en fremgangsmåte for behandling eller hindring en JAK-kinasemediert sykdom, som innbefatter administering til et subjekt i en mengde av forbindelse effektiv til å behandle eller hindre den JAK-kinasemedierte sykdommen hvori forbndelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og forbindelsene i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3). I en foretrukket utførelsesform er den JAK-medierte sykdommen valgt fra gruppen bestående av HVGR, GVHR, akutt hallograf 3 rejeksjon og kronisk allograft rejeksjon.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk formulering som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel, konserveringsmiddel eller stabilisator, eller blandinger derav.

Det er også beskrevet heri et kit som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og forbindelsene i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3) eller et prodrug derav, pakning og instruksjoner for anvendelse. Kittet kan inkludere en farmasøytisk formulering som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og forbindelsen i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3) eller et prodrug derav, og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel, konserveringsmiddel eller stabilisator, eller blandinger derav, pakning og instruksjoner for anvendelse.

Oppfinnelsen omfatter forbindelser og sammensetningene som innbefatter disse forbindelsene, og forbindelsene og sammensetningene for anvendelse ved behandling av

tilstander hvori modulering av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelige.

Slik det anvendes heri skal følgende definisjoner gjelde med mindre annet er indikert.

"Alkyl" refererer til monovalente mettede alifatiske hydrokarbylgrupper som har fra 1 til 10 karbonatomer og foretrukket 1 til 6 karbonatomer. Dette begrepet inkluderer for eksempel lineære og forgrenede hydrokarbylgrupper slike som metyl (CH_3-), etyl (CH_3CH_2-), *n*-propyl ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropyl ($(CH_3)_2CH$-), *n*-butyl ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutyl ($(CH_3)_2CHCH_2$-), *sec*-butyl ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-), *t*-butyl ($(CH_3)_3C$-), *n*-pentyl ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-) og neopentyl ($(CH_3)_3CCH_2$-).

"Substituert alkyl" refererer til en alkylgruppe som har fra 1 til 5 hydrogener erstattet med substituenter valgt fra gruppen bestående av alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminotiokarbonyl, aminokarbonylamino, aminotiokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonyloksy, aminosulfonylamino, amidino, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, aryltio, substituert aryltio, karboksyl, karboksylester, (karboksylester)amino, (karboksylester)oksy, cyano, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkyloksy, substituert cykloalkyloksy, cykloalkyltio, substituert cykloalkyltio, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, cykloalkenyloksy, substituert cykloalkenyloksy, cykloalkenyltio, substituert cykloalkenyltio, alkynyl, substituert alkynyl, guanidino, substituert guanidino, halo, hydroksy, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroaryloksy, substituert heteroaryloksy, heteroaryltio, substituert heteroaryltio, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, heterocyklyloksy, substituert heterocyklyloksy, heterocyklyltio, substituert heterocyklyltio, nitro, SO_3H, sulfonyl, sulfonyloksy, tioacyl, tiol, alkyltio, substituert alkyltio, silyl og trialkylsilyl hvori nevnte substituenter er definert heri. I noen utførelsesformerhar alkyl 1 til 3 av de tidligere nevnte gruppene. I andre utførelsesformer hara lkyl 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene.

"Alkylen" refererer til divalente mettede alifatiske hydrokarbylgrupper som foretrukket har fra 1 til 5 og mer foretrukket fra 1 til 3 karbonatomer som enten er rettkjedede eller forgrenede. Dette begrepet er eksemplifisert ved grupper slike som metylen (-CH_2-), etylen (-CH_2CH_2-), n-propylen (-$CH_2CH_2CH_2$-), iso-propylen (-$CH_2CH(CH_3)$-) or (-$CH(CH_3)CH_2$-) og lignende.

"Substituert alkylen" refererer til en alkylengruppe som har fra 1 til 3 hydrogener erstattet med substituenter valgt fra gruppen bestående av alkyl, substituert alkyl, alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminoacyl, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, cyano, halogen, hydroksyl, nitro, karboksyl, karboksylester, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, substituert heterosyklisk hvori nevnte substituenter er definert heri. I noen utførelsesformer har alkylen 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene.

"Alkoksy" refererer til gruppene –O-alkyl, -O-alkenyl og –O-alkynyl, hvori alkyl, alkenyl og alkynyl er som definert heri.

"Substituert alkoksy" refererer til gruppene –O-(substituert alkyl), -O-(substituert alkenyl) og –O-(substituert alkynyl), hvori substituert alkyl, substituert alkenyl og substituert alkynyl er som definert heri.

"Acyl" refererer til gruppene H-C(O)-, alkyl-C(O)-, substituert alkyl-C(O)-, alkenyl-C(O)-, substituert alkenyl-C(O)-, alkynyl-C(O)-, substituert alkynyl-C(O)-cykloalkyl-C(O)-, substituert cykloalkyl-C(O)-, cykloalkenyl-C(O)-, substituert cykloalkenyl-C(O)-, aryl-C(O)-, substituert aryl-C(O)-, heteroaryl-C(O)-, substituert heteroaryl-C(O)-, heterosyklisk-C(O)- og substituert heterosyklisk-C(O)-, hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk and substituert heterosyklisk er som definert heri. Acyl inkluderer "acetyl"-gruppen $CH_3C(O)$-.

"Acylamino" refererer til gruppene $–NR^{20}C(O)$alkyl, $-NR^{20}C(O)$substituert alkyl, $-NR^{20}C(O)$cykloalkyl, $-NR^{20}C(O)$substituert cykloalkyl, $-NR^{20}C(O)$cykloalkenyl, $-NR^{20}C(O)$substituert cykloalkenyl, $-NR^{20}C(O)$alkenyl, $-NR^{20}C(O)$substituert alkenyl, $-NR^{20}C(O)$alkynyl, $-NR^{20}C(O)$substituert alkynyl, $-NR^{20}C(O)$aryl, $-NR^{20}C(O)$substituert aryl, $-NR^{20}C(O)$heteroaryl, $-NR^{20}C(O)$substituert heteroaryl, $-NR^{20}C(O)$heterosyklisk, and $-NR^{20}C(O)$substituert heterosyklisk hvori R^{20} er hydrogen eller alkyl og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl,

heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Acyloksy" refererer til gruppene alkyl-C(O)O-, substituert alkyl-C(O)O-, alkenyl-C(O)O-, substituert alkenyl-C(O)O-, alkynyl-C(O)O-, substituert alkynyl-C(O)O-, aryl-C(O)O-, substituert aryl-C(O)O-, cykloalkyl-C(O)O-, substituert cykloalkyl-C(O)O-, cykloalkenyl-C(O)O-, substituert cykloalkenyl-C(O)O-, heteroaryl-C(O)O-, substituert heteroaryl-C(O)O-, heterosyklisk-C(O)O- og substituert heterosyklisk-C(O)O- hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Amino" refererer til gruppen $-NH_2$.

"Substituert amino" refererer til gruppen $-NR^{21}R^{22}$ hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-substituert alkyl, $-SO_2$-alkenyl, $-SO_2$-substituert alkenyl, $-SO_2$-cykloalkyl, $-SO_2$-substituert cykloalkyl, $-SO_2$-cykloalkenyl, $-SO_2$-substituert cykloalkenyl,$-SO_2$-aryl, $-SO_2$-substituert aryl, $-SO_2$-heteroaryl, $-SO_2$-substituert heteroaryl, $-SO_2$-heterosyklisk og $-SO_2$-substituert heterosyklisk og hvori R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet, sammen med nitrogenet bundet dertil, for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, forutsatt at R^{21} og R^{22} begge ikke er hydrogen, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri. Når R^{21} er hydrogen og R^{22} er alkyl, blir den substituerte aminogruppen til tider referert til heri som "alkylamino." Når R^{21} og R^{22} er alkyl blir den substituerte aminogruppen til tider referert til heri som "dialkylamino." Med referanse til et monosubstituert amino er det ment at enten R^{21} eller R^{22} er hydrogen, men ikke begge. Med referanse til et disubstituert amino er det ment at enten R^{21} eller R^{22} er hydrogen.

"Aminoacyl" refererer til gruppen -C(O)NR^{21}R^{22} hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminotiokarbonyl" refererer til gruppen -C(S)NR^{21}R^{22} hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminokarbonylamino" refererer til gruppen -NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22} hvor R^{20} er hydrogen eller alkyl og R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminotiokarbonylamino" refererer til gruppen -NR^{20}C(S)NR^{21}R^{22} hvor R^{20} er hydrogen eller alkyl og R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk and substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminoacyloksy" refererer til gruppen –O–C(O)$NR^{21}R^{22}$ hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminosulfonyl" refererer til gruppen –$SO_2NR^{21}R^{22}$ hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminosulfonyloksy" refererer til gruppen –O-$SO_2NR^{21}R^{22}$ hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert

heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aminosulfonylamino" refererer til gruppen $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$ hvor R^{20} er hydrogen eller alkyl og R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkyenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkyenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Sulfonylamino" refererer til gruppen $-NR^{21}SO_2R^{22}$ hvor R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk, og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med atomene bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Amidino" refererer til gruppen $-C(=NR^{20})R^{21}R^{22}$ hvor R^{20}, R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, substituert aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og hvor R^{21} og R^{22} eventuelt er bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, og hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl,

alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Aryl" eller "Ar" refererer til en monovalent aromatisk karboksylsyregruppe av fra 6 til 14 karbonatomer som har en enkelt ring (*for eksempel* fenyl) eller multiple kondenserte ringer (*for eksempel*, naftyl eller antryl) hvilke kondenserte ringer kan eller kan ikke være aromatiske (*for eksempel* 1,2,3,4-tetrahydronaftalen og lignende) forutsatt at bindingspunktet er et aromatisk karbonatom. Noen representative eksempler inkluderer 1H-indenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl (indanyl), 1,2-dihydronaftalenyl (tetralenyl), 1,4-dihydronaftalenyl (tetralenyl), 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl (tetralinyl), 9,10-dihydrophenantrenyl, 9H-fluorenyl, 4a,10-dihydroanthracenyl, 4a,9,9a,10-tetrahydroantracenyl, fenantrenyl, anthracenyl, fenalenyl, etc. Foretrukne arylgrupper inkluderer fenyl og naftyl.

"Substituert aryl" refererer til arylgrupper som har 1 til 5 hydrogener erstattet med substituenter valgt fra gruppen bestående av alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminotiokarbonyl, aminokarbonylamino, aminotiokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonyloksy, aminosulfonylamino, amidino, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, aryltio, substituert aryltio, karboksyl, karboksylester, (karboksylester)amino, (karboksylester)oksy, cyano, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkyloksy, substituert cykloalkyloksy, cykloalkyltio, substituert cykloalkyltio, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, cykloalkenyloksy, substituert cykloalkenyloksy, cykloalkenyltio, substituert cykloalkenyltio, guanidino, substituert guanidino, halo, hydroksy, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroaryloksy, substituert heteroaryloksy, heteroaryltio, substituert heteroaryltio, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, heterocyklyloksy, substituert heterocyklyloksy, heterocyklyltio, substituert heterocyklyltio, nitro, SO_3H, sulfonyl, sulfonyloksy, tioacyl, tiol, alkyltio og substituert alkyltio, hvori nevnte substituenter er definert heri. I noen utførelsesformer har arylet 1 til 3 av de tidligere nevnte gruppene. I andre utførelsesformer har arylet 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene. I noen utførelsesformer har arylgruppen multiple kondenserte ringer (*for eksempel* naftyl eller antryl) hvilke kondenserte ringer kan ikke være aromatiske (*for eksempel* 1,2,3,4-tetrahydronaftalen og lignende), de ikke-aromatiske

kondenserte ringene kan eventuelt være substituerte med okso i tillegg til de ovenfor definerte substituentene.

"Aryloksy" refererer til gruppen –O-aryl, hvor aryl er som definert heri, som inkluderer for eksempel fenoksy, naftoksy og lignende.

"Substituert aryloksy" refererer til gruppen –O-(substituert aryl) hvor substituert aryl er som definert heri.

"Aryltio" refererer til gruppen –S-aryl, hvor aryl er som definert heri.

"Substituert aryltio" refererer til gruppen –S-(substituert aryl), hvor substituert aryl er som definert heri.

"Alkenyl" refererer til monovalent umettede hydrokarbylgrupper som har fra 2 til 6 karbonatomer og foretrukket 2 til 4 karbonatomer og som har minst 1 og foretrukket fra 1 til 2 umettethetsseter. Slike grupper er eksemplifisert ved vinyl, allyl, but-3-en-1-yl og lignende.

"Substituert alkenyl" refererer til alkenylgrupper som har fra 1 til 3 substituenter, valgt fra gruppen bestående av alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminotiokarbonyl, aminokarbonylamino, aminotiokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonyloksy, aminosulfonylamino, amidino, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, aryltio, substituert aryltio, karboksyl, karboksylester, (karboksylester)amino, (karboksylester)oksy, cyano, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkyloksy, substituert cykloalkyloksy, cykloalkyltio, substituert cykloalkyltio, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, cykloalkenyloksy, substituert cykloalkenyloksy, cykloalkenyltio, substituert cykloalkenyltio, guanidino, substituert guanidino, halo, hydroksy, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroaryloksy, substituert heteroaryloksy, heteroaryltio, substituert heteroaryltio, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, heterocyklyloksy, substituert heterocyklyloksy, heterocyklyltio, substituert heterocyklyltio, nitro, SO_3H, sulfonyl, sulfonyloksy, tioacyl, tiol, alkyltio og substituert alkyltio, hvori nevnte substituenter er definert heri og med den betingelsen at en hvilken som helst hydroksysubstitusjon ikke er bundet til et vinyl (umettet) karbonatom. I noen utførelsesformer har alkenylet 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene.

"Alkenylen" refererer til divalente umettede hydrokarbylgrupper som har fra 2 til 10 karbonatomer og foretrukket 2 til 6 karbonatomer og som har minst 1 og foretrukket fra minst 1-2 seter fra vinyl (dobbeltbinding) umettethet. Begrepet "alkenylen" omfatter en hvilken som helst og alle kombinasjoner av *cis* og *trans* isomerer som oppstår fra tilstedeværelse av umettethet.

"Substituert alkenylen" refererer til divalent alkenylengruppe som har fra 1 til 3 substituents valgt fra gruppen bestående av alkyl, substituert alkyl, alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, amino, substituert amino, aminoacyl, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, cyano, halogen, hydroksyl, nitro, karboksyl, karboksylesters, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk forutsatt at enhver hydroksylsubstitusjon ikke er på et vinylkarbonatom. I noen utførelsesformer har alkenylenet 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene.

"Alkynyl" refererer til monovalente umettede hydrokarbylgrupper som har fra 2 til 6 karbonatomer og foretrukket 2 til 3 karbonatomer og har minst en 1 og foretrukket fra 1 til 2 trippelbindingumettethetsseter.

"Substituert alkynyl" refererer til alkynylgrupper som har fra 1 til 3 substituenter, valgt fra gruppen bestående av alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminotiokarbonyl, aminokarbonylamino, aminotiokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonyloksy, aminosulfonylamino, amidino, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, aryltio, substituert aryltio, karboksyl, karboksylester, (karboksylester)amino, (karboksylester)oksy, cyano, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkyloksy, substituert cykloalkyloksy, cykloalkyltio, substituert cykloalkyltio, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, cykloalkenyloksy, substituert cykloalkenyloksy, cykloalkenyltio, substituert cykloalkenyltio, guanidino, substituert guanidino, halo, hydroksy, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroaryloksy, substituert heteroaryloksy, heteroaryltio, substituert heteroaryltio, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, heterocyklyloksy, substituert heterocyklyloksy, heterocyklyltio, substituert heterocyklyltio, nitro, SO_3H, sulfonyl, sulfonyloksy, tioacyl, tiol, alkyltio og substituert alkyltio, hvori nevnte substituenter er som definert heri og med den betingelsen at en

hvilken som helst hydroksysubstitusjon ikke er bundet til et acetylenisk karbonatom. I noen utførelsesformer har alkynylet 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene.

"Karboksyl" eller "karboksy" refererer til –COOH eller salter derav.

"Karboksylester" eller "karboksyester" refererer til gruppene -C(O)O-alkyl, -C(O)O-substituert alkyl, -C(O)O-alkenyl, -C(O)O-substituert alkenyl, -C(O)O-alkynyl, -C(O)O-substituert alkynyl, -C(O)O-aryl, -C(O)O-substituert aryl, -C(O)O-cykloalkyl, -C(O)O-substituert cykloalkyl, -C(O)O-cykloalkenyl, -C(O)O-substituert cykloalkenyl, -C(O)O-heteroaryl, -C(O)O-substituert heteroaryl, -C(O)O-heterosyklisk, and -C(O)O-substituert heterosyklisk hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"(Karboksylester)amino" refererer til gruppen -NR-C(O)O-alkyl, substituert -NR-C(O)O-alkyl, -NR-C(O)O-alkenyl, -NR-C(O)O-substituert alkenyl, -NR-C(O)O-alkynyl, -NR-C(O)O-substituert alkynyl, -NR-C(O)O-aryl, -NR-C(O)O-substituert aryl, -NR-C(O)O-cykloalkyl, -NR-C(O)O-substituert cykloalkyl, -NR-C(O)O-cykloalkenyl, -NR-C(O)O-substituert cykloalkenyl, -NR-C(O)O-heteroaryl, -NR-C(O)O-substituert heteroaryl, -NR-C(O)O-heterosyklisk, og -NR-C(O)O-substituert heterosyklisk hvori R er alkyl eller hydrogen og alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"(Karboksylester)oksy" refererer til gruppen -O-C(O)O-alkyl, substituert -O-C(O)O-alkyl, -O-C(O)O-alkenyl, -O-C(O)O-substituert alkenyl, -O-C(O)O-alkynyl, -O-C(O)O-substituert alkynyl, -O-C(O)O-aryl, -O-C(O)O-substituert aryl, -O-C(O)O-cykloalkyl, -O-C(O)O-substituert cykloalkyl, -O-C(O)O-cykloalkenyl, -O-C(O)O-substituert cykloalkenyl, -O-C(O)O-heteroaryl, -O-C(O)O-substituert heteroaryl, -O-C(O)O-heterosyklisk og -O-C(O)O-substituert heterosyklisk hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl,

heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Karbonatster" refererer til gruppene –OC(O)O-alkyl, -OC(O)O- substituert alkyl, -OC(O)O-alkenyl, -OC(O)O-substituert alkenyl, -OC(O)O-alkynyl, -OC(O)O-substituert alkynyl, -OC(O)O-aryl, -OC(O)O-substituert aryl, -OC(O)O-cykloalkyl, -OC(O)O-substituert cykloalkyl, -OC(O)O-cykloalkenyl, -OC(O)O-substituert cykloalkenyl, -OC(O)O-heteroaryl, -OC(O)O-substituert heteroaryl, -OC(O)O-heterosyklisk og -OC(O)O-substituert heterosyklisk hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Cyano" refererer til gruppen –CN.

"Cykloalkyl" refererer til sykliske alkylgrupper med fra 3 til 10 karbonatomer som har enkle eller multiple sykliske ringer som inkluderer sammensmeltede, brodannede og spiroringsystemer. Eksempler på egnede cykloalkylgrupper inkluderer, for eksempel adamantyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklooctyl og lignende.

"Cykloalkenyl" refererer til ikke-aromatiske sykliske alkylgrupper med fra 3 til 10 karbonatomer som har enkle eller multiple sykliske ringer og som har minst en >C=C< ringumettethet og foretrukket fra 1 til 2 >C=C< ringumettethetsseter.

"Substituert cykloalkyl" og "substituert cykloalkenyl" refererer til en cykloalkyl- eller cykloalkenylgruppe som har fra 1 til 5 substituenter valgt fra gruppen bestående av okso, tiokso, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, alkoksy, substituert alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminotiokarbonyl, aminokarbonylamino, aminotiokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonyloksy, aminosulfonylamino, amidino, aryl, substituert aryl, aryloksy, substituert aryloksy, aryltio, substituert aryltio, karboksyl, karboksylester, (karboksylester)amino, (karboksylester)oksy, cyano, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkyloksy, substituert cykloalkyloksy, cykloalkyltio, substituert cykloalkyltio, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, cykloalkenyloksy, substituert cykloalkenyloksy,

cykloalkenyltio, substituert cykloalkenyltio, guanidino, substituert guanidino, halo, hydroksy, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroaryloksy, substituert heteroaryloksy, heteroaryltio, substituert heteroaryltio, heterosyklisk, substituert heterosyklisk, heterocyklyloksy, substituert heterocyklyloksy, heterocyklyltio, substituert heterocyklyltio, nitro, SO_3H, sulfonyl, sulfonyloksy, tioacyl, tiol, alkyltio og substituert alkyltio, hvori nevnte substituenter er definert heri. I noen utførelsesformer har cykloalkyl eller cykloalkenyl 1 til 3 av de tidligere nevnte gruppene.

"Cykloalkoksy" refererer til –O-cykloalkyl.

"Substituert cykloalkoksy" refererer til –O-(substituert cykloalkyl).

"Cykloalkyltio" refererer til –S-cykloalkyl.

"Substituert cykloalkyltio" refererer til –S-(substituert cykloalkyl).

"Cykloalkenyloksy" refererer til –O-cykloalkenyl.

"Substituert cykloalkenyloksy" refererer til –O-(substituert cykloalkenyl).

"Cykloalkenyltio" refererer til –S-cykloalkenyl.

"Substituert cykloalkenyltio" refererer til –S-(substituert cykloalkenyl).

"Guanidino" refererer til gruppen $–NHC(=NH)NH_2$.

"Substituert guanidino" refererer til $–NRC(=NR)N(R)_2$ hvor hver R er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk og to R-grupper bundet til et felles guanidinonitrogenatom er eventuelt bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk eller substituert heterosyklisk gruppe, forutsatt at minst en R ikke er hydrogen, og hvori nevnte substituenter er som definert heri.

"Halo" eller "halogen" refererer til fluoro, klor, brom og iodo og er foretrukket fluoro eller klor.

"Hydroksy" eller "hydroksyl" refererer til gruppen –OH.

"Heteroaryl" refererer til en aromatisk gruppe med fra 5 til 15 ringatomer som inkluderer 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel. Slike heteroarylgrupper kan ha en enkelt ring (*for eksempel* pyridinyl eller furyl) eller multiple kondenserte ringer (*for eksempel* indolizinyl eller benzotienyl) hvori de kondenserte ringene ikke kan være aromatiske og/eller inneholde et heteroatom forutsatt at bindingspunktet er gjennom et atom til den aromatiske heteroarylgruppen. I en utførelsesform er nitrogen og/eller svovelringatom(ene) til heteroarylgruppen eventuelt oksidert for å gi N-oksidet (N→O), sulfinyl eller sulfonyl bestanddeler. I foretrukne utførelsesformer er heteroarylgruppen en 5-14-leddet heteroaryl, med 5-10 leddet heteroaryl værende mest foretrukket. Foretrukne heteroaryler inkluderer pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridizinyl, triazin, pyrrolyl, indolyl, tiofenyl og furanyl.

"Substituert heteroaryl" refererer til heteroarylgrupper som er substituert med fra 1 til 5 substituenter valgt fra gruppen bestående av den samme gruppen av substituenter definert for substituert aryl. I noen utførelsesformer har heteroarylet 1 til 3 av de tidligere nevnte gruppene. I andre utførelsesformer har heteroarylet 1 til 2 av de tidligere nevnte gruppene. I noen utførelsesformer har heteroarylgruppen multiple kondenserte ringer, hvilke kondenserte ringer kan eller kan ikke være aromatiske, de ikke-aromatiske kondenserte ringene kan eventuelt være substituerte med okso i tillegg til den samme gruppen av substituenter definert for substituert aryl.

"Heteroaryloksy" refererer til –O-heteroaryl.

"Substituert heteroaryloksy" refererer til gruppen –O-(substituert heteroaryl).

"Heteroaryltio" refererer til gruppen –S-heteroaryl.

"Substituert heteroaryltio" refererer til gruppen –S-(substituert heteroaryl).
"Heterocykel" eller "heterosyklisk" eller "heterocykloalkyl" eller "heterocyklyl" refererer til en mettet eller umettet gruppe som har en enkeltring eller multiple kondenserte ringer, som inkluderer sammensmeltede brodannede og spiroringsystemer, med fra 1 til 10 karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, svovel eller oksygen i ringen hvori, i de sammensmeltede ringsystemne, kan

en eller flere av ringene være cykloalkyl, aryl eller heteroaryl forutsatt at bindingspunktet er gjennom den ikke-aromatiske ringen. I noen utførelsesformer er nitrogen og/eller svovelatom(ene) til den heterosykliske gruppen eventuelt oksidert til å gi N-oksidet, sulfinyl, sulfonylbestanddeler.

"Substituert heterosyklisk" eller "substituert heterocykloalkyl" eller "substituert heterocyklyl" refererer til heterocyklylgrupper som er substituert med fra 1 til 5 av samme substituenter som definert for substituert cykloalkyl. I noen utførelsesformer har heterocyklyl 1 til 3 av de tidligere nevnte gruppene.

"Heterocyklyloksy" refererer til gruppen –O-heterocycyl.

"Substituert heterocyklyloksy" refererer til gruppen –O-(substituert heterocycyl).

"Heterocyklyltio" refererer til gruppen –S-heterocycyl.

"Substituert heterocyklyltio" refererer til gruppen –S-(substituert heterocycyl).

Eksempler på heterosykel og heteroaryler inkluderer, men er ikke begrenst til, akridin, azetidin, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, dihydroindol, indazol, purin, kinolizin, isokinolin, kinolin, ftalazin, naftylpyridin, kinoksalin, kinazolin, cinnolin, pteridin, karbazol, karbolin, fenantridin, akridin, fenantrolin, isotiazol, fenazin, isoksazol, fenoksazin, fenotiazin, imidazolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, indolin, ftalimid, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen, tiazol, tiazolidin, tiofen, benzo[b]tiofen, morfolinyl, tiomorfolinyl (også referert til som tiamorfolinyl), 1,1-dioksotiomorfolinyl, piperidinyl, pyrrolidin, tetrahydrofuranyl og lignende.

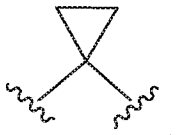
Typiske heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra akridin, azetidin, benzimidazol, benzisoksazol, benzo[b]tiofen, benzodiaksol, benzodioksan, benzofuran, benzopyron, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoksazin, benzoksazol, benzoksazolin, karbazol, karbolin, β-karbolin, kroman, kromen, cinnolin, dihydroindol, 1,1-dioksotiomorfolinyl, furan, imidazol, imidazolidin, imidazolin, indazol, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isokromen, isoindol, isoindolin, isokinolin, isotiazol, isoksazol, morfolinyl, naftylpyridin, naftyridin, oksadiazol, oksazol, perimidin, fenantridin, fenantrolin, fenazin, fenotiazin, fenoksazin,

ftalazin, ftalimide, piperazin, piperidin, pteridin, pteridin, purin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrrol, pyrrolidon, pyrrolizin, kinazolin, kinolin, kinolizin, kinoksalin, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen, tetrahydrofuranyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiazolidin, tiomorfolinyl (også referert til som tiamorfolinyl), tiofen, triazol, xanten og lignende, så vel som forskjellige hydroisomerer derav.

"Nitro" refererer til gruppen $-NO_2$.

"Okso" refererer til atomet (=O).

"Spirocykloalkyl" refererer til sykliske grupper fra 3 til 10 karbonatomer som har en cykloalkylring med en spirodel (delen danner ved et alkylen eller substituert alkylen brodannet hvori begge endene er bundet til et enkelt atom i en kjede eller del av et annet ringsystem (som eksemplifiseres ved følgende struktur):



"Sulfonyl" refererer til gruppen $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-substituert alkyl, $-SO_2$-alkenyl, $-SO_2$-substituert alkenyl, $-SO_2$-cykloalkyl, $-SO_2$-substituert cykloalkyl, $-SO_2$-cykloalkenyl, $-SO_2$-substituert cykloalkenyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-substituert aryl, $-SO_2$-heteroaryl, $-SO_2$-substituert heteroaryl, $-SO_2$-heterosyklisk, $-SO_2$-substituert heterosyklisk, hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri. Sulfonyl inkluderer grupper slike som metyl-SO_2-, fenyl-SO_2- og 4-metylfenyl-SO_2-.

"Sulfonyloksy" refererer til gruppen $-OSO_2$-alkyl, $-OSO_2$-substituert alkyl, $-OSO_2$-alkenyl, $-OSO_2$-substituert alkenyl, $-OSO_2$-cykloalkyl, $-OSO_2$-substituert cykloalkyl, $-OSO_2$-cykloalkenyl, $-OSO_2$-substituert cykloalkenyl,$-OSO_2$-aryl, $-OSO_2$-substituert aryl, $-OSO_2$-heteroaryl, $-OSO_2$-substituert heteroaryl, $-OSO_2$-heterosyklisk, $-OSO_2$-substituert heterosyklisk, hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl,

substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Tioacyl" refererer til gruppene H-C(S)-, alkyl-C(S)-, substituert alkyl-C(S)-, alkenyl-C(S)-, substituert alkenyl-C(S)-, alkynyl-C(S)-, substituert alkynyl-C(S)-, cykloalkyl-C(S)-, substituert cykloalkyl-C(S)-, cykloalkenyl-C(S)-, substituert cykloalkenyl-C(S)-, aryl-C(S)-, substituert aryl-C(S)-, heteroaryl-C(S)-, substituert heteroaryl-C(S)-, heterosyklisk-C(S)- og substituert heterosyklisk-C(S)-, hvori alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heterosyklisk og substituert heterosyklisk er som definert heri.

"Tiol" refererer til gruppen -SH.

"Tiokso" refererer til atomet (=S).

"Alkyltio" refererer til gruppen -S-alkyl hvori alkyl er som definert heri.

"Silyl" refererer til gruppen $-SiH_3$. "Trialkylsilyl" refererer til gruppen $-SiR_3$, hvori hver R er uavhengig alkyl eller substituert alkyl.

"Substituert alkyltio" refererer til gruppen -S-(substituert alkyl) hvori substituert alkyl er som definert heri.

"Stereoisomer" eller "stereoisomerer" refererer til forbindelser forbindelser som er forskjellige når det gjelder kiraliteten til et eller flere stereosentere. Stereoisomerer inkluderer enantiomerer og diastereomerer.

"Tautomer" refererer til alternative former av et molekyl som er forskjellig når det gjelder posisjonen til et proton, slik som enol-keto og imin-enamintautomerer, eller de tautomere formene til heteroarylgrupper som inneholder et ringatom bundet til både en ring-NH-bestanddel og en ring =N-bestanddel slik som pyrazolr, imidazoler, benzimidazoler, triazoler og tetrazoler.

"Pasient" refererer til menneske og ikke-menneskedyr.

"Farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse, hvilke salter er avledet fra det antall organiske og uorganiske motioner godt kjente i litteraturen og inkluderer kun som eksempel natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium og lignende; og når molekylet inneholder en basisk funksjonalitet, salter av organiske eller uorganiske syrer, slike som hydroklorid, hydrobromid, tartrat, mesylat, acetat, maleat, oksalat og lignende.

"Prodrug" refererer til et derivat av en aktiv 2,4-pyrimidindiaminforbindelse (legemiddel) som kan kreve en omdanning under betingelsene, slik som i kroppen, for å frigi det aktive 2,4-pyrimidindiaminlegemiddelet. Prodrug er ofte, men ikke nødvendigvis, farmakologisk innaktive til det omdannes til det aktive legemiddelet. Prodrug oppnås typisk ved å maskere en eller flere funksjonelle grupper i et aktivt 2,4-pyrimidindiaminlegemiddel som antas å være delvis påkrevet for aktiviteten til en progruppe (definert nedenfor) for å danne en probestanddel som gjennomgår en omdanning, slik som spalting, under spesifikke bruksbetingelser for å frigi den funksjonelle gruppen, og således det aktive 2,4-pyrimidindiaminlegemiddelet. Spalting av probestanddelen kan skje spontant, slik som ved en hydrolysereaksjon, eller den kan katalyseres eller induseres av et annet middel, slik som et enzym, ved lys, ved en syre eller base, eller ved forandring av eller eksponering for en fysisk elle miljømessig parameter, slik som en forandring av temperatur. Middelet kan være endogent ovenfor bruksbetingelsene, slik som et enzym tilstede i cellene til hvilket legemiddelet administreres eller de sure betingelsene i magen, eller det kan leveres eksogent.

"Progruppe" refererer til en type beskyttende gruppe som, når når den anvendes for å maskere en funksjonell gruppe i et aktivt 2,4-pyrimidindiaminlegemiddel for å danne en probestanddel, omdanner legemiddelet til et prodrug. Progrupper er typisk bundet til den funksjonelle gruppen til legemiddelet via bindinger som spaltes under spesifikke bruksbetingelser. Således er en progruppe den delen av en probestanddel som spaltes for å frigi den funksjonelle gruppen under spesifikke bruksbetingelser. Som et spesifikt eksempel innbefatter en amidprobestanddel med formelen –NH-C(O)CH_3 progruppen –C(O)CH_3. Enda mer spesifikt en eller flere sulfonamidgrupper av en 2,4-pyrimidindiaminforbindelse ifølge oppfinnelsen beskyttet med en acylgruppe for å danne –SO_2N(H)C(O)CH_3 og lignende.

"Farmasøytisk effektiv mengde" eller "terapautisk effektiv mengde" refererer til en mengde av en forbindelse tilstrekkelig til å behandle en spesifikk forstyrrelse eller sykdom eller et eller flere av dens symptomer og/eller hindre forekomst av sykdommen eller forstyrrelsen. Med referanse til tumorigene proliferative forstyrrelser innbefatter en farmasøytisk eller terapeutisk effektiv mengde, en mengde tilstrekkelig til, blant andre ting, å forårsake at tumoren krymper eller reduserer veksthastigheten til tumoren.

"Solvate" refererer til e forbindelse dannet ved å kombinere løsemiddelmolekyler med molekyler eller ioner av oppløst materiale. Løsemiddelet kan enten være en organisk eller en uorganisk forbindelse. Noen eksempler på løsemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, metanol, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, vann, etc.

Med mindre annet er angitt er nomenklaturen til substituenter som ikke eksplisivt er definert heri fremkommet med navngivning av den terminale delen av den funksjonelle gruppe fulgt av den tilstøtende funksjonelle gruppen mot bindingspunktet. For eksempel refererer substituenten "arylalkyloksykarbonyl" (aryl)-(alkyl)-O-C(O)-.

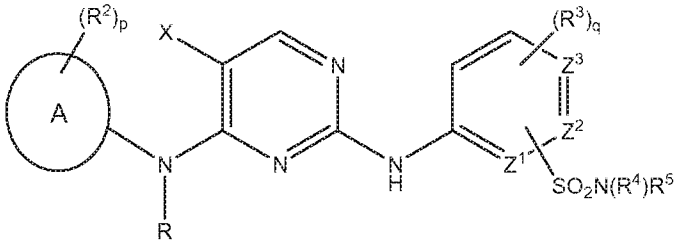
Det er å forstå at alle substituerte grupper definert ovenfor er polymerer som fremkommer ved å definere substituentene med ytterligere substituenter i tillegg (for eksempel substituert aryl som har en substituert arylgruppe som en substituent som i seg selv er substituert med en substituert arylgruppe, som er videre substituert med en substituert arylgruppe etc) ikke tiltenkt for inklusjon heri. I slike tilfeller er det maksimale antallet slike substitusjoner tre. For eksempel er seriesubstitusjoner av substituerte arylgrupper begrenset til substituert aryl-(substituert aryl)-substituert aryl.

Tilsvarende er det å forstå at definisjonene ovenfor ikke er tiltenkt å inkludere ikke-tillate substitusjonsmønstere (for eksempel metyl substituert med 5 fluorogrupper). Slike ikke-tilatte substitusjonsmønstere er godt kjente for fagmannen.

Foreliggende oppfinnelse, som definert nærmere heri, tilveiebringer nye 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser, og slike forbindelser for anvendelseved behandling av tilstander hvori målretting av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelig. Disse tilstandene inkluderer, men er ikke begrenset til, svekkende eller fatale sykdommer eller forstyrrelser som berører både barn og voksne, for eksempel onkologiske sykdommer, slike som leukemi, som for

eksempel inkluderer barneleukemi, lymfom, autoimmune tilstander, slike som transplantatrejeksjon og de andre tilstandene beskrevet heri. Gitt alvorligheten av og lidelsen forårsaket av disse tilstandene, er det viktig at nye behandlinger utvikles for å behandle disse tilstandene. Prodrugene av forbindelsene, fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene og fremgangsmåter for anvendelse av disse forbindelsene er også beskrevet heri.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel III:



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori A, X, R, R^2, R^3, R^4, R^4, Z^1, Z^2, Z^3, p og q er som definert over, eller en forbindelse valgt fra gruppen av forbindelser som er definert i krav 1.

Fagmannen vil se at de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri kan inkludere funksjonelle grupper som kan maskeres med progrupper for å danne prodrug. Slike prodrug er vanligvis, men ikke nødvendigvis farmakologisk innaktive til det omdannes til deres aktive legemiddelform. Helt klart inkluderer mange av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet i foreliggende søknad probestanddeler som er hydrolyserbare eller på annen måte spaltbare under anvendelsesbetingelser. For eksempel gjennomgår estergrupper vanligvis syrekatalysert hydrolyse for å gi morkarboksylsyren når den eksponeres for sure betingelser i magen, eller basekatalysert hydrolyse når den eksponeres for de basiske betingelsene i tarmen eller blodet. Således, når de administreres til et subjekt oralt, kan 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser som inkluderer esterbestanddeler anses som prodrug til deres korresponderende karboksylsyre, uansett om esterformen er farmakologisk aktiv.

Mekanismen hvorved progrupper metaboliserer er ikke kritisk, og kan for eksempel forårsakes av hydrolyse under sure betingelser i magen, slik det er beskrevet ovenfor,

og/eller av enzymer tilstede i degistivtrakten og/eller vev eller organer i kroppen. Helt klart kan progrupper velges for å metabolisere ved et bestemt sete i kroppen. For eksempel blir mange estere spaltet under sure betingelser som finnes i magen. Prodrug designet for å spalte kjemisk i magen til det aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminet kan anvende progrupper som inkluderer slike estere. Alternativt kan progrupper designes til å metabolisere under nærvær av enzymer slike som esteraser, amidaser, lipolaser, fosfataser som inkluderer ATPaser og kinase etc. Progrupper som inkluderer bindinger i stand til å metabolisere *in vivo* er godt kjente, og inkluderer for eksempel, men ikke begrenset til, estere, tioestere, silyletere, silyltioetere, estere, tioestere, karbonatr, tiokarbonatr, karbamater, tiokarbamater, ureaforbindelser, tioureaforbindelser, karboksamidr, etc. I noen tilfeller kan en "forløper"-gruppe som oksyderes av oksidative enzymer slike som for eksempel cytokrom P450 i leveren, til en metaboliserbar gruppe, velges.

I prodrugene kan en hvilken som helst tilgjengelig funksjonell bestanddel maskeres med en progruppe for å gi et prodrug. Funksjonelle grupper i de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene som kan maskeres med progrupper for inklusjon i en probestanddel inkluderer, men er ikke begrenset til, aminer (primære og sekundære), hydroksyler, sulfonyler (tioler), karboksyler etc. Et bredt spekter av progrupper, så vel som de resulterende probestanddelene, egnet for å maskere funksjonelle grupper i aktive 2,4-pyrimidindiaminforbindelser for å gi prodrug er godt kjente i litteraturen. For eksempel kan en hydroksylfunksjonell gruppe maskeres som et sulfonat, ester eller karbonatprobestanddel, som kan hydrolyseres *in vivo* for å gi hydroksylgruppen. En aminofunksjonell gruppe kan maskeres som et amid, karbamat, imin, urea, fosfenyl, fosforyl eller sulfenyl probestanddel, som kan hydrolyseres *in vivo* for å gi aminogruppen. En karboksylgruppe kan maskeres som en ester (som inkluderer silylestere og tioestere), amid eller hydrazidprobestanddel, som kan hydrolyseres *in vivo* for å gi karboksylgruppen. Andre spesifikke eksempler på egnede progrupper og deres respektive probestanddeler vil være nærliggende for fagmannen. Alle disse progruppene, alene eller i kombinasjoner, kan inkluderes i prodrugene.

Progruppene kan bindes til et hvilket som helst tilgjengelig prinært eller sekundært amin, som for eksempel inkluderer N2 nitrogenatomet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen, N4 nitrogenatomet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen, og/eller et primært eller sekundært nitrogenatom inkludert i en substituent på 2,4-pyrimidindiaminforbindelsen.

Prodrugene beskervet heri kan være 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser som er substituert på N4-nitrogenet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen med en substituert eller usubstituert nitrogeninneholdende bisyklisk ring som inkluderer minst en progruppe ved en eller flere av: nitrogenatomene til den bisykliske ringen, N2-nitrogenet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen og/eller N4-nitrogenet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen.

Slik det er angitt ovenfor er typen progruppe ikke kritisk, forutsatt at den kan metaboliseres under ønskede anvendelsesbetingelser, for eksempel under sure betingelser som finnes i magen og/eller ved enzymer funnet *in vivo*, for å gi den biologiske aktive gruppen, *for eksempel* de 2,4-substituert pyrimidindiaminene beskrevet heri. Således vil fagmannen se at progruppen kan innbefatte i virkeligheten en hvilken som helst kjent eller senere funnet hydroksyl, amin eller tiolbeskyttende gruppe. Ikke-begrensende eksempler på egnede beskyttende grupper kan for eksempel finnes i "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (særlig sidene 10-142 (alkoholer), 277-308 (tioler) og 309-405 (aminer)).

I tillegg kan identiteten til progruppene også velges for å gi ønskede karakteristikker til prodruget. For eksempel kan lipofile grupper anvendes for å redusere vannløseligheten og hydrofile grupper kan anvendes for å øke vannløseligheten. På denne måten kan prodrug spesifikk rettes inn mot valgte administrasjonsmåter. Progruppen kan også designes for å gi andre egenskaper til prodruget, slik som for eksempel forbedret passiv intestinal absorbsjon, forbedret transport intestinal absorbsjon, beskyttelse overfor rask metabolisme (saktefrigivende prodrugs), vevsselektiv levering, passivr anrikning i målvev, målrettede spesifikke transporter, etc. Grupper istand til å gi prodrug disse karakteristikkene er godt kjente og for eksempel beskrevet i Ettmayer *et al.*, 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404, hvor beskrivelsen av denne er innbefattet med referanse. Alle de forskjellige gruppene beskrevet i disse referansene kan anvendes i prodrugene beskrevet heri.

Slik det er angitt ovenfor kan progrupper også velges for å øke vannløseligheten til prodruget sammenlignet med det aktive legemiddelet. Således kan progrupper inkludere eller kan være en gruppe egnet for å gi legemiddelmolekylene bedre vannløselighet. Slike grupper er godt kjente og inkluderer for eksempel, og ikke-begrensende, hydrofile

grupper slike som alkyl-, aryl- arylalkyl- eller cykloheteroalkylgrupper substituert med en eller flere av et amin, alkohol, en karboksylsyre, en fosforsyre, et sulfoksid, et sukker, en aminosyre, et tiol, en poleol, en eter, en tioeter og et kvaternært aminsalt.

Egnetheten til en hvilken som helst bestemt progruppe for en ønsket administrasjonsmåte kan bekreftes i biokjemiske undersøkelser. For eksempel, hvis et prodrug skal administreres ved injeksjon til et bestemt vev eller organ og identiteten til de forskjellige enzymene uttrykt i vevet eller organet er kjente, kan det bestemte prodruget testes for metabolisme i biokjemiske undersøkelser med de isolerte enzymene. Alternativt kan det bestemte prodruget testes for metabolisme til den aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsen med vev og/eller organekstrakter. Anvendelse av vevs- og organekstrakter kan være særlig hensiktsmessig når identitetene til enzymene uttrykt i målvevene eller organene er ukjente, eller i tilfeller når de isolerte enzymene ikke er enkelt tilgjengelig. Fagmannen vil være i stand til rett og velge progrupper som har metabolitiske egenskaper (slik som kinetikker) egnet for spesielle anvendelser ved anvendelse av *in vitro*-tester. Selvfølgelig kan spesifikke prodrug også testes for egnet metabolisme i *in vitro* dyremodeller.

Et antall referanser beskriver anvendelse og syntese av prodrug, som for eksempel inkluderer Ettmayer *et al., ibid* og Bungaard *et al.,* (1989) *J. Med. Chem.* **32(12)**: 2503-2507. I tillegg er fremstilling og anvendelse av prodrug av 2,4-pyrimidindiaminer spesifikt beskrevet i U.S. "Provisional" patentsøknad 60/654,620, inngitt 18. februar 2005, med tittelen "Pyrimidindiamin Prodrugs and their Uses," hvor beskrivelsen av denne er innbefattet med referanse i sin helhet.

Fagmannen vil se at mange av prodrugene derav, såvel som de forskjellige forbindelsestypene spesifikt beskrevet og/eller illustrert heri kan fremvise fenomenet med tautomerisme, konformasjonsisomerisme, geometrisk isomerisme og/eller optisk isomerisme. For eksempel kan forbindelsene og prodrugene ifølge oppfinnelsen inkludere et eller flere kirale sentere og/eller dobbeltbindinger, og kan som en konsekvens eksistere som stereoisomerer, slike som dobbeltbindingisomerer (visse geometriske isomerer), enantiomerer og diastereomerer og blandinger derav, slike som racemiske blandinger. Som et annet eksempel kan forbindelsene og prodrugene ifølge oppfinnelsen eksistere i flere tautomere former, som inkluderer enolformen, ketoformen og blandinger derav. Idet forskjellige forbindelsesnavn, formler og forbindelsesstrukturer i foreliggende beskrivelse og kravene kan representere kun en

mulig av de tautomere, konformasjonsisomerer, optiske isomerer og geometriske isomerformene er det å forstå at oppfinnelsen omfatter en hvilken som helst av de tautomere, konformasjonsisomere, optiske isomere og/eller geometriske isomere formene av forbindelsene og prodrugene som har en eller flere av anvendelsene beskrevet heri, så vel som blandinger av disse forskjellige isomere formene. Atropisomerer er stereoisomerer som kommer som resultat av hindret reaksjon om enkeltbindinger hvor barrieren for rotasjon er høy nok til å muliggjøre isolering av konformerende (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Forbindelser;* Wiley & Sons: New York, 1994; kapittel 14). Atropisomerisme er signifikant på grunn av at den introduserer et kiralitetselement under fravær av stereogene atomer. Oppfinnelsen er ment å omfatte atrope isomerer, for eksempel i tilfeller med begrenset rotasjon rundt bindinger mellom 2,4-pyrimidindiaminkjernestrukturen og forbindelser bundet dertil eller for eksempel rundt bindinger mellom A-ringen eller ringen som bærer Z^{1-3} og respektive grupper bundet dertil. Det er tiltenkt at forbindelsene omfattet heri er, med unntak av isomerformer, kjemisk stabile og i stand til å bli isolert.

Avhengig av typen av de forskjellige substituentene kan 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene og prodrugene ifølge oppfinnelsen være i form av salter. Slike salter inkluderer salter egnet for farmasøytiske anvendelser "farmasøytisk akseptable salter"), salter egnet for veterinære anvendelser, etc. Slike salter kan avledes fra syrer eller salter, slik det er kjent i litteraturen.

I en utførelsesform er saltet et farmasøytisk akseptabelt salt. Generelt er farmasøytisk akseptable salter de saltene som opprettholder i det vesentlige en eller flere av de ønskede farmakologiske aktivietene til morforbindelsen og som er egnet for administrasjon til mennesker. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer eller organiske syrer. Uorganiske syrer egnet for å danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter inkluderer for eksempel, ikke-begrensende, hydrohalidsyrer (for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, hydroiodsyre, etc), svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende. Organiske syrer egnet for å danne farmasøytiske akseptable syreaddisjonssalter inkluderer for eksempel, og ikke-begrensende, eddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, heksansyre, cyklopentanepropionsyre, glykolsyre, oksalsyre, pyrudruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, palmitisyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl) benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, alkylsulfonsyrer (*for eksempel*, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etan-disulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etc.),

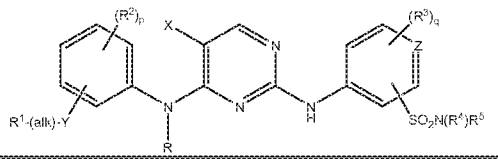
arylsulfonsyrer (*for eksempel*, benzensulfonsyre, 4-klorbenzensulfonsyre, 2-naftalenesulfonsyre, 4-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre, etc.), 4-metylbicyklo[2.2.2]-oct-2-ene-1-karboksylsyre, glukoheptansyre, 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tertiær butyleddiksyre, lauryl svovelsyre, glukonsyre, glutamsyre, hydroksynaftalensyre, salicylsyre, stearinsyre, mukonsyre og lignende.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer også salter dannet når et surt proton tilstede på morforbindelsen enten erstattes med et metallion (*for eksempel* et alkalimetallion, et jordalkalimetallion eller et aluminumion) eller koordinerer med en organisk base (*for eksempel* etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin, morfolin, piperidin, dimetylamin, dietylamin, trietylamin, ammoniakk, etc.).

2,4-pyrimidindiaminforbindelsene og prodrugene derav, såvel som saltene derav, kan også være i form av hydrater, solvater og N-oksider, som er kjente i litteraturen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse, eller stereoisomer, tautomer, prodrug, solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra tabellene I-XI.

TABELL I



#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
I-1	3-NC-	-CH_2-O-	4,5-di-OMe	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-2	3-NC-	-CH_2-O-	4,5-di-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-3	3-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-4	3-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-5	3-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-6	3-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-7	3-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-8	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-iPr	3-SO_2NH_2
I-9	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2
I-10	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2
I-11	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-12	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-13	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-14	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-15	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	$Me_3SiC\equiv C$-	C	-	3-SO_2NH_2
I-16	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-17	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-18	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-19	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-20	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-21	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-22	4-NC-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-23	4-NC-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

I-24	4-NC-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-25	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-26	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-27	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-28	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO_2NH_2
I-29	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-30	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
I-31	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
I-32	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-33	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-34	4-NC-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-35	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-36	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Me$
I-37	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)i$-Pr
I-38	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)Me)
I-39	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)i-Pr)
I-40	4-NC-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-41	4-NC-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-42	4-NC-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-43	4-NC-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-44	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-45	4-NC-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-46	4-NC-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-47	4-NC-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-48	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
I-49	4-NC-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
I-50	4-NC-	-CH_2-O-	3-CH_2OH	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

81

I-51	4-NC-	-CH_2-O-	3-CH_2OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-52	4-NC-	-CH_2-O-	3-(1-cyanometyl-(1H)-pyrazol-3-yl)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-53	4-NC-	-CH_2-O-	3-(1-cyanometyl-(1H)-pyrazol-3-yl)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-54	4-NC-	-CH_2-O-	3-(1-cyanometyl-(1H)-pyrazol-3-yl)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-55	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	N	-	2-SO_2NH_2
I-56	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO_2NH_2
I-57	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-58	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-59	4-NC-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-60	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-61	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-62	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-63	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-64	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-65	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-66	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-67	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-68	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-69	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-70	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO_2NH_2
I-71	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-72	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-73	4-NC-	-$C(Me)_2$O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-74	4-NC-	-$C(Me)_2$O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-75	4-NC-	-$C(Me)_2$O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-76	4-NC-	-$C(Me)_2$O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

82

I-77	4-NC-	-C(Me)$_2$O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO_2NH_2
I-78	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-79	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-80	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-81	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-82	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-83	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-84	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-85	4-NC-	-CH_2C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-86	4-NC-	-CH_2C(O)N(CH_3)-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-87	4-NC-	-CH_2C(O)N(CH_3)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-88	3-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-89	3-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-90	3-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-91	3-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-92	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-93	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-94	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-95	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-96	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-97	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-98	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-99	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-100	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-101	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-102	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-103	4-NH_2C(O)-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

I-104	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-105	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-106	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-CH_2OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-107	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-CH_2OH	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-108	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-109	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-110	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-111	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-112	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-113	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-114	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-115	4-$NH_2C(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-116	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-117	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-118	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-119	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-120	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-121	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-122	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-123	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-124	4-$NH_2C(O)$-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-125	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-126	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-127	4-$NH_2C(O)$-	-$C(Me)_2O$-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-128	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-129	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-130	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

84

I-131	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-132	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-133	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-134	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-135	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-136	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-137	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-138	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-139	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-140	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-141	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-142	4-$Me_2NC(O)$-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-143	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-144	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-145	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-146	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-147	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-148	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-149	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-150	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-151	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-152	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-153	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-154	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-155	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-156	4-MeNHC(O)-	-CH_2-O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-157	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-158	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

85

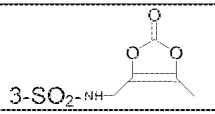
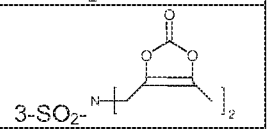
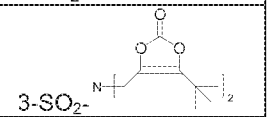
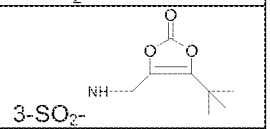
I-159	4-CH_2=$CHCH_2NHC(O)$-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-160	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-161	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-162	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-163	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-164	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	N	-	2-SO_2NH_2
I-165	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-166	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-167	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-168	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-169	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-170	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-171	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-172	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-173	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-174	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-175	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-176	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-177	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-178	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-179	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	3-SO_2NH_2
I-180	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-181	4-pyridin-2-yl-	-CH_2-O-	-	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
I-182	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-183	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-184	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-185	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-186	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$

86

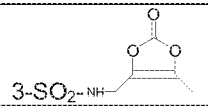
I-187	3-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-188	4-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-189	4-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-190	4-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-191	4-pyridin-3-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-192	4-pyridin-3-yl-	-CH_2-S-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-193	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-194	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-195	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NHMe
I-196	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-197	4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-198	4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-199	4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-200	4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-201	4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-202	4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-203	3-morfolin-1-yl-	-CH_2CH_2-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-204	3-morfolin-1-yl-	-CH_2CH_2-O-	4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-205	4-morfolin-1-yl-	-CH_2CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-206	4-morfolin-1-yl-	-CH_2CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-207	4-morfolin-1-yl-	-CH_2CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2-(morfolin-1-yl)
I-208	3-morfolin-1-yl-C(O)-	-CH_2-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-209	3-morfolin-1-yl-C(O)-	-CH_2-O-	4-Me	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

I-210	4-morfolin-1-yl-C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-211	4-morfolin-1-yl-C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-212	4-morfolin-1-yl-C(O)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-213	4-CH_3OC(O)-	-CH_2O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHC(O)Et
I-214	3-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-215	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2C(O)OMe
I-216	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO_2NH_2
I-217	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
I-218	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
I-219	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-220	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
I-221	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-222	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-223	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO_2NH_2
I-224	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
I-225	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	Me	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-226	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-F	Me	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-227	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	CH_2CO_2 Me	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-228	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3- SO_2NHC(O)Et
I-229	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- SO_2NHC(O)i-Pr
I-230	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-231	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-232	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NHC(O)Me
I-233	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-234	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-235	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-236	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NHC(O)Et

88

I-237	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-238	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-239	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3- SO_2NHMe
I-240	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4- SO_2NH_2
I-241	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-242	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHC(O)Et$
I-243	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHC(O)Me$
I-244	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	3- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-245	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-Me	H	F	C	-	4- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-246	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-247	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	
I-248	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	
I-249	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	
I-250	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	
I-251	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	-CH_2-O-	3-F	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2
I-252	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

89

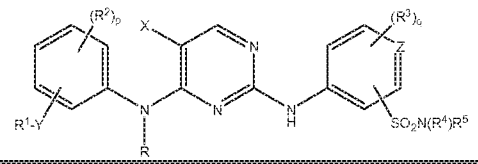
I-253	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-254	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-255	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3- SO_2NHMe
I-256	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-257	3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	
I-258	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-259	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-260	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-261	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-262	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-263	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4- $SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-264	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3- $SO_2NHC(O)Et$
I-265	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Cl-3-Me	3-SO_2NH_2
I-266	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-267	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2

90

I-268	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-269	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	Me	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-270	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	Me	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-271	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	6-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NEt_2
I-272	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2-piperidin-1-yl
I-273	4-((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
I-274	4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
I-275	4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
I-276	4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-277	4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-278	4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
I-279	4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-280	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
I-281	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
I-282	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
I-283	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-284	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
I-285	4-(2-Me-tiazol-4-yl)-	-CH_2-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

91

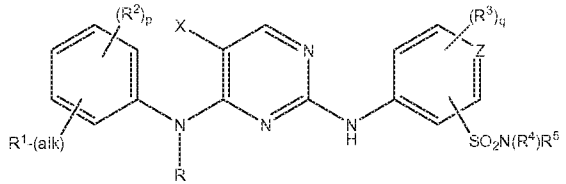
TABELL II



#	R^1-	-Y-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
II-1	3-(N-Me-piperidin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-2	3-(N-Me-piperidin-4-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-3	4-(N-Me-piperidin-3-yl)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-4	4-(N-Me-piperidin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-5	4-(N-Me-piperidin-4-yl)-	-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-6	4-(N-Me-piperidin-4-yl)-	-O-	3-CF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-7	4-(N-Me-piperidin-4-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-8	4-(N-Me-piperidin-4-yl)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-9	4-(N-Me-pyrrolidin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-10	4-(N-Me-pyrrolidin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-11	4-(pyridin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-12	4-(pyridin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-13	4-(pyridin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
II-14	4-(pyridin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	-	4-SO_2NHMe
II-15	4-(pyridin-3-yl)-	-O-	-	H	F	C	3-SO_2NH_2	4-SO_2NH_2
II-16	4-(pyridin-4-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-17	4-(pyridin-4-yl)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
II-18	4-(pyridin-4-yl)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
II-19	4-(1-metyl-(1H)-pyrazol-3-yl)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-20	4-(2-etyl-(2H)-pyrazol-3-yl)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-21	4-(2-metyl-(2H)-pyrazol-3-yl)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
II-22	4-(pyrazol-(2H)-3-yl)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

92

TABELL III



#	R^1-	-alk-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
III-1	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-2	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-3	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-4	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-5	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
III-6	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	4-SO_2(4-Me-piperazin-1-yl)
III-7	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-8	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-9	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	3-Ome	4-SO_2NH_2
III-10	4-NC-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
III-11	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	Me	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-12	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	Me	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-13	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-14	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-15	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-16	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
III-17	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-18	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-19	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-20	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-21	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-22	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-23	3-NC-	$-CH_2CH_2-$	6-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-24	3-NC-	$-CH_2CH_2-$	6-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-25	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

93

III-26	4-NC-	-CH_2CH_2-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-27	4-NC-	-CH_2CH_2-	-	H	Me	C	-	4-SO_2NH_2
III-28	4-NC-	-CH_2CH_2-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-29	4-NC-	-CH_2CH_2-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-30	4-NC-	-CH_2CH_2-	4-CF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-31	4-NC-	-CH_2CH_2-	4-CF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-32	4-$NH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-33	4-$NH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-34	4-$NH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-35	4-$CH_3CH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-36	4-$CH_3CH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-37	4-$CH_3CH_2C(O)NH$-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-38	3-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-39	3-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-40	3-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-41	4-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-42	4-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-43	4-cyklopropyl-C(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-44	4-CH_2=CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-45	4-CH_2=CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-46	4-CH_2=CHC(O)NH-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-47	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-48	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-49	4-$H_2NC(O)$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-50	4-(1-metyl-(2H)-pyrazol-3-yl)-NHC(O) -	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-51	4-(2-etyl-(2H)-pyrazol-3)-NHC(O)-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-52	4-(2-etyl-(2H)-pyrazol-3)-NHC(O)-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

94

III-53	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-54	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-55	4-$NH_2C(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-56	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-57	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-58	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-59	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-60	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-61	4-$Me_2NC(O)O$-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-62	fenyl	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-63	fenyl	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-64	fenyl	-CH_2-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
III-65	fenyl	-CH_2-	-	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
III-66	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO_2NH_2
III-67	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-68	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-69	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
III-70	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-71	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-72	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	4-$SO_2NHCH_2CH_2NEt_2$
III-73	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-74	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-75	4-pyridin-4-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-76	4-pyridin-4-yl-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
III-77	4-pyridin-4-yl-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
III-78	4-pyridin-4-yl-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
III-79	4-pyridin-4-yl-	-CH_2CH_2-	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
III-80	4-(N-hydroksy-pyridin-4-yl)-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
III-81	4-imidazol-1-yl-	-CH_2-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2

95

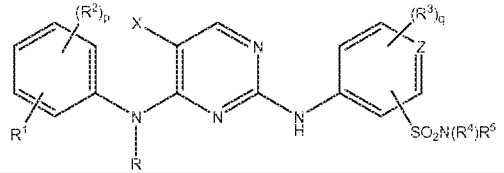
III-82	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-83	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-84	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NHCH_2CH_2N(Et)_2$
III-85	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-86	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-87	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-88	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-89	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-90	4-imidazol-1-yl-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-91	4-(2-metyl-imidazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-92	4-(2-metyl-imidazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-93	4-(2-metyl-imidazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-94	4-(2-metyl-imidazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-95	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-96	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-97	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-98	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-99	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-100	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-101	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-102	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NHMe$
III-103	4-morfolin-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-104	4-morfolin-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-105	4-morfolin-1-yl-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
III-106	4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-107	4-(tiomorfolin-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-108	4-(tiomorfolin-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-109	4-(tiomorfolin-1-yl)--	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$

96

III-110	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-111	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-112	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Ome	$3-SO_2NH_2$
III-113	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-114	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-115	$3-H_2NC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-116	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-117	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-118	$3-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-119	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-120	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-121	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-122	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-123	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-124	$4-CH_3CH_2NHC(O)NH-$	$-CH_2CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-125	$4-H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$4-SO_2NH_2$
III-126	$4-H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-127	$4-H_2NC(O)N(CH_3CH_2CH_2)-$	$-CH_2-$	-	H	F	C	4-Me	$3-SO_2NH_2$
III-128	4-pyrindin-4-yl	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$
III-129	4-pyrindin-4-yl	$-CH_2-$	-	H	F	C	-	$3-SO_2NH_2$

97

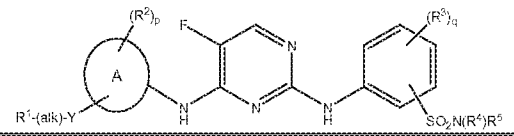
TABELL IV



#	R^1-	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IV-1	3-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-2	3-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-3	3-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
IV-4	3-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
IV-5	4-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-6	4-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-7	4-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
IV-8	4-(oksazol-5-yl)	-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
IV-9	4-(*N*,*N*-dimetylsulfamoyl)-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-10	4-(*N*,*N*-dimetylsulfamoyl)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
IV-11	4-(*N*-metylsulfamoyl)-	-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
IV-12	4-(*N*-metylsulfamoyl)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

98

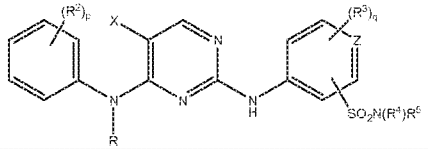
TABELL V



#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	NR^4R^5
V-1	pyridin-3-yl	6-((5-metylisoksazol-3-yl)-CH_2O)-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
V-2	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-((pyridin-2-yl)-CH_2-)	3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-3	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-(pyridin-2-yl)-CH_2-	3-okso	-	4-SO_2NH_2
V-4	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-metoksybenzyl	2-Me, 3-okso	-	4-SO_2NH_2
V-5	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-metoksybenzyl	2-Me, 3-okso	-	3-SO_2NH_2
V-6	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	-	4-SO_2NH_2
V-7	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	-	3-SO_2NH_2
V-8	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-9	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	4-metoksybenzyl	2-Me, 3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-10	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	4-metoksybenzyl	2-Me, 3-okso	-	4-SO_2NH_2
V-11	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	-	4-SO_2NH_2
V-12	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	-	3-SO_2NH_2
V-13	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	4-NC-CH_2-	3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-14	3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl	4-NC-CH_2-	2,2,-diMe, 3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-15	3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl	4-NC-CH_2-	2,2,-diMe, 3-okso	4-Cl	3-SO_2NH_2
V-16	benzo[b]tiofen-5-yl	2-NC-$(CH_2)_2$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
V-17	4H-pyrido[1,4]oksazin-6-yl	-	2,2-diMe-3-okso	-	3-SO_2NH_2
V-18	4H-pyrido[1,4]oksazin-7-yl	-	2,2-diMe-3-okso	4-Me	3-SO_2NH_2
V-19	piperidin-3-yl	1-NCCH_2C(O)-	4-Me	4-Me	3-SO_2NH_2

99

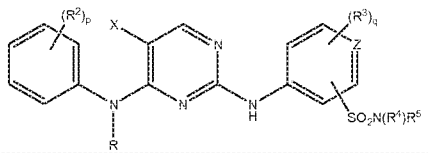
TABELL VI



#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-1	3-OH	H	F	C	3-OMe	4-SO_2NHMe
VI-2	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-3	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-4	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-5	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-6	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-7	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2COOMe
VI-8	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2COOMe
VI-9	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-yl)
VI-10	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-yl)
VI-11	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-12	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-$SO_2NHC(O)Me$
VI-13	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO_2NH_2
VI-14	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO_2NH_2
VI-15	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-16	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-17	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-18	3-Cl-4-OCF_3	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-19	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-20	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-21	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-22	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-23	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-F-5-Me	3-SO_2NH_2
VI-24	3-Cl-4-OMe	$CH_2C(O)OEt$	C(O)OEt	C	-	3-SO_2NH_2
VI-25	3-Cl-4-OMe	$CH_2C(O)OEt$	C(O)OEt	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-26	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	-	3-SO_2NH_2
VI-27	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-28	3-Cl-4-OMe	H	$Me_3SiC\equiv C$-	C	-	3-SO_2NH_2
VI-29	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-OMe	3-SO_2NH_2

100

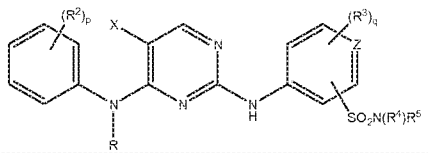
TABELL VI



#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-30	3-Cl-4-OMe	H	F	C	3-Me-4-OMe	3-SO_2NH_2
VI-31	3-Cl-4-OMe	H	F	N	-	2-SO_2NH_2
VI-32	4-OCF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-33	4-OCF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-34	4-OCF_3	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-35	4-t-butyl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-36	4-t-butyl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-37	4-t-butyl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-38	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO_2NH_2
VI-39	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-40	3-CF_3-4-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-41	4-CF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-42	4-OCF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-43	4-t-butyl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-44	3-Cl-4-CF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-45	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-isopropyl	3-SO_2NH_2
VI-46	4-OCF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-47	4-OCF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-48	4-OCF_3	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-49	3-$CH_2OC(O)NHMe$	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-50	4-CF_3	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-51	4-CF_3	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-52	4-CH_2OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-53	4-$HC\equiv C\text{-}CH_2O$-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-54	4-(CH_2=CH)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-55	4-$HC\equiv C\text{-}CH_2O$-	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-56	4-$HC\equiv C\text{-}CH_2O$-	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-57	3-$HC\equiv C\text{-}CH_2O$-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-58	4-($HC\equiv C\text{-}CH_2O$)-3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-59	4-($HC\equiv C\text{-}CH_2O$)-3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-60	4-($HC\equiv C\text{-}CH_2O$)-3-F	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2

101

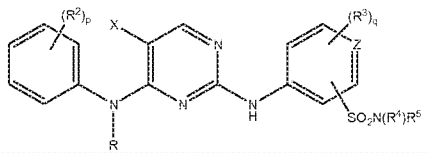
TABELL VI



#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-61	4-MeC≡C-CH_2O-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-62	4-prop-2-ynyloksy	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-63	4-prop-2-ynyloksy	H	F	C	4-isopropyl	3-SO_2NH_2
VI-64	4-diMe-karbamate-Et	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-65	4-prop-2-ynylamin	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-66	4-diMe-karbamate-Et	H	F	C	-	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-67	4-(di-prop-2-ynyl)amin	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-68	4-prop-2-ynyloksy	H	F	C	4-Me	3-SO_2NHMe
VI-69	4-prop-2-ynyloksy	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH(1-Me-piperidin-4-yl)
VI-70	4-prop-2-ynyloksy	H	F	C	4-(1-Me-piperizin-4-yl)	3-SO_2NH_2
VI-71	4-etylurea	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-72	4-etylurea	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-73	4-HC≡C-$CH_2OC(O)NHCH_2$	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-74	4-HC≡C-$CH_2OC(O)NHCH_2$	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-75	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-76	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-77	4-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-78	4-HC≡C-CH_2O	H	F	C	-	3-SO_2NHCH_2C≡CH
VI-79	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-80	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-81	3-HC≡C-CH_2NHSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-82	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-83	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-84	4-($F(CH_2)_3$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-85	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-86	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-87	4-($OH(CH_2)_3$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-88	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-89	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-90	4-($OH(CH_2)_4$)-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-91	4-($F(CH_2)_4$)-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2

102

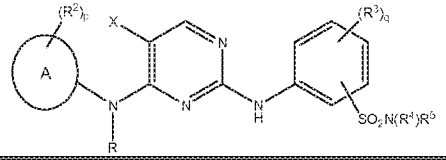
TABELL VI

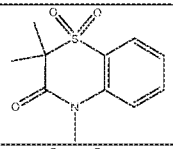
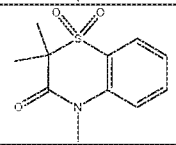


#	$(R^2)_p$	R	X	Z	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VI-92	4-$(F(CH_2)_4)$-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-93	4-$(F(CH_2)_4)$-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-94	4-$HSCH_2C(O)$-	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-95	4-$HSCH_2C(O)$-	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-96	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NHBu
VI-97	3-Cl-4-F	H	F	C	-	3-SO_2NHBu
VI-98	3-CN-4-F	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-99	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-100	4-OH	H	F	C	4-F	3-SO_2NH_2
VI-101	4-OH	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-102	4-OH	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-103	3-Me-4-CH_2CH_2CN	H	F	C	4-Me	3-$SO_2NHC(O)Et$
VI-104	3-Me-4-CH_2CH_2CN	H	F	C	4-Me	3-$SO_2N(Na)C(O)Et$
VI-105	3,4-di-Cl	Me	F	C	6-Ome	3-SO_2NEt_2
VI-106	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-107	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-108	3-Cl-4-Ome	H	F	C	6-Ome	3-SO_2NEt_2
VI-109	3,4-di-Cl	H	F	C	-	4-SO_2NH_2
VI-110	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-111	4-OCH_2CH_2Ome	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-112	4-OCH_2CH_2Ome	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-113	3-H_2NSO_2-	H	F	C	-	3-SO_2NH_2
VI-114	3-H_2NSO_2-4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO_2NH_2
VI-115	3-H_2NSO_2-4-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO_2NH_2
VI-116	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2

103

TABELL VII



#	A	$(R^2)_p$	R	X	$(R^3)_q$	NR^4R^5
VII-1	(2S,4R)-pyrrolidin-4-yl	1-($CNCH_2C(O)$)-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-2	(2S,4S)-pyrrolidin-4-yl	1-($CNCH_2C(O)$)-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-3	piperidin-3-yl	1-benzyl-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-4	piperidin-3-yl	4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-5	piperidin-3-yl	1-$C(O)CH_2CN$-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-6	pyridin-5-yl	2-OMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-7	pyridin-6-yl	2-NH_2-3-OMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-8	pyridin-6-yl	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO_2NH_2
VII-9	pyridin-6-yl	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-10	pyridin-6-yl	2-NH_2-3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO_2NHCH_2COOEt
VII-11			H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-12			H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-13	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl	2-(etylsulfonyl)	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-14	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl	2-(etylsulfonyl)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-15	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl	2-(etylsulfonyl)	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2

104

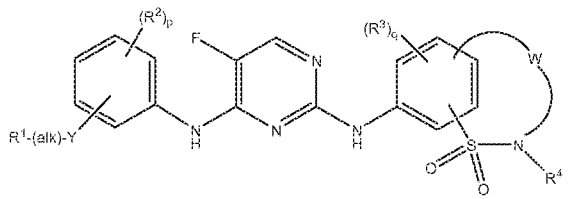
VII-16	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-17	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl	2-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-18	1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl	2-C(O)NMe_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-19	1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yl	1-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-20	1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yl	1-C(O)NHMe	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-21	1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yl	2-okso	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-22	1H-indazol-5-yl	1-(3-metoksypropyl)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-23	1H-indazol-5-yl	1-(2-metoksyetyl)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-24	2,3-dihydrobenzodioxin6-yl	-	H	F	-	4-SO_2N-(1-pyrrolidinyl)
VII-25	2,3-dihydrobenzodioxin-6-yl	-	H	F	3-OMe	4-SO_2NHMe
VII-26	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl	2-C(O)Nme_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-27	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl	2-C(O)Nme_2	H	F	4-Cl	3-SO_2NH_2
VII-28	2,3-dihydrobenzopyran-6-yl	4-NH_2	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-29	2,3-dihydrobenzopyran-6-yl	4-NH_2	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-30	2H-benzo[b][1,4]oksazin-3(4H)-one	-	H	Me	Me	3-SO_2NH_2
VII-31	2H-benzo[b][1,4]oksazin-3(4H)-one	-	H	Me	-	4-SO_2NH_2
VII-32	2H-benzo[b][1,4]oksazin-3(4H)-one	-	H	Me	-	3-SO_2NH_2
VII-33	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-one	Me (N)	H	Me	Me	3-SO_2NH_2
VII-34	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-one	Me (N)	H	Me	-	4-SO_2NH_2
VII-35	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-one	Me (N)	H	Me	-	3-SO_2NH_2
VII-36	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	3-okso	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-37	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	2,2-diMe, 3-okso	H	F	3-OMe	4-SO_2NHMe
VII-38	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	2,2-diF, 3-okso	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO_2NH_2
VII-39	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	2,2-diMe, 3-okso	H	NH_2	-	3-SO_2NH_2
VII-40	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-41	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-42	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	2,2,-diMe, 3-okso, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-43	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl	2,2-diMe, 3-okso, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-44	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-45	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-46	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	NC-CH_2-	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-47	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	NC-CH_2-	F	-	4-SO_2NH_2
VII-48	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-49	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-50	3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-yl	3-okso, 4-Me	H	F	-	4-SO_2-piperidin-1-yl
VII-51	3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl	2,2,-diMe, 3-okso	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-52	3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl	3-okso	H	F	-	4-SO_2NH_2

105

VII-53	benzofuran-5-yl	2-CN	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-54	benzofuran-5-yl	2-C(O)NH_2	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-55	benzomorfolin-6-yl	1-((pyridin-3-yl)-CH_2)-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-56	benzomorfolin-6-yl	1-((pyridin-3-yl)-CH_2)-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-57	benzotiofen-5-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-58	benzotiofen-5-yl	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-59	kroman-6-yl	4-NHAc	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-60	indolin-5-yl	1-(metylsulfonyl)	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-61	indolin-5-yl	1-(metylsulfonyl)	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-62	indolin-5-yl	1-(metylsulfonyl)	H	F	4-Me	3-SO_2NHMe
VII-63	indolin-5-yl	1-(metylsulfonyl)	H	F	-	4-SO_2NH_2
VII-64	kinolin-2-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-65	kinolin-3-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-66	kinolin-3-yl	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-67	kinolin-5-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-68	kinolin-5-yl	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-69	kinolin-6-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-70	kinolin-6-yl	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-71	kinolin-6-yl	2-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-72	kinolin-6-yl	2-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-73	kinolin-6-yl	2-OH-4-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-74	kinolin-6-yl	2-OH-4-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-75	kinolin-6-yl	2-dimetylamino	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-76	kinolin-6-yl	2-dimetylamino	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-77	kinolin-8-yl	-	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-78	kinolin-8-yl	-	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-79	kinolin-8-yl	-	H	F	4-F	3-SO_2NH_2
VII-80	kinolin-8-yl	2-Me	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-81	kinolin-8-yl	2-Me	H	F	-	3-SO_2NH_2
VII-82	bicyklo[2.2.1]hept-1-en-4-yl	5-C(O)NH_2	H	F	4-Me	3-SO_2NH_2
VII-83	bicyklo[2.2.1]hept-1-en-4-yl	5-C(O)NH_2	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO_2NH_2

106

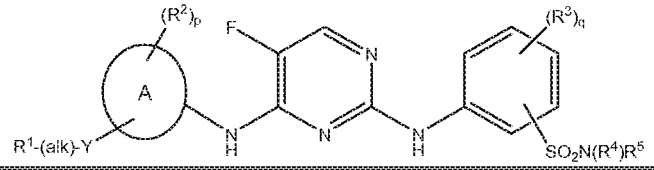
TABELL VIII



#	R^1-	-alk-Y-	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	SO_2 position	R^4	W	W position
VIII-1	4-(5-metylisoksazol-3-yl)-	$-CH_2-O-$	-	-	3	H	-C(O)-	4
VIII-2	4-NC-	$-CH_2CH_2-$	3-F	5-Me	3	H	-CH=N-	4
VIII-3	-	-	3-Cl-4-MeO	5-Me	3	H	-CH=N-	4

107

TABELL IX



#	A	R^1-alk-Y	$(R^2)_p$	$(R^3)_q$	$SO_2NR^4R^5$
IX-1	1H-indol-5yl	-	1-prop-2-ynyl	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-2	1H-indol-5yl	-	1-prop-2-ynyl	-	3-SO_2NH_2
IX-3	1H-indol-6-yl	-	1-prop-2-ynyl	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-4	1H-indol-6-yl	-	1-prop-2-ynyl	-	3-SO_2NH_2
IX-5	indol-5-yl	1-(NC-CH_2)-		-	3-SO_2NH_2
IX-6	indol-5-yl	1-(NC-CH_2)-		-	4-SO_2NH_2
IX-7	indol-5-yl	1-(NC-CH_2)-		4-Cl	3-SO_2NH_2
IX-8	indol-5-yl	1-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-9	1H-indol-6-yl	-	3-$C(O)NH_2$	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-10	1H-indol-6-yl	-	3-$C(O)NH_2$	4-Cl	3-SO_2NH_2
IX-11	1H-indol-6-yl	3-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-12	1H-indol-6-yl	3-(NC-CH_2)-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-13	1H-indol-5-yl	3-(NC-CH_2)-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-14	1H-indol-5-yl	3-(NC-CH_2)-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-15	1H-indol-7-yl	3-(NC-CH_2)-		-	3-SO_2NH_2
IX-16	1H-indol-7-yl	3-(NC-CH_2)-		4-Me	3-SO_2NH_2
IX-17	1H-indol-6-yl	3-(NC-CH_2)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2
IX-18	1H-indol-7-yl	3-(NC-CH_2)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-yl)	3-SO_2NH_2
IX-19	1H-indol-6-yl	3-(NC-CH_2)-	-	4-Me	3-SO_2NH(1-metylpiperadin-4-yl)
IX-20	indol-5-yl	-	1-Me-3-(NC-CH_2)-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-21	benzofuran-5-yl	2-NC	-	4-Cl	3-SO_2NH_2

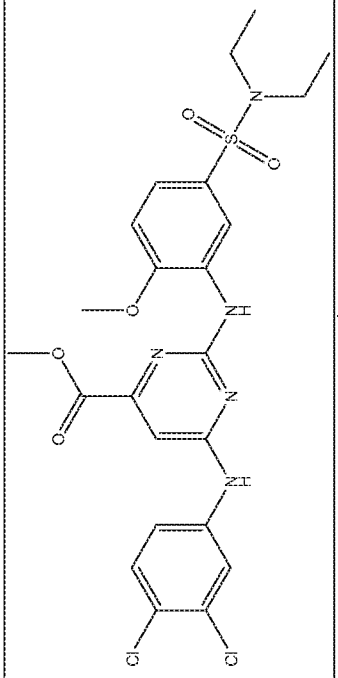
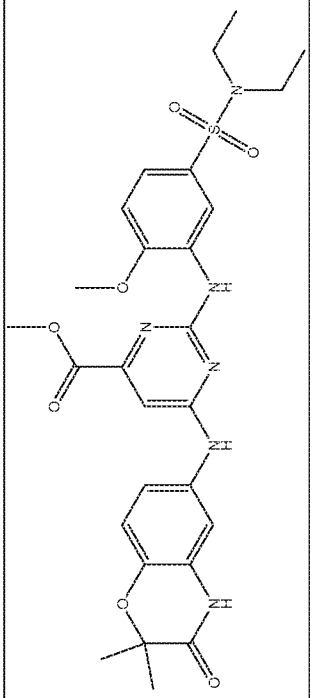
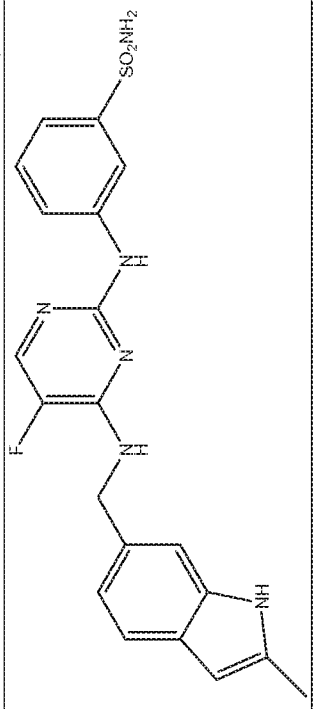
108

IX-22	benzofuran-5-yl	2-NC	-	4-isopropyl	3-SO_2NH_2
IX-23	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-24	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-25	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-26	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-27	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-28	fenyl	4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-29	fenyl	4-(4-metylsulfonyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-30	fenyl	4-(4-metylsulfonyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-31	fenyl	4-(4-metylsulfonyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-32	fenyl	4-(4-metylsulfonyl-piperazin-1-yl)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-33	fenyl	4-(tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-34	fenyl	4-(tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-35	fenyl	4-(tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-36	fenyl	4-(tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-37	fenyl	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-38	fenyl	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-39	fenyl	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	4-Me	3-SO_2NHMe
IX-40	fenyl	4-(S,S-diokso-tiomorfolin-1-yl)-C°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-41	fenyl	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-42	fenyl	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-43	fenyl	4-$CH_3C°SCH_2C°$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-44	fenyl	4-(4-Me-piperazin-1-yl)-	3,5-di-Me	-	4-SO_2NH_2
IX-45	pyrrolidin-3-yl	1- -$CH_2C°$-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-46	tiofen-2-yl	5-MeOC°-	-	4-Me	3-SO_2NH_2
IX-47	tiofen-2-yl	5-MeOC°-	-	-	3-SO_2NH_2
IX-48	tiofen-2-yl	5-MeOC°-	-	4-F	3-SO_2NH_2
IX-49	tiofen-2-yl	5-MeOC°-	-	-	4-SO_2NH_2
IX-50	fenyl	-	3,4-di-Ome	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-51	fenyl	-	3,5-di-OMe	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-52	fenyl	-	3-CF_3-4-Cl	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-53	fenyl	-	3-Cl-4-OCF_3	3-OMe	4-SO_2NHMe
IX-54	fenyl	4-pyridin-2-yl-CH_2-O-	3-Cl	4-Me	3-SO_2NHMe

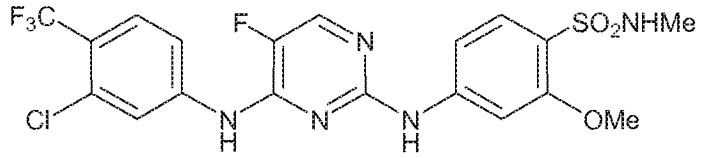
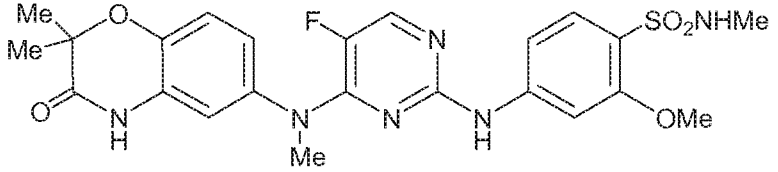
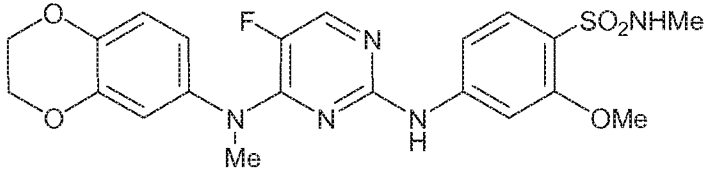
109

110

TABELL X

#	Structure
X-1	
X-2	
X-3	

TABELL XI

CAS Reg.nr.	Struktur
845817-97-2	
841290-42-4	
841290-41-3	

111

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelserifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, for anvendelse ved behandling for tilstandene som er beskrevet heri. Også beskrevet heri er anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for behandling av tilstander hvori målretting av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinaser, særlig JAK3, kan være terapeutisk anvendelig. Disse inkluderer tilstander hvor funksjonen til lymfocytter, makrofager og mastceller er involvert. Tilstander hvori målretting av JAK-reaksjonsveien eller inhibering av JAK-kinasene, særlig JAK3 kan være terapeutisk anvendelig, inkluderer leukemi, lymfom, transplantatrejeksjon (*for eksempel* bukspyttkjertelislet transplantatrejeksjon), benmargstransplantasjonsanvendelser (*for eksempel* graft-versus-vertssykdom)), autoimmune sykdommer (*for eksempel* rheumatoid artrit, etc.), inflammasjon (*for eksempel* astma, etc.) og andre tilstander som beskrevet mer i detalj heri.

Slik det tidligere er nevnt kan et antall tilstander behandles ved anvendelse av de 2,4-subsituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri. Slik det anvendes heri, og slik det er beskrevet i litteraturen, er "behandling" en tilnærming for å oppnå fordelaktige eller ønskede resultater, som inkluderer kliniske resultater. I sammenheng med foreliggende oppfinnelse kan fordelaktige eller ønskede resultater inkludere et eller flere, men ikke begrenset til, lindre eller forbedre et eller flere symptomer, redusere omfanget av en tilstand, som inkluderer en sykdom, stabilisere (det vil si ikke forverre) tilstanden til en tilstand, som inkluderer sykdommer, hindrer spredning av sykdom, forsinke eller sette ned hastigheten på tilstanden, som inkluderer sykdom, progresjon, lindre eller forbedring av tilstanden, som inkluderer sykdom, tilstand og remisjon (om den er delvis eller total), om den er detekterbar eller ikke detekterbar. Foretrukket er forbindelser som er potente og kan administreres lokalt ved svært lave doser, som således minimaliserer systemiske uheldige effekter.

Forbindelsene beskrevet heri er potente og selektive inhibitorer av JAK-kinaser, særlig selektive for cytokinsignaliseringsreaksjonsveier som inneholder JAK3. Som en konsekvens av denne aktiviteten kan forbindelsene anvendes i et antall *in vitro, in vivo* og *eks vivo*-sammenhenger for å regulere eller inhibere JAK-kinaseaktivitet, signaliseringskaskader hvori JAK-kinaser spiller en rolle, og de biologiske responsene som kommer som resultat av slike signaliseringskaskader. For eksempel, i en utførelsesform, kan forbindelsene være for anvendelse for å inhibere JAK-kinase, enten *in vitro* eller *in vivo*, i en hvilken som helst celletype som uttrykker JAK-kinasen. For

eksempel, i hematopoetiske celler, hvori for eksempel JAK3 blir dominerende uttrykt. De kan også være for anvendelse for å regulere signaltransduksjonskaskader hvori JAK-kinaser, særlig JAK3, spiller en rolle. Slike JAK-avhengige signaltransduksjonskaskader inkluderer, men er ikke begrenset til, signaliseringskaskadene til cytokinreseptorer som involverer den felles γ-kjeden, slik som for eksempel, IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 og IL-21, eller IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 og IL-21 reseptorsignaliseringskaskadene. Forbindelsene kan også være for anvendelse *in vitro* eller *in vivo* for å regulere og særlig inhibere, cellulære eller biologiske responser berørt av slike JAK-avhengige signaltransduksjonskaskader. Slike cellulære eller biologiske responser inkluderer, men er ikke begrenset til, IL-4/ramos CD23 oppregulernig, IL-2 mediert T-celleproliferasjon, etc. Viktig her er at forbindelsene kan være for anvendelse for å inhibere JAK-kinaser *in vivo* som en terapeutisk tilnærming mot behandling eller hindring av sykdommer mediert, enten fullt eller delvis, av en JAK-kinaseaktivitet (referert til heri som "JAK-kinasemedierte sykdommer"). Ikke-begrensende eksempler på JAK-kinasemedierte sykdommer som kan behandles eller hindres med forbindelsene, inkluderer, men er ikke begrenset til allergier, astma, autoimmune sykdommer slike som transplantatrejeksjon (*for eksempel,* nyre-, hjerte-, lunge-, lever-, bukspyttkjertel-, hud-; verts versusgraftreaksjon (HVGR), graft versus vertsreaksjon (GVHR) etc.), rheumatoid artrit og amyotrofisk lateral sklerose, T-cellemedierte autoimmune sykdommer slik som multiple sklerose, psoraiasis og Sjögren's syndrom, type II inflammatoriske sykdommer slik som vaskulær inflammasjon (som inkluderer vaskulitit, artrit, aterosklerose og koronar arteriesykdom), sykdommer i sentralnervesystemet slike som slag, lungesykdommer slike som bronkittobliteraus og primær pulmonær hypertensjon, og faste, forsinkede type IV hypersensitivitetsreaksjoner, og hematologiske malignanser slike som leukemi og lymfomer.

Eksempler på sykdommer som medieres i det minste delvis av JAK-kinaser som kan behandles eller hindres i henhold til fremgangsmåtene inkluderer, men er ikke begrenset til, allergier, astma, autoimmune sykdommer slike som transplantatrejeksjon (*for eksempel,* nyre-, hjerte-, lunge-, lever-, bukspyttkjertel-, hud-, verts versusgraftreaksjon (HVGR), etc.), rheumatoid artrit og amyotrofisk lateral sklerose, multiple sklerose, psoriasis og Sjögren's syndrom, type II inflammasjonssykdom slik som vaskulær inflammasjon (inkluderer vaskulitit, ateritit, atero sklerose og koronar arteriesykdom), sykdommer i sentralnervesystemet slike som slag, lungesykdommer slike som bronkitt obliterous og primær og primær pulmonær hypertensjon, forsinket eller cellemediert,

type IV hypersensitivitet og faste og hematologiske malignanser slike som leukemi og lymfomer.

JAK-kinasemediert sykdom inkluderer, for eksempel, celleproliferative forstyrrelser, slike som hematopoietiske neoplasmer, som inkluderer lymfoide neoplasmer og myeloide neoplasmer. "Celleproliferativ forstyrrelse" refererer til en forstyrrelse karakterisert ved abnormal proliferasjon av celler. En proliferativ forstyrrelse medfører ikke noen begrensning med hensyn til celleveksthastighet, men det indikerer kun tap av normal kontroll som beører vekst og celledeling. Således, i noen utførelsesformer, kan celler ved en proliferativ forstyrrelse ha samme celledelingshastighet som normale celler, men som ikke responderer på signaler som begrenser slik vekst. Innenfor området "celleproliferativ forstyrrelse" er neoplasme eller tumor, som er en abnormal vekst av vev. Kreft refererer til hvilken som helst av de forskjellige malignante neoplasmer kjennetegnet ved at proliferasjonen av celler har muligheten til å invadere omkringliggende vev og/eller danne metastaser til nye koloniseringsseter.

"Hematopoetisk neoplasme" refererer til en celleproliferativ forstyrrelse som oppstår fra celler av den hematopoetiske typen. Generelt er hematopoese den fysiologiske prosessen hvorved ikke-differensierte celler eller stamceller utvikles til forskjellige celler funnet i periferalt blod. I den initielle utviklingsfasen gjennomgår hematopoietiske stamceller, som typisk finnes i benmarg, en serie celledelinger for å danne multipotente proginitorceller som følger to hovedutviklingsreaksjonsveier: lymfoidtypen og myeloidtypen. De angjeldende progenitorcellene av myeloidtypen differensierer til tre hovedundergrener som innbefatter erytroid, megakaryocyt og granulocytt/monocytt utviklingsreaksjonsveiene. En ytterligere reaksjonsvei fører til dannelse av dendritceller, som er involvert i antigenpresentasjon. Erytroidtypen gir opphav til røde blodceller mens megakariocyttypen gir opphav til blodplater. Angjeldende celler av granylocytt/monocyttypen splitter i granylocytt- eller monocyttutvelgingsreaksjonveier, hvor førstnevnte reaksjonsvei fører til dannelse av neutrofiler, eosinofiler og basofiler, og sistnevnte reaksjonsvei gir opphav til blodmonocytter og makrofager.

Angjeldende progenitorceller av lymfoidceller utvikler seg til B-cellereaksjonsveien, T-cellereaksjonsveien eller ikke-T/B-cellereaksjonsveien. Tilsvarende synes myeloidtypen, en ytterligere lymfoidreaksjonsvei, og gir opphav til dendritceller innvolvert i antigenpresentasjon. B-celle progenitorcellen utvikles til en forløper B-celle

(pre-B), som differensierer til B-celler ansvarlig for å produsere immunoglobuliner. Progenitorceller av T-celletypen differensierer til forløper T-celler (pre-T) som, basert på innflytelsen av visse cytokiner, utvikles til cytotoksiske eller hjelper/suppressor T-celler involvert i cellemediert immunitet. Ikke-T/B-cellereaksjonsveien fører til generering av naturlige avlivnings (NK)-celler. Neoplasmer til hematopoietiske celler kan involvere celler av en hvilken som helst fase i hematopoese, som inkluderer hematopoetiske stamceller, multipotente progenitorceller, oligopotente angjeldende progenitorceller, forløperceller og modne differensierte celler. Kategoriene av hematopoetiske neoplasmer kan generelt følge beskrivelsene og de diagnostiske kriteriene anvendt av fagmannen (se *for eksempel*, "International Classification of Sykdom and Related Health Problems" (ICD 10), World Health Organization (2003)). Hematopoietiske neoplasmer kan også karakteriseres basert på de molekylære trekkene, slik som celleoverflatemarkører og genekspresjonsprofiler, cellefenotyp fremvist av abenantcellene og/eller kromosomale aberasjoner (*for eksempel*, fjerninger, translokasjoner, innsetninger, etc.) karakteristisk for disse hematopoietiske neoplasmer, slik som Philadelphia-kromosomet funnet i kronisk myelogen leukemi. Andre klassifiseringer inkluderer "National Cancer Institute Working Formeltion" (Cancer, 1982, 49:2112-2135) og "Revised European-American Lymfom Classification" (REAL).

"Lymfoid neoplasme" henviser til en proliferativ forstyrrelse som involverer celler av lymfoidtypen til hematopoiese. Lymfoide neoplasmer kan oppstå fra hematopoetiske stamceller såvel som lymfoidangjeldende prognitorceller, forløperceller og terminale differensierte celler. Disse neoplasmene kan underopptelles, basert på de fenotypiske atributtene til aberantceller eller den differensierte tilstanden fra hvilken de abnormale cellene oppstår. Underoppdelingene inkluderer, blant andre, B-celleneoplasmer, T-celleneoplasmer, NK-celleneoplasmer og Hodgkin's lymfom.

"Myeloid neoplasme" refererer til en proliferativ forstyrrelse som gjelder celler av myeloidtypen til hematopoiese. Neoplasmer kan oppstå fra hematopoetiske stamceller, myeloidangjeldende celler, forløperceller og terminalt differensierte celler. Myeloidneoplasmer kan underoppdeles basert på fenotypiske atributter til aberantcellene eller den differensierte tilstanden fra hvilken de abnormale cellene oppstår. Underoppdelingene inkluderer blant andre myeloperiferative sykdommer, myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer, myelodisplastiske syndromer, akutt myeloidleukemi og akutt bifenotypisk leukemi.

Generelt angår celleproliferative forstyrrelser som kan behandles med forbindelsene beskrevet heri en hvilken som helst forstyrrelse kjennetegnet ved aberant celleproliferasjon. Disse inkluderer forskjellige tumorer og kreft, belign eller malignant, metastatisk eller ikke-metastatisk. Spesifikke egenskaper ved kreftformen slik som vevsinvadering eller metastaser, kan målrettes ved anvendelsene av fremgangsmåtene beskrevet heri. Celleproliferative forstyrrelser inkluderer et antall kreftformer, som inkluderer blant andre brystkreft, eggstokkreft, renalkreft, gastrointestinalkreft, nyrekreft, blærekreft, bukspyttkjertelkreft, lungeskjelettkarcinom og adenokarcinom.

I noen utførelsesformer den celleproliferative forstyrrelsen som behandles en hematopoetisk neoplasme, som er averant vekst av celler i det hemptopoietiske systemet. Hematopoietiske malignanser kan ha sin opprinnelse i pluripotente stamceller, multipotente prognitorceller, oligopotente angjeldende prognitorceller, forløperceller og terminalt differensierte celler involvert i hematopoise. Noen hematologiske malignanser antas å oppstå fra hematopoietiske stamceller, som har evnen til selvfornyelse. For eksempel fremviser celler i stand til å utvikle spesifikke undertyper av akutt myeloid leukemi (AML) etter transplantasjon celleoverflatemarkører med hematopoetiske stamceller, som impliserer hematopoetiske stamceller som kilden til leukemiceller. Blastceller som ikke har en cellemarkør karakteristisk for hematopoetiske stamceller synes å være ute av stand til å etablere tumorer etter transplantasjon (Blaire et al., 1997, *Blood* 89:3104-3112). Stamcelleopprinnelsen til disse hematologiske malignanser finner også støtte ved obsservasjonen av spesifikke kromosomale abnormaliteter assosiert med spesielle leukemityper kan finnes i normale celler av den hematopoetiske typen såvel som leukemiblastceller. For eksempel synes presiprokal translokasjon t(9q34;22q11) assosiert med ca 95% av kronisk myelogen leukemi å være tilstede i celler av myeloid erytroid og lymfoidtypen som viser at den kromosomale abreasjonen har sin opprinnelse i hematopoetiske stamceller. En undertype av celler i visse typer CML fremviser cellemarkørfenotypen til hematopoietiske stamceller.

Selv om hematopoetiske neoplasmer ofte har sin opprinnelse i stamceller, kan angjeldende prognitorceller eller mer terminert differensierte celler av en utviklingstype også være en kilde til noen leukemier. For eksempel produserer tvungen ekspresjon av fusjonsproteinet Bcr/Abl (assosiert med kronisk myelogen leukemi) i de fleste myeloidprognitor eller uranulocyt/makrofagprognitorceller, en leukemilignende tilstand. Videre blir noen kromosomale aberasjoner assosiert med undertyper til leukemi ikke funnet i cellepopulasjonen med en markørfenotype for hematopoetiske stamceller, men

finnes i en cellepopulasjon som fremviser markører på en mer differensiert tilstand når det gjelder den hematopetiske reaksjonsveien (Turhan et al., 1995, *Blood* 85:2154-2161). Således, mens angjeldende prognitorceller og andre differensierte celler kan kun ha et begrenset potensiale for celledeling, kan leukemiceller ha oppnådd evnen til å vokse uregulert, i noen tilfeller etterligne selvfornyingskarakteristikken til hematopoetiske stamceller (Passegue et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100:11842-9).

I noen utførelsesformer er den matopoetiske neoplasmen behandlet en lymfoidneoplasme, hvor de abnormale cellene er avledet fra og/eller fremviser den karakteristiske fenotypen til celler av lymfoidtypen. Lymfoidneoplasmer kan underoppdeles i B-celleneoplasmer, T- og NK-celleneoplasmer og Hodgkin's lymfom. B-celleneoplasmer kan ytterligere underoppdeles i forløper B-celleneoplasme og moden/periferal B-celleneoplasme. Eksempler på B-celleneoplasmer er forløper B-lymfoblaster leukemi/lymfom (forløper B-celleakuttlymfoblastisk leukemi) mens eksempler på modne/periferale B-celleneoplasmer er B-cellekronisk lymfocytisk leukemi/smålymfocytisk lymfom, B-celle prolymfocytisk leukemi, lymfoplasmacytisk lymfom, miltmarginalsone B-cellelymfom, hårcelleleukemi, plasmacellemyelom/plasmacytom, ekstranodal marginalzone B-cellelymfom av MALT-type, nodal marginalsone B-cellelymfom, follikulær lymfom, mantle-cellelymfom, diffus stor B-cellelymfom, mediastinal stor B-cellelymfom, primær effusjonlymfom og Burkitt's lymfom/Burkitt celleleukemi. T-celle og Nk-celleneoplasmer er ytterligere underoppdelt i forløper T-celleneoplasme og moden (periferal) T-celleneoplasmer. Eksempler på forløper T-celleneoplasme er forløper T-lymfoblastisk lymfom/leukemi (forløper T-celleakutt lymfoblastisk leukemi) mens eksempler på modne (periferale) T-celle neoplasmer er T-celle prolymfocytisk leukemi T-cellegranulær lymfocytisk leukemi, aggressiv NK-celleleukemi, voksen T-cellelymfom/leukemi (HTLV-1), ekstranodal NK/T-cellelymfom, nasal type, enteropatitype T-cellelymfom, hepatomilt γ-delta T-cellelymfom, subkutant pannikulitlignende T-cellelymfom, Mycosis fungoides/Sezarysyndrom, Anaplastisk storcelle lymfom, T/nullcelle, primær kutantype, periferal T-cellelymfom, ikke ellers karakterisert, Angioimmunoblastisk T-cellelymfom, Anaplastic storcellelymfom, T/nullcelle, primær systemisk type. Det tredje medlemmet av lymfoide neoplasmer er Hodgkin's lymfom, også referert til som Hodgkin's sykdom. Eksempler på diagnose av denne klassen som kan behandles med forbindelsene inkluderer blant andre nodulær lymfocytdominerende Hodgkin's lymfom, og forskjellige klassiske former for Hodgkin's sykdom, hvor eksempler på typer er

Nodular sklerose Hodgkin's lymfom (grad 1 og 2), lymfocytrik klassisk Hodgkin's lymfom, blandet cellulæritet Hodgkin's lymfom og lymfocytutarmet Hodgkin's lymfom. I forskjellige utførelsesformer er en hvilken som helst av lymfoidneoplasmene assosiert med aberant Syk aktivitet og kan behandles med Syk inhibitorforbindelsene.

I noen utførelsesformer er den hematopoietiske neoplasmen som behandles en myeloid neoplasme. Denne gruppen innbefatter en stor klasse av celleproliferative forstyrrelser som involverer eller fremviser den karakteristiske fenotypen til celler av myeloidtypen. Myeloide neoplasmer kan underoppdeles i myeloproliferative sykdommer, myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer, myelodysplastiske syndromer og akutte myeloide leukemier. Eksempler på myeloproliferative sykdommer er kronisk myelogen leukemi (*for eksempel*, Philadelphia kromosom positiv (t(9;22)(qq34;q11)), kronisk neutrofil leukemi, kronisk eosinofil leukemi/hypereosinofilt syndrom, kronisk idiopatisk myelofibrose, polycytemi vera og essensiell trombocytemi. Eksempler på myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer er kronisk myelomonocytisk leukemi, atypisk kronisk myelogen leukemi og juvenil myelomonosytisk leukemi. Eksempler på myelodysplastiske syndromer er gjenstridig anemia, med ringformede sideroblaster og uten ringformede sideroblaster, gjenstridig cytopeni (myelodysplastisk syndrom) med multitype dysplasi, gjenstridig anemi (myelodysplastisk syndrom) med overskudd blaster, 5q- syndrom og myelodysplastisk syndrom med t(9;12)(q22;p12) (TEL-Syk fusjon; see, *for eksempel*, Kuno et al., 2001, *Blood* 97:1050). I forskjellige utførelsesformer er en hvilken som helst av de myeloide neoplasmene den som er assosiert med aberant Syk aktivitet som kan behandles med de Syk inhiberende forbindelsene.

I noen utførelsesformer kan Syk-inhiberende forbindelser anvendes for å behandle akutt myeloide leukemier (AML), som representerer en stor klasse av myeloidneoplasmer som har sin egen underoppdeling av forstyrrelser. Disse underoppdelingene inkluderer blant andre AML'er med tilbakefallende cytogene translokasjoner, AML med multitype dysplasi og andre AML ikke ellers kategorisert. Eksempler på AML'er med tilbakefallende cytogene translokasjoner inkluderer blant andre, AML med t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF 118α)/ETO, akutt promyelosytisk leukemi (AML med t(15;17)(q22;q11-12) og varianter, PML/RAR-α), AML med abnormal benmargseosinofiler (inv(16)(p13q22) eller t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) og AML med 11q23 (MLL) abnormaliteter. Eksempler på AML med multitypedysplasi er de som blir assosiert med eller uten forutgående myelodysplastisk syndrom. Andre

akutte myeloide leukemier ikke-klassifisert i en hvilken som helst definerbar gruppe inkluderer, AML minimalt differensiert, AML uten modning, AML med modning, akutt myelomonocytisk leukemi, akutt monocytisk leukemi, akutt erytroid leukemi, akutt megakaryocytisk leukemi, akutt basofil leukemi og akutt panmyelose med myelofibrose.

Jak-medierte sykdommer inkluderer også et antall autoimmune sykdommer. Slik autoimmun sykdom inkluderer, men er ikke begrenset til, de autoimmune sykdommene som ofte betegnes som enkeltorgan eller enkeltcelletypeautoimmune forstyrrelser og de autoimmune sykdommene som ofte betegnes som å involvere systemiske autoimmune forstyrrelser. Ikke-begrensende eksempler på sykdommer som ofte betegnes som enkeltorgan eller enkeltorgancelletype autoimmune forstyrrelser inkluderer: Hashimoto's tyroidit, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun atrofisk gastritt med skadelig anemi, autoimmun enzefalomyelitit, autoimmun orchitit, Goodpasture's sykdom, autoimmun trombocytopeni, sympatetisk oftalmi, myastenia gravis, Graves' sykdom, primær gallekirrhose, kronisk aggressiv hepatitt, ulcerativ colit og membran glomerulopati. Ikke-begrensende eksempler på sykdommer ofte angitt som involverende systemisk autoimmun forstyrrelse inkluderer: systemisk lupus erytematose, reumatoid artritt, Sjögren's syndrom, Reiter's syndrom, polymyositit-dermatomyositit, systemisk sklerose, polyarteritnodosa, multiple sklerose og bullous pemfigoid. Ytterligere autoimmune sykdommer, som kan være β-celle (humoral) baserte eller T-cellebaserte, inkluderer Cogan's syndrom, ankyloserende spondylititt, Wegener's granulomatose, autoimmun alopeci, type I eller juvenilutbruddsdiabetes og tyroidit.

Typene autoimmune sykdommer som kan behandles eller lindres med JAK-inhiberende forbindelser, som beskrevet heri, inkluderer generelt de forstyrrelsene som involverer vevsskade som opptrer som et resultat av en humoral og/eller cellemediert respons på immunogener eller antigener av endogen og/eller eksogen opprinnelse. Slike sykdommer blir ofte referert til som sykdommer som involverer ikke-anafilaktiske (for eksempel type II, type III og/eller type IV) hypersensitivitetsreaksjoner.

Type I hypersensitivitetsreaksjoner kommer generelt som resultat av frigivelse av farmakologisk aktive substanser, slik som histamin, fra mast og/eller basofilceller etterfølgende kontakt med et spesifikt eksogent antigen. Slike typer I-reaksjoner spiller en rolle i et antall sykdommer som inkluderer allergisk astma, allergisk rhinitt, etc.Type

II hypersensitivitetsreaksjoner (også referert til som cytotoksiske, cytolytisk komplementavhengige eller cellestimulerende hypersensitivitetsreaksjoner) kommer som resultat når immunoglobuliner reagerer med antigenkomponenter til celler eller vev, eller med et antigen eller hapten som har blitt inngående koblet til celler eller vev. Sykdommer som ofte er assosiert med type II hypersensitivitetsreaksjoner inkluderer, men er ikke begrenset til, autoimmunhemolytisk anemi, erytroblastose fetalis og Goodpasture's sykdom. Type III hypersensitivitetsreaksjoner, (også referert til som toksisk kompleks, løselig kompleks eller immunkompleks hypersensitivitetsreaksjoner) kommer som resultat av avsetninger av løsninger sirkulerende antigen-immunoglobulinkomplekser i kar eller i vev, med ledsagende akutte inflammatoriske reaksjoner ved immunkompleksavsetningssete. Ikke-begrensende eksempler på prototypiske type III reaksjonsssykdommer inkluderer Arthus-reaksjon, rheumatoid artrit, serumsykdom, systemisk lupuserytematose, visse typer glomerulonefrit, multiple sklerose og bullous pemfingoid. Type IV hypersensitivitetsreaksjoner (ofte kalt cellulære, cellemedierte, forsinkede eller tuberkulintype hypersensitivitetsreaksjoner) er forårsaket av sensitiserte T-lymfocytter som kommer som resultat av kontakt med et spesifikt antigen. Ikke-begrensende eksempler på sykdommer sitert som involverende type IV reaksjoner er kontaktet dermatitt og allografrejeksjon.

Autoimmune sykdommer assosiert med et hvilket som helst av de ovenfor nevnte ikke-anafilaktiske hypersensitivitetsreaksjonene kan behandles eller hindres med inhibitorer av JAK-kinase i henhold til oppfinnelsen beskrevet heri. Spesielt kan fremgangsmåten anvendes for å behandle eller hindre de autoimmune sykdommene som ofte er kjennetegnet som enkeltorgan eller enkeltcelletypeautoimmune forstyrrelser som inkluderer, men er ikke begrenset til, Hashimoto's tyroidit, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun atrofisk gastrit ved skadelig anemi, autoimmun encefalomyelitit, autoimmune orcitit, Goodpasture's sykdom, autoimmun trombocytopeni, sympatetisk oftalmi, myastenia gravis, Graves' sykdom, primær gallekirrhose, kronisk aggressiv hepatitt, ulcerativ kolitt og membran glomerulopati, så vel som de autoimmune sykdommene som ofte karakteriseres ved å involvere systemisk autoimmun forstyrrelse, som inkluderer, men er ikke begrenset til: systemisk lupus erytematose (SLE), rheumatoid artrit, Sjögren's syndrom, Reiter's syndrom, polymyositit-dermatomyositit, systemisk sklerose, polyartrit nodosa, multiple sklerose og bullous pemfigoid.

Fagmannen vil forstå at mange av de ovenfor listede autoimmune sykdommene er assosiert med alvorlige symptomer, hvor lindring av disse gir signifikant terapeutisk fordel selv i tilfeller hvor den underliggende autoimmune sykdommen ikke kan lindres.

JAK-mediert sykdom inkluderer også inflammasjon og inflammasjonssykdommer (for eksempel, osteoartrit, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerativ colit, Crohn's sykdom, idiopatisk inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, spastisk kolon, etc.), lavere type arrdanning (for eksempel, skleroderm, økt fibrose, keloider, postkirurgiske arr, lungefibrose, vaskulære spasmer, migrene, reperfusjonsskade og postmyokardialt infart), og siccakompleks eller syndrom. Alle disse sykdommene kan behandles eller hindres i henhold til fremgangsmåtene beskrevet heri.

I en utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en fremgangsmåte for å inhibere en aktivitet til en JAK-kinase, som innbefatter å bringe *in vitro* en JAK3-kinase i kontakt med en mengde av en forbindelse effektiv til å inhibere aktiviteten til en JAK-kinase hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en spesifikk utførelsesform kan forbindelsene være for anvendelse for å behandle og/eller hindre rejeksjon hos organ og/eller vevstransplantatresipienter (det vil si behandle og/eller hindre allorgraftrejeksjon). Allografter kan avvises enten gjennom en cellemediert eller humoral immunreaksjon hos resipienten ovenfor transplantat (histokompabilitet) antigener tilstede på membranene til donorenes celler. De sterkeste antigenene styres av et kompleks av genetiske steder navngitt humanleukocyttgruppe A (HLA)-antigener.

Sammen med ABO-blodgruppene antigener, er de sjefstransplantasjonsantigenene detekterbare hos mennesket. Foretrukket blir forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendt i forbindelse med transplantering av en nyre, hjerte, lunge, lever, bukspyttkjertel, tynntarm, tykktarm, hud, for å hindre eller lindre en vert versus graft reaksjon (HVGR) eller graft versus vertreaksjon (GVHR).

Rejeksjon etterfølgende transplantasjon kan generelt brytes opp i tre kategorier: iprakutt, som opptrer timer til dager etterfølgende transplantasjon; akutt, som opptrer dager til måneder etterfølgende transplantasjon og kronisk, som opptrer måneder til år etterfølgende transplantasjon.

Hyperakutt rejeksjon forårsakes først og fremst av produksjon av vertsantistoffer som angriper det podede vevet. I en hyperakutt rejeksjonsreaksjon blir antistoffer observert i transplantatvaskulaturen svært raskt etter transplantasjon. Kort deretter opptrer vaskulær levring som fører til eskimi, og til slutt, nikrose og død. Infarkt i transplantat er ikke-responsiv ovenfor immunosuppressive behandlinger. På grunn av at HLA-antigener kan identifiseres in vitro blir pretransplantatscreening anvendt for signifikant å redusere hyperakutt rejeksjon. Som en konsekvens av denne screeningen er hyperakutt rejeksjon relativt uvanlig i dag.

Akutt rejeksjon antas å medieres av akkumulering av antigenspesifikke celler i transplantatsvevet. T-cellemediert immunreaksjon ovenfor disse antigenene (det vil si HVGR eller GVHR) er hovedmekanismen for akutt rejeksjon. Akkumulering av disse cellene fører til skade av transplantatsvevet. Det antas at både CD4+ hjelper T-celler og CD8+ cytotoksiske T-celler er involvert i denne prosessen og at antigenet er representert ved donor- og vertsdendritceller. CD4+ hjelper T-celler hjelper med rekruttering av andre effektorceller, slik som makrofager og eosinofiler, til transplantaten. Oppnåelse av T-celleaktiverings signaltransduksjonskaskader (for eksempel, CD28, CD40L og CD2 kaskades) er også involvert.

Den cellemedierte akutte rejeksjonen kan også reverseres i mange tilfeller ved intensiverende immunoterapi. Etter velykket reversering helbredes alvorlig skadede elementer til transplantaten ved fibrose og resten av transplantaten synes normal. Etter avslutning av akuttrejeksjon kan doseringer av immunosuppressive legemidler reduseres til svært lave nivåer.

Kronisk rejeksjon, som særlig er et problem ved nyretransplantater, skjer ofte snikende til tross for økt immunosuppressiv behandling. Dette antas i stor grad å være på grunn av T-cellemediert type IV hypersensitivitett. Den patologiske profilen kan være forskjellig fra den til akutt rejeksjon. Det arteriale endotelium er primært involvert, ved omfattende proliferasjon som gradvis kan teste til karlumen, som fører til iskemi, fibrose, en fortykket intima og atherosklerotiske forandringer. Kronisk rejeksjon er trolig på grunn av en progressiv obliterasjon av transplantatsvaskulatur og ligner en langsom vaskulitisk prosess.

I type IV hypersensitivitett gjenkjenner CD8 cytotoksiske T-celler og CD4 hjelper T-celler enten intracellulært eller ekstracellulært syntetisert antigen når det er kompleksert, respektivt, med enten klasse I eller klasse II MHC-molekyler. Makrofager fungerer som antigenpresenterende celler og frigir IL-1, som fremmer proliferasjon av hjelper T-celler. Hjlper T-celler frigir interferon gamma og IL-2, som sammen regulerer forsinkde hyperaktivitetreaksjoner mediert ved makrofagaktivering og immunitet mediert ved T-celler. I tilfelle organtransplantat ødelegger de cytotoksiske T-cellene transplantatscellene ved kontakt.

Siden JAK-kinaser spiller en kritisk rolle ved aktivering av T-celler kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri kan være for anvendelss for å behandle og/eller hindre mange aspekter ved transplantatrejeksjon, og er særlig anvendelige ved behandling og/eller hindring av rejeksjonsrejeksjoner som medieres i det minste delvis av T-celler, slike som HVGR eller GVHR. De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan også anvendes for behandling og/eller hindring av kronisk rejeksjon hos transplantatresipienter, og særlig hos nyretransplantatresipienter.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en T-cellemediert autoimmun sykdom, som innbefatter administering til en pasient som lider av en slik autoimmun sykdom i en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle den autoimmune sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsene, som beskrevet heri. I visse utførelsesformer av fremgangsmåtene er den autoimmune sykdommen multiple sklerose (MS), psoraisis eller Sjögren's syndrom.

Behandling ved anvendelse av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri kan gjøres alene, eller den kan gjøres i kombinasjon med eller supplerende med andre vanlige immunosuppresive behandlinger, slike som for eksempel, merkaptopurin, kortikosteroider slike som prednison, metylprednisol og prednisol, alkyleringsmidler slike som cyklofosfamid, kalcinurininhibitorer slike som cyklosporin, sirolimus og takrolimus, inhibitorer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) slike som mycofenolat, mykofenolatmofetil og azatioprin, og midler designet for å undertrykke cellulær immunitet mens precipientens humorale immunologiske respons holdes intakt, som inkluderer forskjellige antistoffer (for eksempel antilymfocytglobulin (ALG), antitymocytglobulin (ATG), monoklonale anti-T-celleantistoffer (OKT3)) og stråling. Disse forskjellige midlene kan anvendes ifølge

deres standard eller vanlige doseringer, slik det er spesifisert i den foreskrevne informasjonen som ledsager kommersielt tilgjengelige legemiddelformer (se også informasjonen foreskrevet i 2006-utgaven av The Physician's Desk Reference), hvor beskrivelsen av denne er innbefattet heri med referanse. Azatioprin er i dag tilgjengelig fra Salix Pharmaceuticals, Inc. under varemerkenavnet AZASAN; merkaptopurin er i dag tilgjengelig fra Gate Pharmaceuticals, Inc. under varemerkenavnet PURINETHOL; prednison og prednisolon er i dag tilgjengelig fra Roksane Laboratories, Inc.; Metyl prednisol er i dag tilgjengelig fra Pfizer; sirolimus (rapamycin) er i dag tilgjengelig fra Wyeth-Ayerst under varemerkenavnet RAPAMUNE; takrolimus er i dag tilgjengelig fra Fujisawa under varemerkenavnet PROGRAF; cyklosporin er i dag tilgjengelig fra Novartis under varemerkenavnet SANDIMMUNE og Abbott under varemerkenavnet GENGRAF; IMPDH-inhibitorer slike som mycofenolatmofetil og mykofenolsyre er tilgjengelig fra Roche under varemerkenavnet CELLCEPT og Novartis under varemerkenavnet MYFORTIC; azatioprin er i dag tilgjengelig fra Glaxo Smith Kline under varemerkenavnet IMURAN; og antistoffer er i dag tilgjengelig fra Ortho Biotech under varemerkenavnet ORTHOCLONE, Novartis under varemerkenavnet SIMULECT (basiliximab) og Roche under varemerkenavnet ZENAPAX (daclizumab).

I en annen utførelsesform kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene administreres enten i kombinasjon eller supplerende med en inhibitor av en Syk kinase. Syk kinase er en tyrosinkinase kjent for å spille en kritisk rolle ved Fcγ reseptorsignalisering, så vel som ved andre signaliseringskaskader, slike som de som involverer B-Cellereseptorsignalisering (Tumer et al., (2000), *Immunology Today* **21:**148-154) og integriner beta(1), beta (2) og beta (3) i neutrofiler (Mocsavi et al., (2002), *Immunity* **16:**547-558). For eksempel spiller Syk-kinase en viktig rolle ved høyaffinitet IgE reseptorsignalisering i mastceller som fører til aktivering og etterfølgende frigivelse av multiple kjemiske mediatorer som trigger allergiske angrep. Imidlertid, til forskjell fra JAK-kinaser, som hjelper til med å reguere reaksjonsveiene involvert i forsinkede eller cellemediert type IV hypersensitivitetsreaksjoner, hjelper Syk kinase til med å regulere reaksjonsveiene involvert i umiddelbare IgE-medierte, type I hypersensitivitetsreaksjoner. Visse forbindelser som påvirker Syk reaksjonsveien kan eller kan ikke også berøre JAK-reaksjonsveiene.

Egnede Syk-inhiberende forbindelser er beskrevet i for eksempel serienr. 10/355,543 inngitt 31. januar 2003 (publikasjonsnr. 2004/0029902); WO 03/063794; serienr. 10/631,029 inngitt 29. july, 2003; WO 2004/014382; serienr. 10/903,263 inngitt 30. juli,

2004; PCT/US2004/24716 inngitt 30. juli, 2004 (WO005/016893); serienr. 10/903,870 inngitt 30. juli, 2004; PCT/US2004/24920 inngitt 30. juli, 2004; serienr. 60/630,808 inngitt 24. november, 2004; serienr. 60/645,424 inngitt 19. januar, 2005; og serienr. 60/654,620, inngitt 18. februar, 2005. De 2,4-substituerte pyrimidindiaminene beskrevet heri og Syk-inhiberende forbindelser kan anvendes alene eller i kombinasjon med en eller flere vanlige transplantatrejeksjonsbehandlinger, som beskrevet ovenfor.

I en spesifikk utførelsesform kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan være for anvendelse for å behandle eller hindre de sykdommene hos pasienter som enten initielt er ikke-responsive ovenfor (resistente) eller som blir ikke-responsive ovenfor, behandling med en Syk inhiberende forbindelse, eller en av de andre vanlige behandlinger for den bestemte sykdommen. De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan også være for anvendelse i kombinasjon med Syk inhiberende forbindelser hos pasienter som er Syk-forbindelseresistente eller ikke-responsive. Egnede Syk-inhiberende forbindelser med hvilke de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan administreres er tilveiebragt ovenfor.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en T-cellemediert autoimmun sykdom, som innbefatter administering til en pasient som lider av en autoimmun sykdom i en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle den autoimmune sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelser ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri og forbindelsene administreres i kombinasjon med, eller supplerende med, en forbindelse som inhiberer Syk kinase med en IC_{50} i området minst 10 μM.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatrecipient, som innbefatter administering til transplantatrecipienten en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjon hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatrecipient, hvori

rejeksjonen er akutt rejeksjon, som innbefatter administering til transplantatrecipienten en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatresipient, hvori rejeksjonen er kronisk rejeksjon, som innbefatter administrering til transplantatpresipienten i en mengde av forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatresipient, hvori rejeksjonen medieres av HVGR eller GVHR, som innbefatter administering til transplantatresipienten en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, slik det er beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatresipient, hvori allografttransplantatet er valgt fra en nyre, et hjerte, en lever og en lunge, som innbefatter administrering til transplantatresipienten en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsene, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatresipient, hvori halografttransplantatet er valgt fra en nyre, et hjerte, en lever og en lunge, som innbefatter administrering til transplantatresipienten i en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med, eller supplerende med, et annet immunosuppressivt middel.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograft transplantatrejeksjon hos en transplantatresipient, hvori allografttransplantatet er valgt fra en nyre, et hjerte, en lever og en lunge, som innbefatter administrering til transplantatresipienten en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre rejeksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, hvori forbindelsen administeres i kombinasjon med, eller supplerende med, et annet immunosuppresivt middel, hvori det immunosuppressive middelet er valgt fra cyklosporin, takrolimus, sirolimus, en inhibitor av IMPDH, mykofenolat, mykofanolat mofetil, et anti-T-celleantistoff og OKT3.

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri er cytokinmoderatorer av IL-4 signalisering. Som en konsekvens kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene sette ned hastigheten på responsen til type I hypersensitivitetsreaksjoner. Således kan i en spesifikk utførelsesform, de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene være for anvendelse for å behandle slike reaksjoner, og derfor sykdommene assosiert med, mediert av eller forårsaket av slike hypersensitivitetsreaksjoner (for eksempel, allergier), profilaktisk. For eksempel kan en som lider av allergi ta en eller flere av de JAK-selektive forbindelsene beskrevet heri før forventet eksponering for allergener for å forsinke utbruddet eller fremskrittet, eller eliminere det, av en allergisk respons.

Når de er for anvendelse for å behandle eller hindre slike sykdommer kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene administreres alene, som blandinger av en eller flere 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser eller i blandinger eller kombinasjon med andre midler anvendelige for behandling av slike sykdommer og/eller symptomene assosiert med slike sykdommer. De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan også administreres i blanding eller i kombinasjon med midler anvendelig for å behandle andre forstyrrelser eller sykdommer, slike som steroider, membranstabilisatorer, 5-lipoksygenase (5LO) inhibitorer, leukotriensyntese og reseptorinhibitorer, inhibitorer av IgE isotype som skifter eller IgE-syntese, IgG-isotype som skifter eller IgG-syntese, β-agonister, tryptaseinhibitorer, aspirin, cyklooksygenase (COX) inhibitorer, metotreksat, anti-TNF legemidler, retuksin, PD4-inhibitorer, p38-inhibitorer, PDE4-inhibitorer og antihistaminer, for å navngi noen. De

2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan administreres *per se* eller som farmasøytiske sammensetninger.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en type IV hypersensitivitetsreaksjon, som innbefatter administering til et subjekt en mengde av en forbindelse effektiv til å behandle eller hindre hypersensitivitetsreaksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en type IV hypersensitivitetsreaksjon, som er praktisk profilaktisk, som innbefatter administering til et subjekt i en mengde av en forbindelse som er effektiv til å behandle eller hindre hypersensitivitetsreaksjonen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og administreres før eksponering for et allergen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en fremgangsmåte for inhibernig av en signaltransduksjonskaskade hvori JAK3-kinase spiller en rolle, som innbefatter å bringe en celle som uttrykker en reseptor involvert i en slik signaliseringskaskade i kontakt *in vitro* med en forbindelse hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

Også beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en JAK-kinasemediert sykdom, som innbefatter administering til et subjekt i en mengde av forbindelse effektiv til å behandle eller hindre den JAK-kinasemedierte sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og forbindelsene i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3).

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en JAK-kinasemediert sykdom, hvori den JAK-medierte sykdommen er HVGR eller GVHR, som innbefatter administering til et subjekt en mengde av en

forbindelse effektiv til å behandle eller hindre den JAK-kinasemedierte sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en JAK-kinasemediert sykdom, hvori den JAK-medierte sykdommen er akutt allograft rejeksjon, som innbefatter administering til et subjekt en mengde av forbindelse effektiv til å behandle eller hindre den JAK-kinasemedierte sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

I en annen utførelsesform tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en JAK-kinasemediert sykdom, hvori den JAK-medierte sykdommen er kronisk allograft rejeksjon, som innbefatter administering til et subjekt ved en mengde effektiv til å behandle eller hindre den JAK-kinasemedierte sykdommen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri.

Aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen inhiberer typisk JAK/Stat-reaksjonsveien. Aktiviteten til en spesifikk forbindelse som en inhibitor av en JAK-kinase kan bestemmes *in vitro* eller *in vivo*. I noen utførelsesformer kan aktiviteten til en spesifisert forbindelse testes i en cellulær undersøkelse. Egnede undersøkelser inkluderer undersøkelser som bestemmer inhibering av enten fosforyleringsaktiviteten eller ATPaseaktiviteten av en JAK-kinase. Således sies en forbindelse å inhibere en aktivitet av en JAK-kinase hvis den inhiberer fosforyleringen eller ATPaseaktiviteten til en JAK-kinase med en IC_{50} på ca 20 μM eller less.

En måte å bestemme slik inhibering er deteksjon av effekten av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene på oppreguleringen av nedstrømsgenprodukter. I Ramos/IL4-undersøkelsen blir B-celler stimulert med cytokine Interleukin-4 (IL-4) som fører til aktivering av JAK/Stat-reaksjonsveien gjennom fosforylering av JAK-familiekinaser, JAK1 og JAK3, som i sin tur fosforylerer og aktiverer transkripsjonsfaktoren Stat-6. Et av genene oppregulert av aktivert Stat-6 er lavaffinitets IgE-reseptoren CD23. For å studere effekten av inhibitorer (*for eksempel,* de 2,4-substituerte pyrimindinediaminforbindelsene beskrevet heri) på JAK1 og JAK3-kinasene, blir humane Ramos B-celler stimulert med human IL-4. 20 til 24 timer etter stimulering blir cellene beiset for oppregulering av CD23 og analysert etterfølgende

strømningscytometri (FACS). En reduksjon av mengden CD23 tilstede sammenlignet med kontrollbetingelser indikerer at testforbindelsen aktivt inhiberer JAK-kinase reaksjonsveien. En eksempelundersøkelse av denne type er beskrevet mer i detalj i eksempel 41

Aktiviteten til de aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ytterligere karakteriseres ved å bestemme effekten av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri på den proliferative responsen til primære humane T-celler. I denne undersøkelsen prolifererer primære humane T-celler avledet fra periferalt blod og preaktivert gjennom stimulering av T-cellereseptoren og CD28 i kultur som respons på det cytokine Interleukin-2 (IL-2). Denne proliferative responsen er avhengig av aktiveringen av JAK1 og JAK3 tyrosinkinaser, som fosforylerer og aktiverer transkripsjonsfaktoren Stat-5. De primære humane T-cellene inkuberes med de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene under nærvær av IL-2 i 72 timer og undersøkelsessluttpunkt ekstracellulære ATP-konsentrasjoner måles for å bestemme cellelevedyktigheten. En reduksjon i celleproliferasjon sammenlignet med kontrollbetingelser er indikativt for inhibering av JAK-kinasereaksjonsveien. En eksempelundersøkelse av dennen typen er beskrevet mer i detalj i eksempel 42

Aktiviteten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan i tillegg karakteriseres ved å bestemme effekten til de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri på A549 lungeepitelceller og U937-celler. A549 lungeepitelceller og U937-celler oppregulerer ICAM-1 (CD54) overflateekspresjon som respons på et antall forskjellige stimuli. Derfor, ved anvendelse av ICAM-1-ekspresjon som avlesning kan testforbindelseeffekter på forskjellige signaliseringsreaksjonsveier bestemmes i samme celletype. Stimulering med IL-1β gjennom IL-1β–reseptoren aktiverer TRAF6 / NFκB reaksjonsveien som resulterer i oppregulering av ICAM-1. IFNγ induserer ICAM-1 oppregulering gjennom aktivering av JAK1/JAK2 reaksjonsveien. Oppreguleringen av ICAM-1 kan kvantifiseres ved strømningscytometri over en forbindelse dosekurve og EC_{50}-verdier beregnes. En eksempelundersøkelse av denne typen er beskrevet mer i detalj i eksemplene 43 og 44.

Aktive forbindelser slik de er beskrevet heri inhiberer generelt JAK-kinasereaksjonsveien med en IC_{50} i området ca 1 mM eller mindre, som måles i undersøkelsen beskrevet heri. Helt klart vil fagmannen se at forbindelser som fremviser lavere IC_{50}-verdier, for eksempel i størrelsesorden 100 μM, 75 μM, 50 μM, 40 μM,

30 μM, 20 μM, 15 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, eller enda lavere, kan være særlig anvendelige i terapeutiske anvendelser. For eksempel der aktivitet spesifikt for en bestemt celletype er ønskelig, kan forbindelsen bestemmes for aktivitet med den ønskede celletypen og motscreenes for mangel på aktivitet ovenfor andre celletyper. Den ønskede grad av "innaktivitet" i slike motscreeninger, eller det ønskede forholdet av aktivitet ved sin aktivitet kan variere for forskjellige situasjoner, og kan velges av brukeren.

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminaktive forbindelsene inhiberer også typisk IL-4 stimulert ekspresjon av CD23 i B-celler med en IC_{50} i området ca 20 μM eller mindre, typisk i området ca 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, eller enda lavere. En passende undersøkelse som kan anvendes i undersøkelsen er beskrevet i eksempel 41 "Undersøkelse for Ramos B-cellelinje stimulert med IL-4." I visse utførelsesformer har de aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene en IC_{50} på mindre enn eller lik 5 μM, større enn 5 μM, men mindre enn 20 μM, større enn 20 μM, eller mindre enn 20 μM, men mindre enn 50 μM i undersøkelsen beskrevet i eksempel 41.

I tillegg inhiberer de 2,4-substituerte pyrimidindiaminaktive forbindelsene også typisk en aktivitet til en human primær T-celle med en IC_{50} i området ca 20 μM eller mindre, typisk i området ca 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, eller enda lavere. IC_{50} ovenfor humane primære T-celler kan bestemmes i en standard *in vitro* undersøkelse med isolerte humane primære T-celler. En passende undersøkelse som kan anvendes i undersøkelsen beskrevet i eksempel 42 "Primær human T-celleproliferasjonsundersøkelse stimulert med IL-2." I visse utførelsesformer har de aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene en IC_{50} på mindre enn eller lik 5 μM, større enn 5 μM, men mindre enn 20 μM, større enn 20 μM, eller mindre enn 20 μM, men mindre enn 50 μM i undersøkelsen beskrevet i eksempel 42

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminaktive forbindelsene inhiberer typisk også ekspresjon av ICAM1 (CD54) indusert ved IFNγ eksponering i U937 eller A549-celler med en IC_{50} i området ca 20 μM eller mindre, typisk i området ca 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, eller enda lavere. IC_{50} ovenfor ekspresjon av ICAM (CD54) i IFNγ–stimulerte celler kan bestemmes i en funksjonell cellulær undersøkelse med en isolert A549 eller U937 cellelinje. Egnede undersøkelser som kan anvendes er undersøkelsene beskrevet i eksemplene 43 og 44 "A549 epitellinje stimulert med IFNγ," eller "U937 IFNγ ICAM1 FACS-undersøkelse," respektivt. I visse utførelsesformer har

de aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene en IC_{50} på mindre enn eller lik 20 μM, større enn 20 μM, eller mindre enn 20 μM, men mindre enn 50 μM i undersøkelsene beskrevet i eksempel 43 eller eksempel 44.

Farmasøytiske sammensetninger som innbefatter de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrever heri (eller prodrug derav) kan fremstilles ved metoder omfattende vanlig sammenblanding, oppløsning, granulering, dragéfremstilling, finmaling, emulgering, innkapsling, innfanging eller lyofilisasjonsprosesser. Sammensetningene kan formuleres på vanlig måte ved anvendelse av en eller flere fysiologisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienter eller hjelpestoffer som letter prosessering av de aktive forbindelsene til preparater som kan anvendes farmasøytisk.

Den 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsen kan formuleres i de farmasøytiske sammensetningene *per se*, eller i form av et hydrat, solvat, N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt salt, som beksrevet heri. Typisk er slike salter mer løselig i vandige løsninger enn de korresponderende frie syrene og basene, men salter som har lavere løselighet enn i de korresponderende frie syrene og basene kan også dannes.

I en utførelsesform tilveiebringer foreliggende forbindelse en farmasøytisk formulering som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel, konserveringsmiddel eller stabilisator, eller blandinger derav.

Fremgangsmåten beskrevet heri kan utøves som en terapeutisk tilnærming mot behandling av tilstandene beskrevet heri. Således, i en spesifikk utførelsesform, kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene (og de forskjellige formene beskrevet heri, som inkluderer farmasøytiske formuleringer som innbefatter forbindelsene) i forskjellige former)) være for anvendelse for å behandle tilstandene beskrevet heri hos dyresubjekter, som inkluderer mennesker. Fremgangsmåten beskrevet heri innbefatter generelt administrering til subjektet en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et salt derav, effektiv til å behandle tilstanden. I en utførelsesform er subjektet et pattedyr, som inkluderer, men er ikke begrenset til, kveg, hest, kattedyr, hunnedyr, gnagere eller primater. I en annen utførelsesform er subjektet et menneske.

Forbindelsene kan bli tilveiebragt i et antall formuleringer og doseringer. Forbindelsene kan bli tilveiebragt i en farmasøytisk akseptabel form som inkluderer, der forbindelsen kan formuleres i den farmasøytiske sammensetningen *per se*, eller i en form av et farmasøytisk akseptabelt salt, som beskrevet heri. Typisk er slike salter mer løselige i vandige løsninger enn de korresponderende frie syrene på basene, mens salter som har lavere løselighet enn de korresponderende frie syrene og basene kan også dannes. Det er å forstå at referanse til forbindelsen, 2,4-substituert pyrimidindiaminforbindelse, eller "aktiv" i diskusjoner angående formuleringer også er tiltenkt å inkludere, der det er hensiktsmessig for fagmannen, formulering av prodrugene av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene når slike prodrugs er blant forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som definert heri.

I en utførelsesform er forbindelsene tilveiebragt som ikke-toksiske farmasøytiske akseptable salter, slik som angitt tidligere. Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsen ifølge oppfinnelsen inkluderer syreaddisjonssalter slike som de som dannes med saltsyre, fumarsyre, p-toluensulfonsyre, maleinsyre, ravsyre, eddiksyre, sitronsyre, vinsyre, karbonsyre eller fosforsyre. Salter av amingrupper kan også innbefatte kvaternære ammoniumsalter hvori aminonitrogenatomet bærer en passende organisk gruppe slik som en alkyl, alkenyl, alkynyl eller aralkylbestanddel. Videre, der forbindelsene ifølge oppfinnelsen bærer en sur bestanddel, kan egnede farmasøytisk akseptable salter derav inkludere metaltsalter slike som alkalimetallsalter, *for eksempel* natrium- eller kaliumsalter; og jordalkalimetallsalter, *for eksempel* kalsium- eller magnesiumsalter.

De farmasøytisk akseptable saltene ifølge oppfinnelsen kan dannes ved vanlige metoder, slik som ved reaksjon mellom den frie baseformen til produktet og en eller flere ekvivalenter av den passende syren i et løsemiddel eller medium hvori saltet er uløselig, eller i et løsemiddel slik som vann som fjernes i vakeum eller ved frysetørking eller ved utbytting av anionene til et eksisterende salt med et annet anion på en passende ionebytterharpiks.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer innenfor sitt omfang solvater av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene og salter derav, for eksempel hydrater.

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan ha et eller flere asymetriske sentere og kan følgelig eksistere både som enantiomerer og som diastereomerer. Det er

å forstå at alle slike isomerer og blandinger derav er omfattet av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan administreres ved oral, parenteral (*for eksempel*, intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs, ICV, intracisternal injeksjon eller infusjon, subkutan injeksjon eller implantat), ved inhalasjonsspray, nasal, vaginal, rektal, sublingual, uretral (for eksempel, uretral stikkpille) eller topiske ruter for administrasjon (for eksempel, gel, salve, krem, aerosol, etc.) og kan formuleres, alene eller sammen, i egnede doseringsenhetsformuleringer som inneholder vanlige ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, diovanser, eksipienter og vehikler, passende for hver administrasjonsrute. I tillegg til behandling av varmblodige dyr slik som mus, rotte, hest, kveg, sau, hund, katt, ape, etc, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være effektive på mennesker.

De farmasøytiske sammensetningene for administrasjonen av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan hensiktsmessig presenteres i doseringsenhetsform og kan fremstilles ved en hvilken som helst av fremgangsmåtene godt kjente i farmasøytisk litteratur. De farmasøytiske sammensetningene kan for eksempel fremstilles ved enhetlig og inngående å bringe den aktive ingrediensen i assosiasjon med en flytende bærer eller en fint oppdelt fast bærer eller begge, og deretter, hvis nødvendig, former produktet til den ønskede formuleringen. Den farmasøytiske sammensetningen av den aktive objektforbindelsen er inkludert i en mengde tilstrekkelig til å gi den ønskede terapeutiske effekten. For eksempel kan de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen ha en form egnet for i virkeligheten en hvilken som helst assosiasjonsmåte, som for eksempel inkluderer topisk, okkulær, oral, glukal, systemisk, nasal, injeksjon, transdermal, rektal, vaginal etc, eller i en form egnet for administrasjon ved inhallasjon eller insufflasjon.

For topisk administrasjon kan de JAK-selektive forbindelsene eller prodrugene formuleres som løsninger, geler, salver, kremer, suspensjoner, etc, slik det er kjent i litteraturen.

Systemiske formuleringer inkluderer de som er designet for administrasjon ved injeksjon, for eksempel subkutan, intravenøs, intramuskulær, intratekal eller intraperetoneal injeksjon, såvel som de som er designet for transdermal, transmukosal, oral eller pulmonær administrasjon.

Anvendelige injiserbare preparater inkluderer sterile suspensjoner, løsninger eller emulsjoner av de aktive forbindelsene i vann- eller oljevehikler. Sammensetningene kan også inneholde formuleringsmidler, slike som suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmiddel. Formuleringene for injeksjon kan presenteres i enhetsdoseringsform, for eksempel i ampuller eller i multidosebeholdere, og kan inneholde tilsatte konserveringsmidler.

Alternativt kan den injiserbare formuleringen bli tilveiebragt i pulverform for rekonstitusjon med en passende vehikkel, som inkluderer, men er ikke begrenset til, sterilt pyrogenfritt vann, buffer, dekstroseløsning etc, før anvendelse. Deretter kan de aktive forbindelsene tørkes ved en hvilken som helst kjent teknikk, slik som lyofilisasjon, og rekonstitusjoneres før anvendelse.

For transmukosal administrasjon blir penetranter passende for barrieren som skal trenges igjennom anvendt i formuleringen. Slike penetranter er godt kjente i litteraturen.

For oral administrasjon kan de farmasøytiske sammensetningene for eksempel ha form av lozenger, tabletter eller kapsler fremstilt ved vanlige metoder med farmasøytisk akseptable eksipienter slike som bindemidler (for eksempel, pregelatinisert maisstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroksypropylmetylcellulose); fyllstoffer (for eksempel, laktose, mikrokrystallinsk cellulose eller kalsium hydrogenfosfat); smøremidler (for eksempel, magnesiumstearat, talkeum eller silika); desintegreringsmidler (for eksempel, potetstivelse eller natriumstivelsesglykolat); eller fuktemidler (for eksempel, natrium laurylsulfat). Tablettene kan belegges ved fremgangsmåter kjente i litteraturen for eksempel med sukker, filmer eller enteriske belegg. I tillegg kan de farmasøytiske sammensetningene som inneholder det 2,4-substituerte pyrmidinediaminet som aktiv ingrediens eller prodrug derav i en form egnet for oral anvendelse også for eksempel inkludere trofeer, lozenger, vann- eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger tiltenkt oral anvendelse kan fremstilles i henhold til en hvilken som helst fremgangsmåte i litteraturen for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger. Slike sammensetninger kan inneholde et eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksmidler, fargestoffer og konserveringsmidler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og attraktive preparater. Tabletter inneholder den aktive ingrediensen (som inkluderer prodrug) sammenblandet med ikke-toksiske farmasøytiske

akseptable eksipienter som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse eksipientene kan for eksempel være inerte fortynningsmidler, slike som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler (for eksempel maisstivelse eller algininsyre); bindemidler (for eksempel stivelse, gelatin eller akasia); og smøremidler (for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkeum). Tabletter kan være ikke-belagte eller de kan være belagte ved kjente teknikker for å forsinke desintegrasjon og adsorbsjon i gastrointestinaltrakten og derved gi en vedvarende virkning over en lengre tidsperiode. For eksempel kan et tidsforsinkende materiale slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat anvendes. De kan også belegges med teknikker beskrevet i US patentnr. 4,256,108; 4,166,452 og 4,265,874 for å danne osmotiske terapeutiske tabletter for kontrollert frigivelse. De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner.

Flytende preparater for oral administrasjon kan for eksempel ha form av eliksirer, løsninger, siruper eller suspensjoner, eller de kan presenteres som et tørt produkt for konstitusjon med vann eller annen egnet vehikkel før anvendelse. Slike flytende preparater kan fremstilles ved vanlige metoder med farmasøytisk akseptable additiver slike som suspenderingsmidler (for eksempel, sorbitolsirup, cellulosederivater eller hydrogenert spiselig fett); emulgeringsmidler (for eksempel, lecitin eller akacia); ikke-vandige vehikler (for eksempel, mandelolje, oljeestere, etylalkohol, kremofor™ eller fraksjonerte vegetabilske oljer); og konserveringsmidler (for eksempel, metyl eller propyl-p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre). Preparatene kan også inneholde buffersalter, konserveringsmidler, smaksstoffer, fargestoffer og søtningsmidler hvis hensiktsmessig.

Preparater for oral administrasjon kan egnet formuleres for å gi kontrollert frigivelse av den aktive forbindelsen eller prodruget, slik det er kjent.

For bukkal administrasjon kan sammensetningene ha form av tabletter eller lozenger formulert på vanlig måte.

For rektale og vaginale administrasjonsruter kan de aktive forbindelsene formuleres som løsninger (for retensjonsklyster), stikkpiller eller salver som inneholder vanlige stikkpillebaser slike som kakaosmør eller andre glycerider.

For nasal administrasjon eller administrasjon ved innhallasjon eller innsufflasjon kan de aktive forbindelsene eller prodrugene hensiktsmessig leveres i form av en aerosolspray fra trykksatte beholdere eller en forstøver med anvendelse av et passende drivemiddel, for eksempel diklordifluormetan, diklorfluormetan, diklortetrafluormetan, fluorkarboner, karbondioksyd eller annen egnet gass. I tilfelle en trykksatt aerosol kan doseringsenheten bestemmes ved å tilveiebringe en ventil for levering av en oppmålt mengde. Kapsler og beholdere for anvendelse i en innhallerer eller insufflator (for eksempel kapsler og beholdere som innbefatter gelatin) kan formuleres som inneholder en pulverblanding av forbindelsen og en passende pulverbase slik som laktose eller stivelse.

I de farmasøytiske sammensetningene kan være i form av en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til litteraturen ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidlene og suspenderingsmidlene som har blitt nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel. Blant de akseptable vehiklene og løsemidlene er vann, Ringers løsning og isoton natriumkloridløsning. De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene kan også administreres i form av stikkpiller for rektal eller uretral administrasjon av legemiddelet. I særlig utførelsesformer kan forbindelsene formuleres som uretrale stikkpiller, for eksempel ved anvendelse ved behandling av fertilitetstilstander, særlig hos hankjønn, for eksempel ved behandling av tetstikulær dysfunksjon.

Ifølge oppfinnelsen kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene anvendes for fremstilling av en sammensetning eller medikament, som inkluderer medikamenter egnet for rektal eller uretral administrasjon. Oppfinnelsen angår også fremgangsmåter for fremstilling av sammensetninger som inkluderer 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser i en form som er egnet for uretral eller rektal administrasjon, som inkluderer stikkpiller.

For topisk anvendelse kan kremer, salver, geléer, geler, løsninger eller suspensjoner, etc, som inneholder de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene anvendes. I visse utførelsesformer kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene formuleres for topisk administrasjon med polyetylenglykol (PEG). Disse formuleringene kan eventuelt innbefatte ytterligere farmasøytiske akseptable ingredienser slike som

fortynningsmidler, katalysatorer og/eller adjuvanser. I særlige utførelsesformer blir de topiske formuleringene formulert for behandling av allergiske tilstander og/eller hudtilstander som inkluderer psoriasis, kontakt dermatitt og atopisk dermatitt, blant annet beskrevet heri.

Ifølge oppfinnelsen kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene anvendes for fremstilling av en sammensetning eller medikament, som inkluderer medikamenter egnet for topisk administrasjon. Også beskrevet heri er fremgangsmåter for fremstilling av sammensetninger som inkluderer 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser i en form egnet for topisk administrasjon.

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene også leveres ved en hvilken som helst av et antall inhalleringsinnretninger og fremgangsmåter kjente i litteraturen, som for eksempel inkluderer: U.S. patent.nr. 6,241,969; U.S. patentnr. 6,060,069; U.S. patentnr. 6,238,647; U.S. Pat. No 6,335,316; U.S. patentnr. 5,364,838; U.S. patentnr. 5,672,581; WO96/32149; WO95/24183; U.S. patentnr. 5,654,007; U.S. patentnr. 5,404,871; U.S. patentnr. 5,672,581; U.S. patentnr. 5,743,250; U.S. patentnr. 5,419,315; U.S. patentnr. 5,558,085; WO98/33480; U.S. patentnr. 5,364,833; U.S. patentnr. 5,320,094; U.S. patentnr. 5,780,014; U.S. patentnr. 5,658,878; 5,518,998; 5,506,203; U.S. patentnr. 5,661,130; U.S. patentnr. 5,655,523; U.S. patentnr. 5,645,051; U.S. patentnr. 5,622,166; U.S. patentnr. 5,577,497; U.S. patentnr. 5,492,112; U.S. patentnr. 5,327,883; U.S. patentnr. 5,277,195; U.S. patentappl.nr. 20010041190; U.S. patentappl.nr. 20020006901; og U.S. patentappl.nr. 20020034477.

Inkludert blant innretningene som kan anvendes for å administrere spesielle eksempler på de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene er de som er kjente i litteraturen, slik som oppmålte doseinnhallerere, flytende forstøvere, tørrpulverinnhallerere, sprayer, termiske fordampere og lignende. Andre egnede teknologier for administrasjon av spesielle 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser inkluderer elektrohydrodynamikk aerosoliseringsinnretninger.

I tillegg er innhalleringsinnretningen foretrukket praktisk, i betydningen å være enkel å anvende, liten nok til å bære med seg, istand til å tilveiebringe multiple doser og varig. Noen spesifikke eksempler på kommersielt tilgjengelige innhalleringsinnretninger er turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC),

Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Ultraventforstøveren (Mallinckrodt), Acorn II forstøveren (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) Ventolin oppmålt doseinnhallerer (Glaxo, Research Triangle Park, NC), eller lignende. I en utførelsesform kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene leveres ved en tørrpulverinnhallerer eller en spray.

Fagmannen vil se at formuleringen av 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser, mengden av formulering som leveres og varigheten på administrasjonen av en enkel dose avhenger av type innhalleringsinnretning som anvendes såvel som andre faktorer. For noen aerosolleveringssystemer, slik som forstøvere, vil frekvensen av administrasjonen og lengden i tid for hvilken systemet aktiveres avhenge først og fremst av konsentrasjonen av 2,4-substituert pyrimidindiaminforbindelser i aerosolen. For eksempel kan kortere administrasjonsperioder anvendes ved høyere konsentrasjoner av 2,4-substituert pyrimidindiaminforbindelser i den forstøvede løsningen. Innretninger slike som oppmålte doseinnhallerere kan gi høyere aerosolkonsentrasjoner, og kan opereres i kortere tidsperioder for å levere den ønskede mengden 2,4-substituert pyrimidindiaminforbindelser i noen utførelsesformer. Innretninger slike som tørrpulverinnhallerere leverer aktivt middel til en gitt tilsetning av middel her sluppet ut fra innretningen. I denne type innhallerer bestemmer mengden av 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser i en gitt mengde av pulvere dosen levert ved en enkel administrasjon. Formuleringen av det 2,4-substituerte pyrimidindiaminet velges for å gi ønsket partikkelstørrelse i den valgte innhalleringsinnretningen.

Formuleringer av 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser for administrasjon fra en tørrpulverinnhallerer kan typisk inkludere et fint oppdelt tørt pulver som inneholder 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser, men pulvere kan også inkludere et bulkmiddel, buffer, bærer, eksipient, annet additiv eller lignende.Additiver kan inkluderes i en tørrpulverformulering av 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser, for eksempel for å fortynne pulveret som kreves for levering fra en bestemt pulverinnhallerer, for å lette prosessering av formulering, for å gi fordelaktige pulveregenskaper til formuleringen, for å lette dispersjon av pulvere fra innhalleringsinnretningen, for å stabilisere formuleringen (*for eksempel*, antioksidanter eller buffere), for å gi smak til formuleringen eller lignende. Typiske additiver inkluderer mono-, di- og polysakkarider; sukkeralkoholer og andre polyoler, slike som for eksempel, laktose, glukose, raffinose, melezitose, laktitol, maltitol, trehalose,

sukkose, mannitol, stivelse eller kombinasjoner derav; surfaktanter, slike som sorbitoler, difosfatidylkolin eller lecitin; eller lignende.

Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk sammensetning som inkluderer 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser egnet for administrasjon ved innhallasjon.

Ifølge oppfinnelsen kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene anvendes ved fremstilling av en sammensetninge eller medikament, som inkluderer medikamenter egnet for administrasjon ved innhallasjon. Oppfinnelsen angår også fremgangsmåter for fremstilling av sammensetninger som inkluderer 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser i en form som er egnet for administrasjon, som inkluderer administrasjon ved innhallasjon. For eksempel kan en tørrpulverformulering fremstilles på flere måter, ved anvendelse av andre teknikker, slik som er beskrevet i en hvilken som helst av publikasjonene nevnt ovenfor og innbefattet uttrykkelig heri med referanse, for eksempel Baker, et al., U.S. patentnr. 5,700,904, hvor hele beskrivelsen her er innbefattet uttrykkelig heri med referanse. Partikler i størrelsesområdet passende for maksimal avsetning i den lavere respirasjonstrakten kan fremstilles ved mikronisering, oppmåling eller lignende. I tillegg kan en flytende formulering fremstilles ved å løse opp de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene i et passende løsemiddel slik som vann, ved en passende pH, som inkluderer buffere eller andre eksipienter.
Farmasøytiske sammensetninger som innbefatter de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri (eller prodrug derav) kan fremstilles ved fremgangsmåter omfattende vanlig sammenblanding, oppløsning, granulering, dragéfremstilling, finpulverisering, emulgering, innkapsling, innfanging eller lyofiliseringsprosesser. Sammensetningene kan formuleres på vanlig måte ved anvendelse av en eller flere fysiologisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienter eller supplerende midler som letter prosessering av de aktive forbindelsene til preparater som kan anvendes farmasøytisk.

For okkulær administrasjon kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene eller prodrugene formuleres som en løsning, emulsjon, suspensjon etc. egnet for administrasjon til øyet. Et antall vehikler egnet for å administrere forbindelser til øyet er kjente i litteraturen. Spesifikke ikke-begrensende eksempler er beskrevet i U.S. patentnr. 6,261,547; U.S. patentnr. 6,197,934; U.S. patentnr. 6,056,950; U.S. patentnr. 5,800,807; U.S. patentnr. 5,776,445; U.S. patentnr. 5,698,219; U.S. patentnr. 5,521,222; U.S.

patentnr. 5,403,841; U.S. patentnr. 5,077,033; U.S. patentnr. 4,882,150 og U.S. patentnr. 4,738,851.

For forlenget levering kan de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene eller prodrugene formuleres som et depotpreparat for administrasjon ved implantasjon eller intramuskulær injeksjon. Den aktive ingrediensen kan formuleres med passende polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsjon i en akseptabel olje) eller ionebytteharpikser, eller som dårlig løselige derivater, for eksempel som et dårlig løselig salt. Alternativt kan transdermale leveringssystemer fremstilles som en addesivplate eller plaster som sakte frigir de aktive forbindelsene for perkutant absorbsjon anvendes. Således kan gjenomtrengningsforsterkere anvendes for å lette den transdermale penetreringen av de aktive forbindelsene. Egnede transdermale plastere er beskrevet for eksempel i U.S. patentnr. 5,407,713.; U.S. patentnr. 5,352,456; U.S. patentnr. 5,332,213; U.S. patentnr. 5,336,168; U.S. patentnr. 5,290,561; U.S. patentnr. 5,254,346; U.S. patentnr. 5,164,189; U.S. patentnr. 5,163,899; U.S. patentnr. 5,088,977; U.S. patentnr. 5,087,240; U.S. patentnr. 5,008,110 og U.S. patentnr. 4,921,475.

Alternativt kan andre farmasøytiske leveringssystemer anvendes. Liposomer og emulsjoner er godt kjente eksempler på leveringsvehikler som kan anvendes for å levere aktive forbindelser eller prodrug. Hvis organiske løsemidler slike som dimetylsulfoksid (DMSO) kan anvendes, selv om dette vanligvis skjer på bekostning av større toksisitet. De farmasøytiske sammensetningene kan hvis ønskelig presenteres i en pakke eller dispenserinnretning som kan inneholde en eller flere enhetsdoseringsformer som inneholder de aktive forbindelsene. Pakken kan for eksempel innbefatte metall- eller plastfolie, slik som en blemmepakke. Pakken eller dispenserinnretningen kan ledsages av instruksjoner for administrasjon.

De 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene eller prodrugene beskrevet heri, eller sammensetninger derav, vil generelt anvendes i en mengde effektiv til å oppnå det tiltenkte resultatet, for eksempel i en mengde effektiv til å behandle eller hindre den bestemte tilstanden som behandles. Forbindelsene kan administreres terapeutisk for å oppnå terapeutisk fordel eller profilaktisk for å oppnå profilaktisk fordel. Med terapeutisk fordel er det ment bekjempelse eller hindring av den underliggende forstyrrelsen som behandles og/eller bekjempelse eller lindring av et eller flere av symptomene assosiert med den underliggende forstyrrelsen slik at pasienten rapporterer en forbedring i følelse eller tilstand, uten hensyn til at pasienten kan fremdeles være

berørt av den underliggende tilstanden. For eksempel gir administrasjon av en forbindelse til en pasient som lider av allergi terapeutisk fordel ikke bare for den underliggende allergiske responsen er bekjempet eller lindret, men også når pasienten rapporterer en reduksjon i alvorligheten eller varigheten av symptomene assosiert med allrgien etterfølgende eksponering for allergenet. Som et annet eksempel inkluderer terapeutisk fordel i sammenheng med astma en forbedring i respirasjon etterfølgende utbrudd av et astmaangrep, eller en reduksjon i frekvens eller alvorlighet av astmaepisoder. Som et annet spesifikt eksempel inkluderer den terapeutiske fordelen o sammenheng med transplantasjonrejeksjon evnen til å lindre en akutt rejeksjonsepisode, slik som for eksempel, HVGR eller GVHR, eller evnen til å forlenge tidsperioden mellom utbrudd av akutt rejeksjonsepisoder og/eller utbrudd av kronisk rejeksjon. Terapeutisk fordel inkluderer også stopping eller redusere hastigheten på projeksjonen av sykdommen, uansett om annen forbedring realiseres.

Mengden forbindelse som administreres vil avhenge av et antall faktorer som for eksempel inkluderer den bestemte tilstanden som behandles, administrasjonsmåte, alvorlighet av tilstanden som behandles og alder og vekt til pasienten, og biotilgjengeligheten til den bestemte aktive forbindelsen etc. Bestemmelse av en effektiv dosering er godt innenfor fagmannens kunnskap.

Slik det er kjent for fagmannen vil den foretrukne doseringen av 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser også avhenge av alder, vekt, generell helse og alvorlighet til tilstanden til individet som behandles. Dosering vil også trenge å bli målrettet i forhold til kjønnet til individet og/eller der administrasjon skjer ved inhallasjon, lungekapasiteten til individet. Doseringer kan også målrettes til individer som lider av mer enn en tilstand eller individer som har ytterligere tilstander som berøer lungekapasiteten og evnen til å puste normalt, for eksempel emfysem, bronkitt, pneumoni, respirasjonsinfeksjoner, etc. Dosering og administrasjonsfrekvens av forbindelsene eller prodrugene derav vil også avhenge av om forbindelsene formuleres for behandling av akutte episoder av en tilstand eller for profilaktisk behandling av en forstyrrelse. For eksempel akutte episoder av allergiske tilstander, som inkluderer allergirelatert astma, transplantatrejeksjon etc. Fagmannen vil være i stand til å bestemme optimal dose for et bestemt individ.

For profilaktisk administrasjon kan forbindelsen administreres til en pasient med risiko for å utvikle en av de tidligere beskrevne tilstandene. For eksempel, hvis det er ukjent

om en pasient er allergisk ovenfor et bestemt legemiddel, kan forbindelsen administreres før administrasjon av legemiddelet for å unngå eller lindre en allergisk respons av legemiddelet. Alternativt kan profilaktisk administrasjon anvendes for å unngå utbrudd av symptomer hos en pasient diagnostisert med den underliggende forstyrrelsen. For eksempel kan en forbindelse administreres til en som lider av allergi før den forventede eksponeringen for allergenet. Forbindelser kan også administreres profilaktisk til friske individer som repeterende er eksponert for midler kjente for en av de ovenfor beskrevne forstyrrelsene for å hindre utbrudd av forstyrrelsen. For eksempel kan en forbindelse administrert til et friskt individ som gjentagende eksponeres for et allergen kjent for å indusere allergier, slik som lateks, i et forsøk på å hindre at individet utvikler en allergi. Alternativt kan en forbindelse administreres til en pasient som lider av astma før pasienten tar del i aktiviteter som trigger astmaangrep eller reduserer alvorligheten av, eller unngår helt, en astmaepisode.

I sammeheng med transplantatrejeksjon kan forbindelsen administreres mens pasienten ikke lenger har en akutt rejeksjonsraksjon for å unngå utbruddet av rejeksjon og/eller før kliniske indikasjoner på kronisk rejeksjon opptrer.

Mengden av forbindelse som administreres vil avhenge av et antall faktorer som for eksempel inkluderer den spesielle indikasjonen som behandles, administrasjonsmåte, om den ønskede fordelen er profilaktisk eller terapeutisk, alvorligheten av indikasjonen som behandles og alder og vekt til pasienten, biotilgjengeligheten til den bestemte aktive forbindelsen etc. Bestemmelse av en effektiv dose er godt innenfor fagmannens kunnskaper.

Effektive doser kan estimeres initsielt fra *in vitro*-undersøkelser. For eksempel kan en initiell dose for anvendelse på dyr formuleres for å oppnå en sirkulerende blod- eller serumkonsentrasjon av aktiv forbindelse som ikke er over en IC_{50} til den bestemte forbindelsen slik den måles i en *in vitro*-undersøkelse. Beregning av doseringer for å oppnå slike sirkulerende blod- eller serumkonsentrasjoner tar hensyn til biotilgjengeligheten til den bestemte forbindelsen og er godt innenfor fagmannens kunnskap. For retningslinjer refereres leseren til Fingl & Woodbury, "General Principles," *In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, katpittel 1, s 1-46, siste utgave, Pergamagon Press, og referanser sitert deri.

Initielle doser kan også estimeres fra in vivo-data, slik som dyremodeller. Dyremodeller anvendelige for testing av effektivitetn til forbindelser for behandling eller hindring av felles sykdommer beskrevet ovenfor er godt kjent i litteraturen. Egnede dyremodeller når det gjelder hypersensitivitets- eller allergiske reaksjoner er beskrevet i Foster, (1995) *Allergy* **50(21Suppl):**6-9, diskusjon 34-38 og Tumas *et al.*, (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.***107(6):**1025-1033. Egnede dyremodeller når det gjelder allergisk rhinitt er beskrevet i Szelenyi *et al.*, (2000), *Arzneimittelforschung* **50(11):**1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), *Clin. Exp. Allergy* **24(3):**238-244 og Sugimoto *et al.*, (2000), *Immunopharmacology* **48(1):**1-7. Egnede dyremodeller for allergisk konjunktivit er beskrevet i Carreras *et al.*, (1993), *Br. J. Ophthalmol.* **77(8):**509-514; Saiga *et al.*, (1992), *Ophthalmic Res.* **24(1):**45-50; og Kunert *et al.*, (2001), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42(11):**2483-2489. Egnede dyremodeller for systemisk mastocytosit er beskrevet i O'Keefe *et al.*, (1987), *J. Vet. Intern. Med.* **1(2):**75-80 og Bean-Knudsen *et al.*, (1989), *Vet. Pathol.* **26(1):**90-92. Egnede dyremodeller for hyper IgE syndrom er beskrevet i Claman *et al.*, (1990), *Clin. Immunol. Immunopathol.* **56(1):**46-53. Egnede dyremodeller for B-cellelymfom er beskrevet i Hough *et al.*, (1998), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95:**13853-13858 og Hakim *et al.*, (1996), *J. Immunol.* **157(12):**5503-5511. Egnede dyremodeller for atopiske forstyrrelser slik som atopisk dermatitt, topisk eksem og atopisk astma er beskrevet i Chan *et al.*, (2001), *J. Invest. Dermatol.* **117(4):**977-983 and Suto *et al.*, (1999), *Int. Arch. Allergy Immunol.* **120(Suppl 1):**70-75. Egnede dyremodeller for transplantatrejeksjon, slik som modeller for HVGR er beskrevet i O'Shea *et al.*, (2004), *Nature Reviews Drug Discovery* **3:**555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), *Current Pharmaceutical Design* **10:**1767-1784; og Chengelian *et al.*, (2003), *Science* **302:**875-878. Fagmannen kan rutinemessig tilpasse slik informasjon for å bestemme doseringer egnet for menneskeadministrasjon.

Doseringsmengdene vil typisk være i området fra ca 0.0001 eller 0.001 eller 0.01 mg/kg/day til ca 100 mg/kg/day, men kan være høyere eller lavere, avhengig blant annet av aktiviteten til forbindelsen, dens biotilgjengelighet, administrasjonsmåte og forskjellige faktorer diskutert ovenfor. Doseringsmengde og intervall kan justeres individuelt for å gi plasmanivåer av forbindelsene som er tilstrekkelig til å opprettholde terapeutisk eller profilaktisk effekt. For eksempel kan forbindelsen administreres en gang per uke, flere ganger per uke (for eksempel hver andre dag), en gang per dag eller flere ganger per dag, avhengig av, blant andre ting, administrasjonsmåte, den spesifikke indikasjonen som behandles og vurdering av ansvarlig lege. I tilfelle lokal administrasjon eller selektivt opptak, slik som lokal topisk administrasjon, kan den

effektive lokale konsentrasjonen av aktive forbindelser ikke være relatert til plasmakonsentrasjon. Fagmannen vil være i stand til å optimalisere effektive lokale doseringer uten urimelig eksperimentering.

Foretrukket vil forbindelsene tilveiebringe terapeutisk eller profilaktisk fordel uten å forårsake vesentlig toksisitet. Toksisitet av forbindelsene kan bestemmes ved anvendelse av standardfarmasøytiske prosedyrer. Doseringsforholdet mellom toksisk og terapeutisk (eller profilaktisk) effekt er den terapeutiske indeksen. Forbindelser som fremviser høye terapeutiske indekser er foretrukket.

Den foregående beskrivelsen som angår doseringskravene for 2,4-sbustituerte pyrimidindiaminforbindelser er relevant for doseringer som kreves for prodrug, med realisering, nærliggende for fagmannen, av at mengden av prodrug administrert vil også avhenge av et antall faktorer, som for eksempel inkluderer biotilgjengeligheten til de bestemte prodrugene, omdanningshastigheten og effektiviteten til den aktive legemiddelforbindelsen under den valgte administrasjonsruten etc. Bestemmelse av en effektiv dosering av prodrug for en bestemt anvendelse og administrasjonsmåte er godt innenfor fagmannens kunnskap.

Effektive doseringer kan estimeres initielt fra in vitro-aktivitet og metabolismeundersøkelser. For eksempel kan en initiell dose av prodrug for anvendelse på mennesker formuleres for å oppnå en sirkulerende blod- eller serumkonsentrasjon av den metabolite aktive forbindelsen som er ved eller over en IC_{50} til den bestemte forbindelsen slik det måles for eksempel i *in vitro* undersøkelse, slik som *in vitro* CHMC eller BMMC og andre *in vitro* undersøkelser beskrevet i U.S. søknadsserienr. 10/355,543 inngitt 31. januar 2003 (US2004/0029902A1), internasjonal søknadsserienr. PCT/US03/03022 inngitt 31. january 2003 (WO 03/063794), U.S. applikasjonsserienr. 10/631,029 inngitt 29. juli 2003, internasjonalt applikasjonsserienr. PCT/US03/24087 (WO2004/014382), U.S. applikasjonsserienr. 10/903,263 inngitt 30. juli 2004 og internasjonalt applikasjonsserienr. PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Beregnede doseringer for å oppnå slike sirkulerende blod- eller serumkonsentrasjoner tatt i betraktning biotilgjengeligheten til det bestemte prodruget via den ønskede administrasjonsruten er godt innenfor fagmannens kunnskap. For retningslinjer refereres leseren til Fingl & Woodbury, "General Principles," *In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, kapittel 1, s.1-46, siste utgave, Pagamonon Press, og referanser sitert heri.

Også beskrevet heri er kit for administrasjon av det 2,4-substituerte pyrimidindiaminet, prodrug derav eller farmasøytiske formuleringer som innbefatter forbindelsen, som kan inkludere en doseringsmengde på minst et 2,4-substituert pyrimidindiamin eller en sammensetning som innbefatter minst et 2,4-substituert pyrimidindiamin som beskrevet heri. Kit kan ytterligere innbefatte egnede pakning- og/eller instruksjoner for anvendelse av forbindelsen. Kittet kan også innbefatte måter for levering av minst et 2,4-substituert pyrimidindiamin eller sammensetninger som innbefatter minst et 2,4-substituert dimin, slik som en innhallerer, spraydispenser (for eksempel nasalspray), sprøyte for injeksjon eller trykkpakke for kapsler, tabletter, stikkpiller eller annen innretning slik det er beskrevet heri.

I tillegg kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen ordnes i form av kit. Kittet tiveiebringer forbindelsen og reagenser for fremstilling av en sammensetning for administrasjon. Sammensetningen kan være i en tørr eller lyofilisert form, eller i en løsning, særlig en steril løsning. Når sammensetningen er i en tørr form kan reagenset innbefatte et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel for fremstilling av en flytende formulering. Kittet kan inneholde en innretning for administrasjon eller for å dele ut sammensetningene, som inkluderer, men er ikke begrenset til, sprøyte, pipette, transdermalt plaster eller innhallant.

Kittene kan også inkludere andre terapeutiske forbindelser for anvendelser sammen med forbindelsene beskrevet heri. I en utførelsesform er de terapeutiske midlene immunosuppressive midler eller antiallergene forbindelser. Disse forbindelsene kan bli tilveiebragt i separat form, eller blandet med forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Kittet vil inkludere passende instruksjoner for fremstilling og administrasjon av sammensetningen, bivirkninger til sammensetningene, og eventuelt annen relevant informasjon. Instruksjonene kan være i et hvilket som helst egnet format, som inkluderer, men er ikke begrenset til, trykkmateriale, videotape, datalesbare disker eller optiske disker.

Beskrevet heri er et kit som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen, som beskrevet heri, og forbindelsene i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3) eller et prodrug derav, pakning og instruksjoner for anvendelse.

Også beskrevet heri er et kit som innbefatter den farmasøytiske formuleringen som innbefatter en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge oppfinnelse, som beskrevet heri, og forbindelsene i tabell XI (CAS reg.nr. 845817-97-2, CAS reg.nr. 841290-42-4 og CAS reg.nr. 841290-41-3) eller et prodrug derav, og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel, konserveringsmiddel eller stabilisator, eller blandinger derav, pakning og instruksjoner for anvendelse.

Også beskrevet heri er kit for behandling av et individ som lider av eller som er mottagelig for tilstandene beskrevet heri , som innbefatter en beholder som innbefatter en doseringsmengde av et 2,4-substituert pyrimidindiamin eller sammensetning slik som beskrevet heri, og instruksjoner for anvendelse. Beholderen kan være en hvilken som helst av de som er kjent i litteraturen og passende for lagring og levering av orale, intravenøse, topiske, rektale, uretale eller inhalerte formuleringer.

Kit som inneholder tilstrekkelige doseringer av det 2,4-substituerte pyrimidindiaminet eller sammensetning for å gi effektiv behandling av et individ i en utvidet periode, slik som en uke, to uker, tre uker, fire uker, seks uker eller åtte uker eller mer er også beskrevet heri.

2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres via et antall forskjellige synteseruter ved anvendelse av kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer og/eller utgangsmaterialer fremstilt ved vanlige syntesefremgangsmåter. Egnede eksempler på fremgangsmåter som rutinemessig kan tilpasses syntese av de 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene og prodrugene ifølge oppfinnelsen finne si U.S. patentnr. 5,958,935, hvor beskrivelsen av denne er innbefattet heri med referanse. Spesifikke eksempler som beskriver syntesen av et antall 2,4-pyrimidindiaminforbindelser og prodrug, så vel som intermediater derfor, er beskrevet i kovasjerende U.S. søknadserienr. 10/355,543, inngitt 31. januar 2003 (US2004/0029902A1), hvor innholdet i denne er innbefattet heri med referanse. Egnede eksempler på fremgangsmåter som rutinemessig kan anvendes og/eller tilpasses for å syntetisere aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser kan også finnes i internasjonal søknadsserienr. PCT/US03/03022 inngitt 31. januar 2003 (WO 03/063794), U.S. søknadserienr. 10/631,029 inngitt 29. juli 2003, internasjona søknadsserienr. PCT/US03/24087 (WO2004/014382), U.S. søknadsserienr. 10/903,263 inngitt 30. juli 2004, og internasjonalt serienr. PCT/US2004/24716 (WO005/016893), hvor

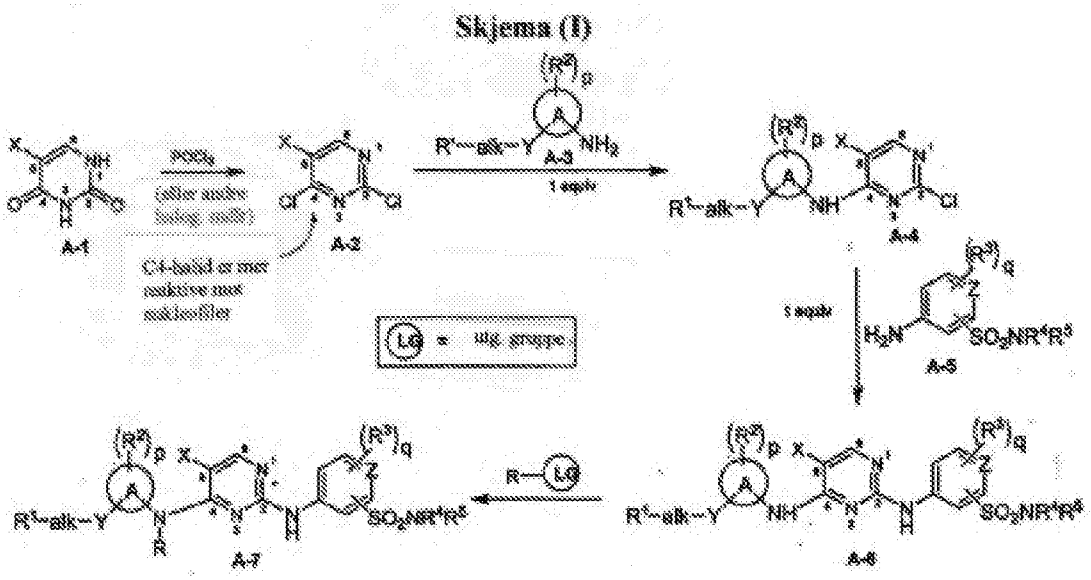
beskrivelsene av disse er innbefattet heri med referanse. Alle beskrivelsene beskrevet heri (som inkluderer prodrug) kan fremstilles ved rutinetilpassing av disse fremgangsmåtene.

Spesifikke eksempler på syntesefremgangsmåter for de 2,4-substituerte pyrimidindiaminene beskrevet heri er også beskrevet i eksemplene 1-40 nedenfor. Fagmannen vil også være i stand til lett å tilpasse disse eksemplene for syntese av ytterligere 2,4-substituerte pyrimidindiaminer som beskrevet heri.

Et antall eksempler på synteseruter kan anvendes for å syntetisere de 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen slik det er beskrevet i skjemaene (I)-(VII), nedenfor. Disse fremgangsmåtene kan rutinemessig tilpasses for å syntetisere de 2,4-substituerte diaminforbindelsene og prodrugene beskrevet heri.

I en eksempelutførelsesform kan forbindelsene syntetiseres fra substituerte eller usubstituerte uraciler slik det er illustrert i skjema (I), nedenfor:

Skjema (I)



I skjema (I) har ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X ,Y og Z definisjonene som er nødvendig for å dekke forbindelsene ifølge oppfinnelsen. I henhold til skjema (I) blir uracil **A-1** dihalogenert i 2- og 4-posisjonene ved anvendelse av et standard halogeneringsmiddel slik som $POCl_3$ (eller annen standard halogeneringsmiddel) under standardbetingelser for å gi 2,4-diklorpyrimidin **A-2**. Avhengig av X-substituenten, i pyrimidindiamin **A-2**, er kloridet i C4-posisjonen mer reaktivt overfor nukleofiler enn

kloridet i C2-posisjonen. Denne differensierte reaktiviteten kan utnyttes for syntese av 2,4-pyrimidindiaminer **A-7** ved først og omsette 2,4-diklorpyrimidin **A-2** med en ekvivalent av amin **A-3**, som gir 4N-substituert-2-klor-4-pyrimidinamin **A-4**, fulgt av amin **A-5** for å gi et 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**, hvor N4 nitrogenet kan selektivt alkyleres for å gi forbindelsen med formel **A-7**.

Typisk er C4-halidet mer reaktivt overfor nukleofiler, slik det er illustrert i skjemaet. Imidlertid vil fagmannen se at identiteten til X-substituenten kan forandre denne reaktiviteten. For eksempel når X er trifluorometyl, blir en 50:50 blanding av 4N-substituert-4-pyrimidinamin **A-4** og det korresponderende 2N-substituerte-2-pyrimidinaminet oppnådd. Regioselektiviteten til reaksjonen kan også kontrolleres ved å justere løsemiddelet og andre syntesebetingelser (slik som temperatur), slik det er kjent i litteraturen.

Reaksjonene angitt i skjema (I) kan skje raskere når reaksjonsblandingene varmes opp slik som mikrobølger. Når de varmes opp på denne måten kan følgende betingelser anvendes: varm opp til 175°C i etanol i 5-20 min. i en Smith Reactor (Personal Chemistry, Uppsala, Sverige) i et forseglet rør (ved 20 bar trykk).

Uracil **1** utgangsmaterialene kan deretter kjøpes fra kommersielle kilder eller fremstilles ved anvendelse av standardteknikker innen organisk kjemi. Kommersielt tilgjengelige uraciler som kan anvendes som utgangsmaterialer i skjema (I) inkluderer for eksempel, og uten begrensning, uracil (Aldrich #13,078-8; CAS Registrering 66-22-8); 5-bromuracil (Aldrich #85,247-3; CAS Registrering 51-20-7); 5-fluorouracil (Aldrich #85,847-1; CAS Registrering 51-21-8); 5-iodouracil (Aldrich #85,785-8; CAS Registrering 696-07-1); 5-nitrouracil (Aldrich #85,276-7; CAS Registrering 611-08-5); 5-(trifluorometyl)-uracil (Aldrich #22,327-1; CAS Registrering 54-20-6). I tillegg er 5-substituerte uraciler tilgjengelige fra General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA og/eller Interchim, Cedex, Frankrike, eller kan fremstilles ved anvendelse av standard teknikker. Et antall lærebokreferanser som beskriver egnede syntesefremgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

Aminer **A-3** og **A-5** kan kjøpes fra kommersielle kilder eller kan alternativt syntetiseres ved anvendelse av standardteknikker. For eksempel kan egnede aminer syntetiseres fra nitroforløpere ved anvendelse av standardkjemi. Spesifikke eksempler på reaksjoner er

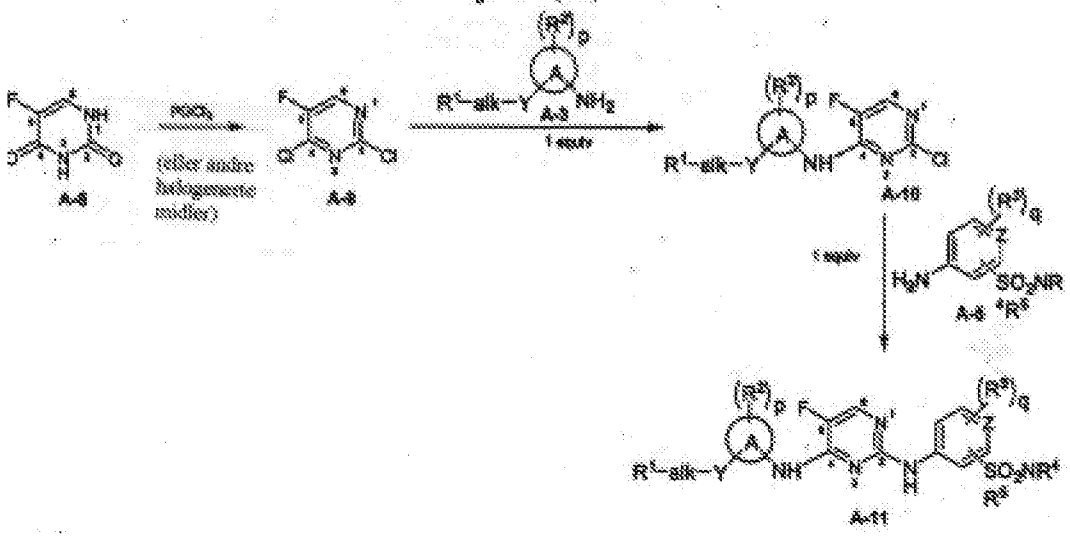
tilveiebragt i eksempeldelen. Se også Vogel, 1989, *Practical Organic Chemistry*, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.

Fagmannen vil se at i noen tilfeller kan aminer **A-3** og **A-5** og/eller substituent X på uracil **A-1** inkludere funksjonelle grupper som krever beskyttelse ved syntese. Den eksakte identiteten til hvilke som helst beskyttende grupper som anvendes vil avhenge av identiteten til den funksjonelle gruppen som beskyttes, og vil være nærliggende for fagmannen. Retningslinjer når det gjelder valg av passende beskyttende grupper, så vel som syntesestrategier for deres tilfesting og fjerning, kan for eksempel finnes i Greene & Wuts, *Protective Grupper in Organic Synthesis*, 3. utg, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999) og referanser sitert deri (heretter "Greene & Wuts").

Således refererer beskyttende gruppe til en gruppe av atomer som, når den bindes til en reaktiv funksjonell gruppe i et molekyl, maskerer, reduserer eller hindrer reaktiviteten til den funksjonelle gruppen. Typisk kan en beskyttende gruppe selektivt fjernes slik det er ønskelig iløpet av syntese. Eksempler på beskyttende grupper kan finnes i Green og Wuts, som nevnt ovenfor, og i tillegg i Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Representative aminobeskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, formyl, acetyl, trifluoroacetyl, benzyl, benzyloksykarbonyl ("CBZ"), *tert*-butoksykarbonyl ("Boc"), trimetylsilyl ("TMS"), 2-trimetylsilyl-ethanesulfonyl ("TES"), trityl og substituert tritylgrupper, allyloksykarbonyl, 9-fluorenylmetyloksykarbonyl ("FMOC"), nitro-veratryloksykarbonyl ("NVOC") og lignende. Representative hydroksylbeskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, de hvor hydroksylgruppen enten er acylert for å danne acetat og benzoatestere eller alkylert for å danne benzyl- og trityletere, så vel som alkyletere, tetrahydropyranyletere, trialkylsilyletere (*for eksempel*, TMS eller TIPPS-grupper) og allyletere.

En spesifikk utførelsesform av skjema (I) som anvender 5-fluorouracil (Aldrich #32,937-1) som utgangmateriale er illustrert i skjema (Ia), nedenfor:

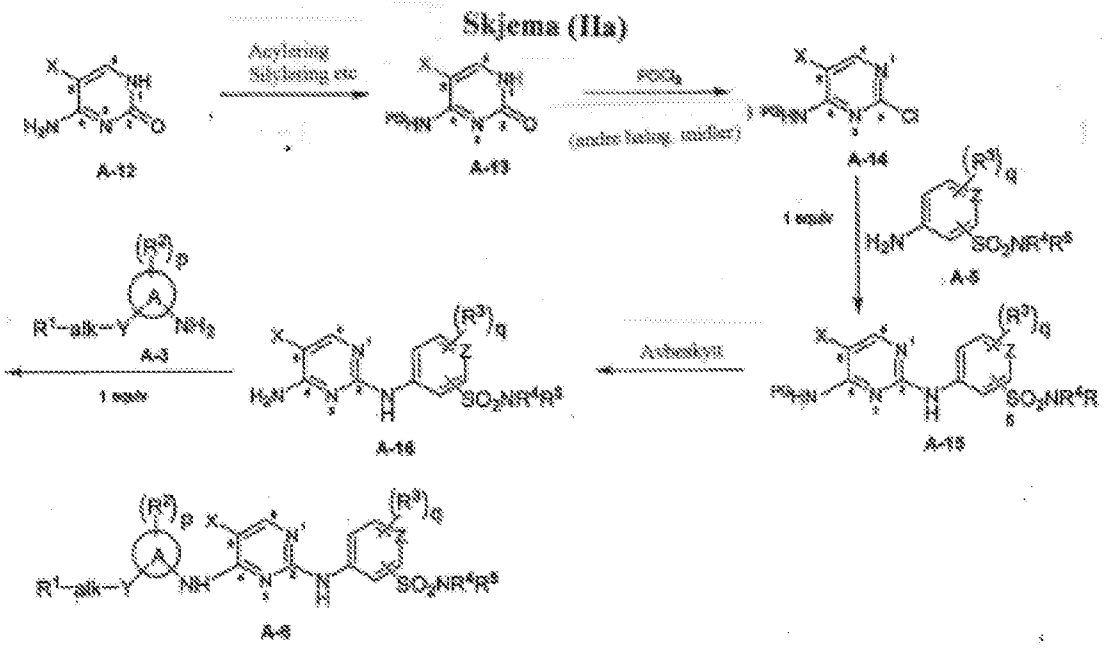
Skjema (Ia)



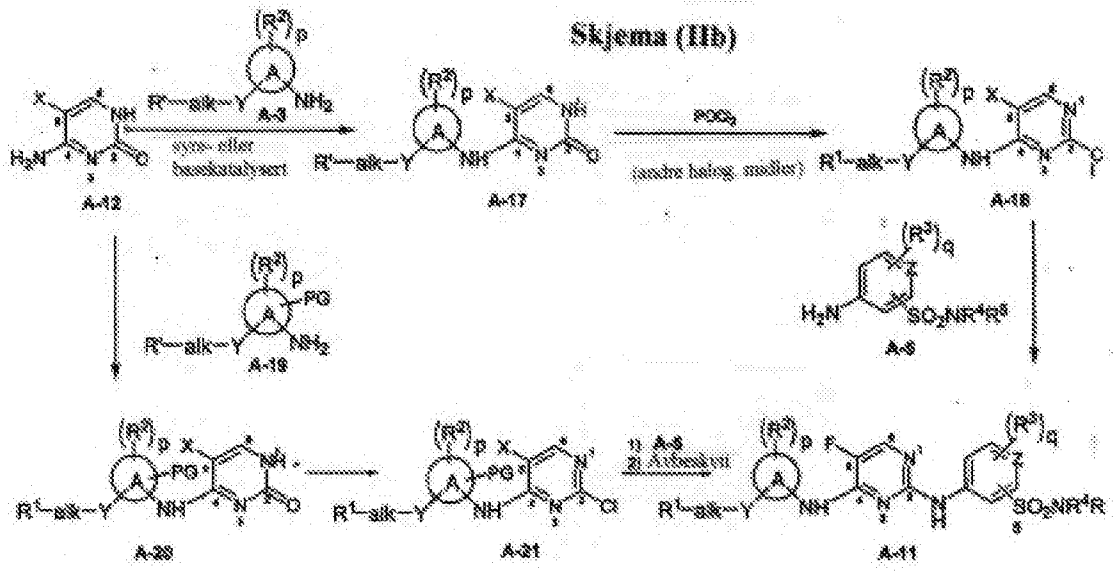
I skjema (Ia) er ring A, R^1 ,$(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5,Y og Z som tidligere definert for skjema (I). Asymmetrisk 2N,4N-disubstituert-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin **A-11** kan oppnås ved omsetning av 2,4-diklor-5-fluoropyrimidin **A-9** med en ekvivalent av amin **A-3** (for å gi 2-klor-N4-substituert-5-fluoro-4-pyrimidinamin **A-10**) fulgt av en eller flere ekvivalenter av amin **A-5**.

I en annen eksempelutførelsesform kan 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen syntetiseres fra substituerte eller usubstituerte cytosiner slik det er illustrert i skjemaene (IIa) og (IIb), nedenfor:

Skjema (IIa)



Skjema (IIb)



I skjemaer (IIa) og (IIb) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X ,Y og Z som tidligere definert for skjema (I) og PG representerer en beskyttende gruppe. Med referanse til skjema (IIa) blir det C4 eksosykliske aminet til cytosin **A-12** først beskyttet med en passende beskyttende gruppe PG for å gi N4-beskyttet cytosin **A-13**. For spesifikke retningslinjer når det gjelder beskyttende grupper anvendelig i denne sammenheng, *se* Vorbrüggen og Ruh-Pohlenz, 2001, *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, NY, s.1-631 ("Vorbrüggen"). Beskyttet cytosin **A-13** er halogenert ved C2-posisjonen ved anvendelse av standard halogeneringsmiddel under standardbetingelser for å gi 2-klor-4N-beskyttet-4-pyrimidinamin **A-14**. Reaksjon med amin **A-5** gir **A-15**, som etter avbeskyttelse av det C4 eksosykliske aminet, gir **A-16**. Reaksjon mellom **A-16** og amin **A-3** gir 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**.

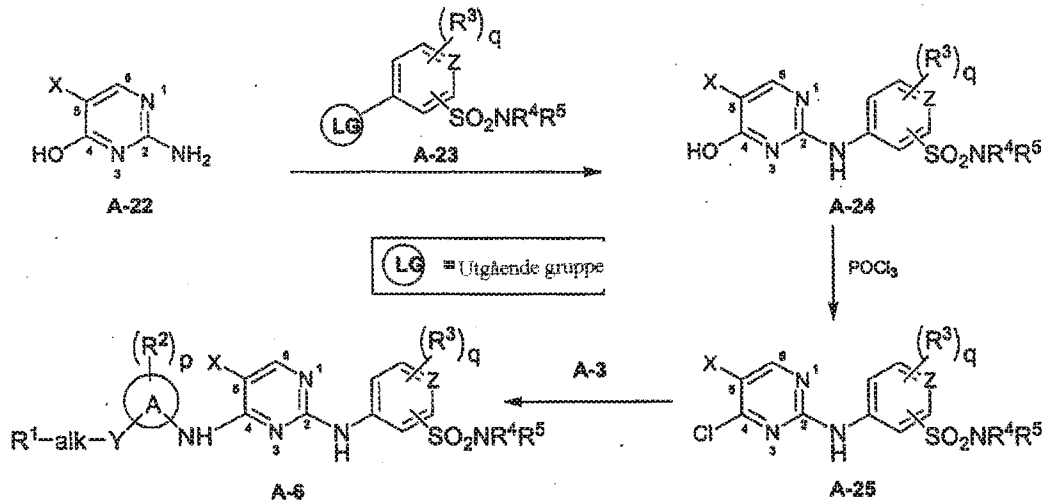
Alternativt, med referanse til skjema (IIb), kan cytosin **A-12** omsettes med amin **A-3** eller beskyttet amin **A-19** for å gi N4-substituert cytosin **A-17** eller **A-20**, respektivt. Disse substituerte cytosinene kan deretter halogeneres som tidligere beskrevet, avbeskyttes (i tilfelle N4-substituert cytosin **A-20**) og omsettes med amin **A-5** for å gi et 2,4-pyrimidindiamin **A-11**.

Kommersielt tilgjengelige cytosiner som kan anvendes som utgangsmaterialer i skjemaene (IIa) og (IIb) inkluderer, men er ikke begrenset til, cytosin (Aldrich #14,201-8; CAS Registrering 71-30-7); N^4-acetylcytosin (Aldrich #37,791-0; CAS Registrering 14631-20-0); 5-fluorocytosin (Aldrich #27,159-4; CAS Registrering 2022-85-7) og

5-(trifluorometyl)-cytosin. Andre egnede cytosiner anvendelige som utgangsmaterialer i skjema (IIa) er tilgjengelig fra General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA og/eller Interchim, Cedex, Frankrike, eller kan fremstilles ved anvendelse av standardteknikker. Et antall lærebokreferanser som beskriver egnede synteseframgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

I en ytterligere eksempelframgangsmåte kan de 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen syntetiseres fra substituerte eller usubstituerte 2-amino-4-pyrimidinoler slik det er illustrert i skjema (III), nedenfor:

Skjema (III)

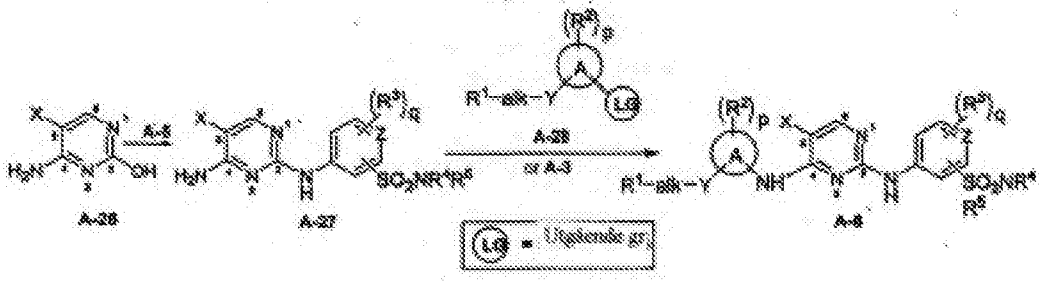


I skjema (III) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X ,Y og Z er som tidligere definert for skjema (I) og LG er en utgående gruppe slik det er diskutert mer i detalj i forbindelse med skjema IV nedenfor. Med referanse til skjema (III) blir 2-amino-4-pyrimidinol **A-22** omsatt med aryleringsmiddel **A-23** for å gi N2-substituert-4-pyrimidinol **A-24**, som deretter halogeneres som tidligere beskrevet for å gi N2-substituert-4-halo-2-pyrimidinamin **A-25**. Ytterligere reaksjon med amin **A-3** gir et 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**.

Egnede kommersielt tilgjengelige 2-amino-4-pyrimidinoler **A-22** som kan anvendes som utgangsmaterialer i skjema (III) er tilgjengelig fra General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA and/or Interchim, Cedex, Frankrike, eller kan fremstilles ved anvendelse av standardteknikker. Et antall lærebokreferanser som beskriver egnede synteseframgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

Alternativt kan 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles fra substituerte eller usubstituerte 4-amino-2-pyrimidinoler slik det er illustrert i skjema (IV), nedenfor:

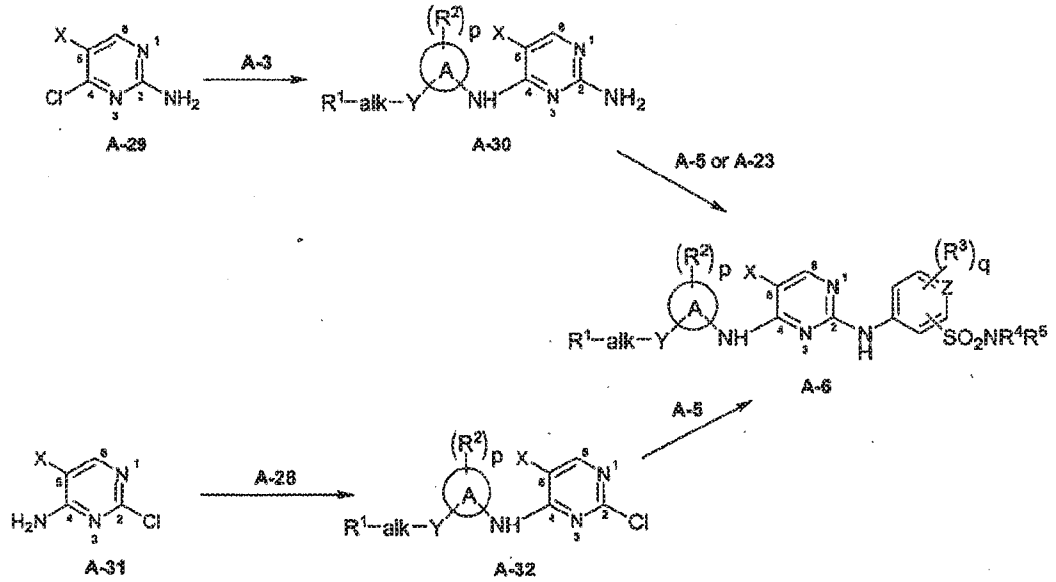
Skjema (IV)



I skjema (IV) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X , Y og Z som tidligere definert for skjema (I). Med referanse til skjema (IV) er C2-hydroksylet til 4-amino-2-pyrimidinol **A-26** mer reaktivt ovenfor nukleofiler enn C4-amino slik at reaksjonen med amin **A-5** gir N2-substituert-2,4-pyrimidindiamin **A-27.** Etterfølgende reaksjon med forbindelse **A-28**, som inkluderer en passende utgående gruppe, eller amin **A-3** gir et 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**. Forbindelse **A-28** kan inkludere i virkeligheten en hvilken som helst utgående gruppe som kan erstattes med C4-amino til N2-substituert-2,4-pyrimidindiamin **A-27**. Egnede utgående grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, halogener, metansulfonyloksy (mesyloksy; "OMs"), trifluorometansulfonyloksy ("OTf") og *p*-toluensulfonyloksy (tosyloksy; "OTs"), benzen sulfonyloksy ("besylat") og *m*-nitro benzen sulfonyloksy ("nosylat"). Andre egnede utgående grupper vil være nærliggende for fagmannen.
Substituerte 4-amino-2-pyrimidinol utgangsmaterialer kan oppnås kommersielt eller syntetiseres ved anvendelse av standardteknikker. Et antall lærebokreferanser som beskriver egnede syntesefremgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

I en ytterligere eksempelfremgangsmåte kan 2,4-pyrimidindiaminforbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles fra 2-klor-4-aminopyrimidiner eller 2-amino-4-klorpyrimidiner slik det er illustrert i skjema (V), nedenfor:

Skjema (V)

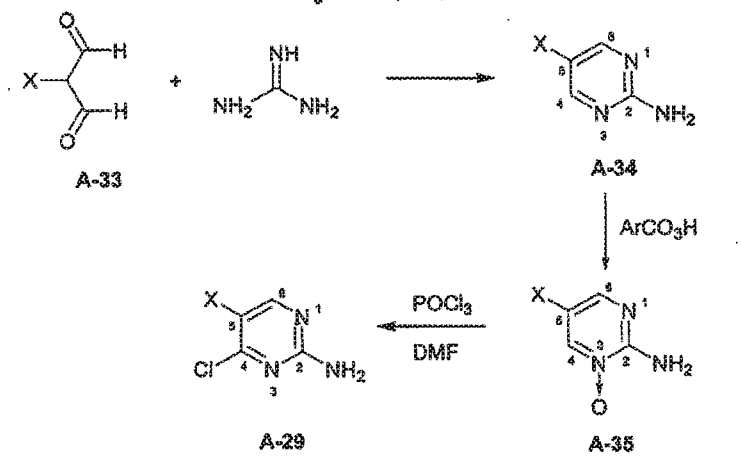


I skjema (V) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X, Y og Z som definert for skjema (I) og utgående gruppe er som definert for skjema (IV). Referanse til skjema (V) blir 2-amino-4-klorpyrimidin **A-29** omsatt med amin **A-3** for å gi 4N-substituert-2,4-pyrimidindiamin **A-30** som, etterfølgende reaksjon med forbindelse **A-23** eller amin **A-5**, gir et N2,N4-2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**. Alternativt kan 2-klor-4-amino-pyrimidin **A-31** omsettes med forbindelse **A-28** for å gi forbindelse **A-32** som etter reaksjon med amin **A-5** gir **A-6**.

Et antall pyrimidiner **A-29** og **A-31** egnet for anvendelse med utgangsmaterialer i skjema (V) er kommersielt tilgjengelig fra General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA og/eller Interchim, Cedex, Frankrike, eller kan fremstilles ved anvendelse av standardteknikker. Myriader av lærebokreferanser som beskriver egnede syntesefremgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

Alternativt kan 4-klor-2-pyrimidinaminer **A-29** fremstilles som illustrert i skjema (Va):

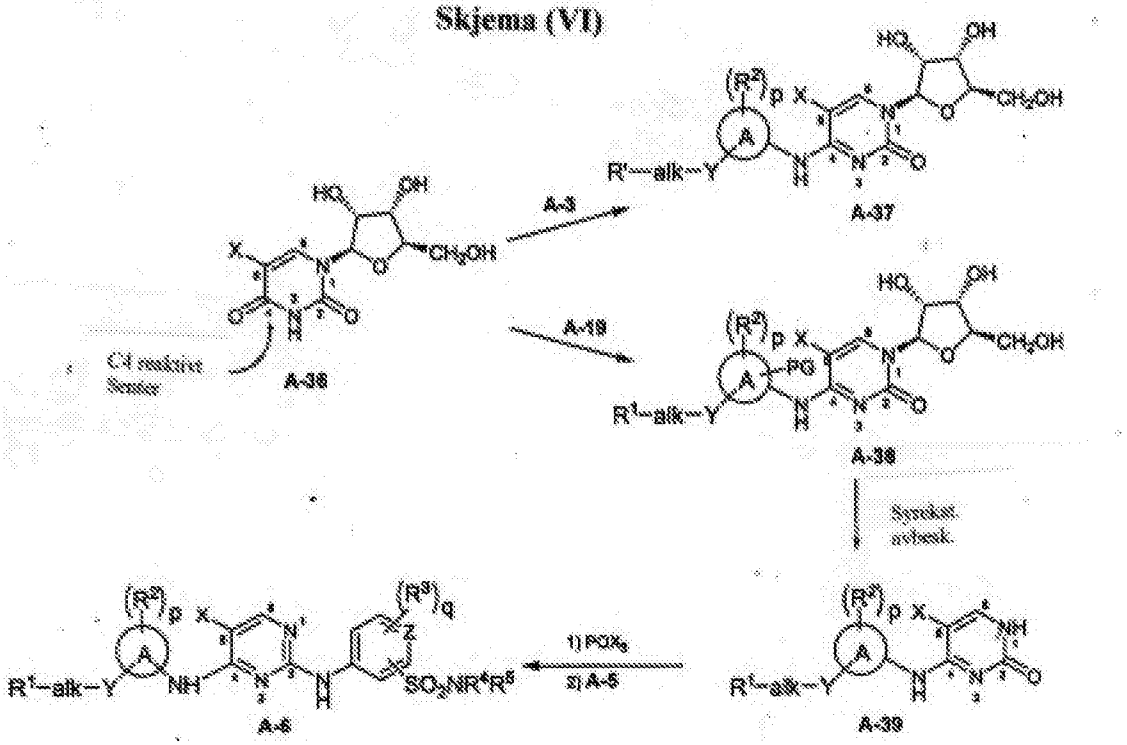
Skjema (Va)



I skjema (Va) er X som tidligere definert for skjema I. I skjema (Va) blir dialdehyd **A-33** omsatt med guanidin for å gi 2-pyrimidinamin **A-34**. Reaksjon med en pæresyre slik som m-klorperbenzosyre, trifluoropereddiksyre eller urea hydrogenperoksidkomplekser gir N-oksid **A-35,** som deretter halogeneres til å gi 4-klor-2-pyrimidinamin **A-29**. De korresponderende 4-halo-2-pyrimidinaminene kan oppnås ved anvendelse av egnede halogeneringsreagenser.

I en ytterligere annen eksempelsutførelsesform kan 2,4-pyrimidindiaminforbindelsen ifølge oppfinnelsen fremstilles fra substituerte eller usubstituerte uridiner slik det er illustrert i skjema (VI), nedenfor:

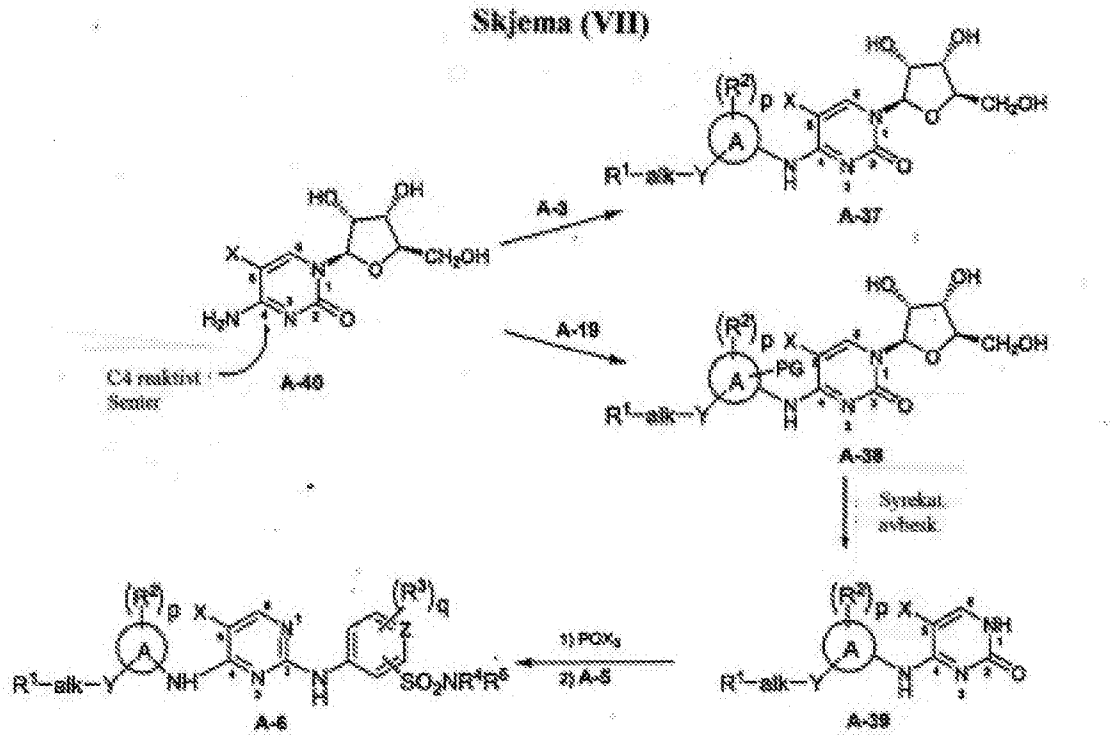
Skjema (VI)



I skjema (VI) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X ,Y og Z som tidligere definert i skjema (I) og PG representerer en beskyttende gruppe, slik det er diskutert i forbindelse med skjema (IIb). Ifølge skjema (VI) har uridin **A-36** et C4 reaktivt senter slik at reaksjon med amin **A-3** eller beskyttet amin **A-19** gir N4-substituert cytidin **A-37** eller **A-38**, respektivt. Syrekatalysert avbeskyttelse av N4-substituert **A-37** eller **A-38** (når "PG" representerer en syrelabil beskyttende gruppe) gir N4-substituert cytosin **A-39**, som etterfølgende kan halogeneres i C2-posisjonen og omsettes med amin **A-5** for å gi et 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**.

Cytidiner kan også anvendes som utgangsmaterialer på analog måte, slik det er illustrert i skjema (VII), below:

Skjema (VII)



I skjema (VII) er ring A, R^1, $(R^2)_p$, alk, $(R^3)_q$, R^4, R^5, X, Y og Z som tidligere definert i skjema (I) og PG representerer en beskyttende gruppe som diskutert ovenfor. Med referanse til skjema (VII) har som uridin **A-36**, cytidin **A-40** et C4 reaktivt senter slik at reaksjonen med amin **A-3** eller beskyttet amin **A-19** gir N4-substituert cytidin **A-37** eller **A-38**, respektivt. Disse cytidiner **A-37** og **A-38** blir deretter behandlet som tidligere beskrevet for skjema (VI) for å gi et 2,4-pyrimidindiaminderivat **A-6**.

Selv om skjemaene (VI) og (VII) er eksemplifisert med ribosylnukleosider vil fagmannen se at de korresponderende 2'-deoksyribo og 2',3'-dideoksyribo nukleosidene, så vel som nukleosider som inkluderer sukker eller sukkeranaloger foskjellig fra ribose, også kan fungere.

Et antall uridiner og cytidiner anvendelige som utgangsmaterialer i skjema (VI) og (VII) er kjente i litteraturen, og inkluderer for eksempel, og ikke begrenset til, 5-trifluorometyl-2'-deoksycytidin (Chem. Sources #ABCR F07669; CAS Registrering 66,384-66-5); 5-bromuridin (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registrering 957-75-5); 5-iodo-2'-deoksyuridin (Aldrich #1-775-6; CAS Registrering 54-42-2); 5-fluorouridin (Aldrich #32,937-1; CAS Registrering 316-46-1); 5-iodouridin (Aldrich #85,259-7; CAS Registrering 1024-99-3); 5-(trifluorometyl)uridin (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registrering 70-00-8); 5-trifluorometyl-2'-deoksyuridin (Chem. Sources Int'l 2000;

CAS Registrering 70-00-8). Ytterligere uridiner og cytidiner som kan anvendes som utgangsmaterialer i skjema (VI) og (VII) er tilgjengelig fra General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA and/or Interchim, Cedex, Frankrike, eller kan fremstilles ved anvendelse av standardteknikker. Et antall lærebokreferanser som beskriver egnede syntesefremgangsmåter er tilveiebragt nedenfor.

Selv om mange av syntheseskjemaene diskutert ovenfor ikke illustrerer anvendelsen av beskyttende grupper vil fagmannen se at i noen tilfeller kan disse substituenter, slik som, for eksempel, R^2 og/eller R^4, inkludere funksjonelle grupper som krever beskyttelse. Den eksakte identiteten til den beskyttende gruppen som anvendes vil blant annet avhenge av identiteten til den funksjonelle gruppen som beskyttes og reaksjonsbetingelsene som anvendes i det spesielle syntheseskjemaet, og vil være nærliggende for fagmannen. Retningslinjer når det gjelder valg av beskyttende grupper, deres tilfesting og fjerning egnet for en bestemt anvendelse, kan for eksempel finnes i Greene & Wuts, *ovenfor*.

Prodrug slik det er beskrevet heri kan fremstilles ved rutinemodifisering av de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene. Alternativt kan slike prodrug fremstilles ved omsetning av et passende beskyttet 2,4-pyrimidindiamin **6** med en egnet progruppe. Betingelser for utføring av slike reaksjoner og for avbeskyttelse av produktet for å gi et prodrug slik det er beskrevet heri er godt kjent.

Et antall referanser som beskriver fremgangsmåter anvendelige for å syntetisere pyrimidiner generelt, såvel som utgangsmaterialet beskrevet i skjemaene (I)-(VII), er kjente i litteraturen. For spesifikke retningslinjer blir leseren referert til Brown, D. J., "The Pyrimidins", in *The Chemistry of Heterosyklisk Forbindelser, Volume 16* (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidins", in *The Chemistry of Heterosyklisk Forbindelser, Volume 16, Supplement I* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidins", i *The Chemistry of Heterosyklisk Forbindelser, Volume 16, Supplement II* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidins" i *The Chemistry of Heterosyklisk Forbindelser, Volume 52* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, s. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. and Todd, A., in *Heterosyklisk Forbindelser*,

Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Chapter 7 (pyrimidins); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterosyklisk Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, s. 1 – 401 (uracilsynteser s. 313, 315; pyrimidindiamin synteser s. 313-316; amino pyrimidindiamin syntese s. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterosyklisk Chemistry*, 3. utg., 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp. 1 – 516; Vorbrüggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, s. 1-631 (beskyttelse av pyrimidiner ved acylering s. 90-91; silylering av pyrimidiner s. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterosyklisk Chemistry*, 4. utg., 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, s. 1 – 589; og *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Fagmannen vil se at de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet heri kan inkludere funksjonelle grupper som kan maskeres med progrupper for å danne prodrug. Slike prodrug er vanligvis, men ikke nødvendigvis, farmokologisk innaktive til de omdannes til deres aktive legemiddelform. Helt klart inkluderer mange av de 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsene beskrevet ifølge oppfinnelsen probestanddeler som er hydrolyserbare eller på annen måte spaltbare under bruksbetingelser. For eksempel gjennomgår estergrupper vanligvis syrekatalysert hydrolyse for å gi morkarboksylsyren når den eksponeres for sure betingelser i magen, eller ved basekatalysert hydrolyse eksponeres for de basiske betingelsene i tarmen eller blodet. Således, når de administreres til et subjekt oralt, kan 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser som inkluderer esterbestanddeler anses som prodrug til deres korresponderende karboksylsyre, uansett om esterformene er farmakologisk aktive.

Mekanismen hvorved progruppene metaboliserer er ikke-kritisk, og kan for eksempel forårsakes av hydrolyse under sure betingelser i magen, slik det er beskrevet ovenfor, og/eller ved enzymer tilstede i digistivtrakten og/eller vev eller organer i kroppen. Helt klart kan progruppene velges for å metabolisere ved et bestemt sete i kroppen. For eksempel blir mange estere spaltet under sure betingelser som finnes i magen. Prodrug designet for å spalte kjemisk i magen til det aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminet kan anvende progrupper slike som estere. Alternativt kan progruppene designes til å metabolisere under nærvær av enzymer slikek som esteraser, amidaser, lipolaser, fosfataser som inkluderer ATPaser og kinase etc. Progrupper som inkluderer bindinger istand til å bli metabolisert *in vivo* er godt kjente og inkluderer som eksempel og ikke-

begrenset til, etere, tioetere, silyletere, silyltioetere, estere, tioestere, karbonater, tiokarbonater, karbamater, tiokarbamater, ureaforbindelser, tioureaforbindelser, karboksamidr, etc. I noen tilfeller kan en "forløper"-gruppe som oksideres ved oksidative enzymer slik som, for eksempel cytokrom P450 i leveren, til en metaboliserbar gruppe velges.

I prodrugene kan en hvilken som helst tilgjengelig funksjonell bestanddel maskeres med en progruppe for å gi et prodrug. Funksjonelle grupper innenfor de 2,4-substituerte pyrimidinforbindelsene som kan maskeres med progrupper for inklusjon i en probestanddel inkluderer, men er ikke begrenset til, aminer (primære og sekundære), hydroksyler, sulfonyler (tioler), kaboksyler, etc. Et antall progrupper egnet for maskering av slike funksjonelle grupper for å gi probestanddeler som er spaltbare under ønskede anvendelsesbetingelser er kjente i litteraturen. Alle disse progruppene, alene eller i kombinasjon, kan inkluderes i prodrugene.

Progruppene kan bindes til et hvilket som helst tilgjengelig primært eller sekundært amin, som for eksempel inkluderer N2-nitrogenatomet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen, N4-nitrogenatomet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen og/eller et primært eller sekundært nitrogenatom inkludert i en substituent og 2,4-pyrimidindiaminforbindelsen.

Prodrugene beskrevet heri kan være 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelser som er substituert ved N4-nitrogenet ved 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen ved en substituert eller usubstituert nitrogeninneholdende bisyklisk ring som inkluderer minst en progruppe ved en eller flere av: nitrogenatomet til den bisykliske ringen, N2-nitrogenet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen og/eller N4-nitrogenet til 2,4-pyrimidindiaminbestanddelen.

Slik det er angitt ovenfor er identiteten til progruppen ikke kritisk, forutsatt at den kan metaboliseres under ønskede bruksbetingelser, for eksempel under sure betingelser som finnes i magen og/eller med enzymer som finnes *in vivo*, for å gi den biologiske aktive gruppen, *for eksempel,* de 2,4-substituerte pyrimidindiaminene som er beskrevet heri. Således vil fagmannen se at progruppen kan innbefatte i virkeligheten en hvilken som helst kjent eller senere funnet hydroksyl, amin eller tiolbeskyttende gruppe. Ikke-begrensende eksempler på egnede beskyttende grupper kan for eksempel finnes i *Protective Grupper in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons,

New York, 1991 (særlig sidene 10-142 (alkoholer, 277-308 (tioler) og 309-405 (aminer) hvor beskrivelsen av disse er innbefattet heri med referanse).

I tillegg kan identiteten til progruppene også velges for å gi prodruget ønskede karakteristikker. For eksempel kan lipofile grupper anvendes for å redusere vannløseligheten og hydrofile grupper kan anvendes for å øke vannløseligheten. På denne måten kan prodrug spesifikt rettet mot utvalgte administrasjonsmåter oppnås. Progruppen kan også designes for å gi prodruget andre egenskaper, slik som for eksempel forbedret tarmabsorbsjon, forbedret transportmediert tarmabsorbsjon, beskyttelse ovenfor rask metabolisme (langsomt frigivende prodrug), vevsselektiv levering, passiv anrikning i målvev, målspesifikke transportører etc. Grupper egnet for å gi prodrugene disse karakteristikkene er godt egnet, og er for eksempel beskrevet i Ettmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404, hvor beskrivelsen av denne er innbefattet med referanse. Alle de forskjellige gruppene beskrevet i disse referansene kan anvendes i prodrugene beskrevet heri.

Slik det er angitt ovenfor kan progrupper også velges for å øke vannløseligheten til prodruget sammenlignet med det aktive legemiddelet. Således kan progrupper inkludere eller kan være grupper egnet for å gi legemiddelmolekyler forbedret vannløselighet. Slike grupper er godt kjente og inkluderer for eksempel, og ikke begrenset til, hydrofile grupper slike som alkyl, aryl, arylalkyl eller cykloheteroalkylgrupper substituert med en eller flere av et amin, alkohol, en karboksylsyre, en fosforsyre, et sulfoksid, et sukker, en aminosyre, en tiol, et polyol, en eter, en tioeter og et kvaternært aminsalt.

Egnetheten til et hvilket som helst bestemt prodrug for en ønsket administrasjonsmåte kan bekreftes i biokjemiske undersøkelser. For eksempel hvis et prodrug skal administreres ved injeksjon til et bestemt vev eller organ og identitetene til de forskjellige enzymene uttrykt i vevet eller organet er kjent, kan det bestemte prodruget testes for metabolisme i biokjemiske undersøkelser med de isolerte enzymene. Alternativt kan det bestemte prodruget testes for metabolisme ovenfor den aktive 2,4-substituerte pyrimidindiaminforbindelsen med vevs og/eller organekstrakter. Anvendelse av vev/organekstrakter kan være særlig hensiktsmessig når identitetene til enzymene uttrykt i målvevene eller organene er ukjente, eller i tilfeller når de isolerte enzymene ikke er hensiktsmessig tilgjengelig. Fagmannen vil være i stand til lett å velge progrupper som har metabolitiske egenskaper (slik som kinetikker) egnet for en

bestemt anvendelse ved anvendelse av slike *in vitro*-tester. Helt klart kan spesifikke prodrug også testes for egnet metabolisme i *in vivo* dyremodeller.

Et antall referanser som beskriver anvendelse og syntese av prodrug, som for eksempel inkluderer Ettmayer *et al., ibid* og Bungaard *et al.,* (1989) *J. Med. Chem.* **32(12)**: 2503-2507. I tillegg er fremstilling og anvendelse av prodrug av 2,4-pyrimidindiaminer spesifikt beskrevet i "U.S. Provisional" patentsøknad 60/654,620, inngitt 18. februar 2005, med tittelen "Pyrimidindiamin Prodrugs and their Uses," hvor beskrivelsen av denne er innbefattet heri med referanse i sin helhet.

I. Eksempler

Foreliggende oppfinnelse blir ytterligere forklart med referanse til følgende eksempler, som er tiltenkt kun å være eksempler på oppfinnelsen. Foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset av omfanget av de eksemplifiserte utførelsesformene, som kun er tiltenkt som illustrasjoner på enkle aspekter ved oppfinnelsen. Hvilke som helst fremgangsmåter som er funksjonsmessig ekvivalent er innenfor omfanget av oppfinnelsen. Forskjellige modifikasjoner av oppfinnelsen i tillegg til de som er beskrevet heri vil være nærliggende for fagmannen fra foregående beskrivelse og ledsagende figurer. Slike modifikasjoner faller innenfor omfanget av vedlagte krav.

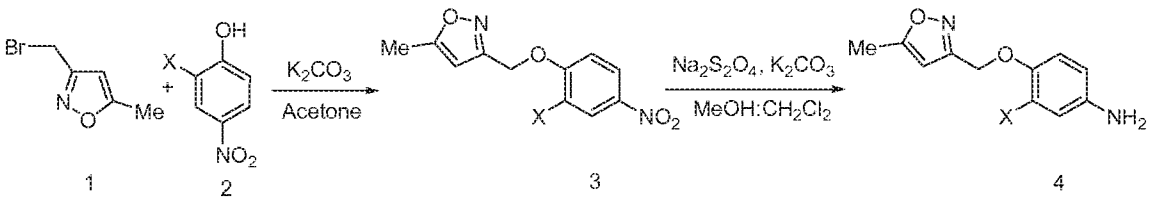
I eksemplene nedenfor, så vel som i foreliggende søknad, har følgende forkortelser følgende betydninger. Hvis ikke definert har begrepene deres generelt aksepterte betydninger.

TFA	=	Trifluoroeddiksyre
MeOH	=	Metanol
EtOH	=	Etanol
ml	=	Milliliter
mmol	=	Millimol
DCM or CH_2Cl_2	=	metylenklorid
M	=	Molar
DMSO	=	dimetylsulfoksid
s	=	Singlet
d	=	Dublet
t	=	Triplet
q	=	Kvartet

m	=	Multiplet
dd	=	dobbel dublet
br	=	Bred
MS	=	massespektrum
LC	=	Væskekromatografi
Pd/C	=	palladium over karbon
HCl	=	hydroklorsyre
uL	=	Mikroliter
h	=	Time
K_2CO_3	=	Kaliumkarbonat
g	=	Gram
d	=	Dager
RT or rt	=	Romtemperatur
mg	=	Milligram
aq	=	Vandig
THF	=	tetrahydrofuran
NaOH	=	Natriumhydroksid
EtOAc	=	Etylacetat
NH_3	=	Ammoniakk
DMF	=	Dimetylformamid
DMAP	=	Dimetylaminopyridin
TEA	=	Trietylamin
tBuOH	=	tert-butanol
Cs_2CO_3	=	cesium karbonat
iPrOH	=	Isopropanol
H_2O_2	=	hydrogen peroksid
HPLC	=	Høytrykks væskekromatografi
Na_2SO_4	=	Natriumsulfat
psi	=	pund per kvadrattomme
NH_4Cl	=	ammoniumklorid
Cu_2O	=	Kuprooksid
N	=	Normal
NH_4OH	=	Ammoniumhydroksid
$POCl_3$	=	fosforoksyklorid
H_2O	=	Vann
NaOMe	=	natrium metoksid

$NaHCO_3$	=	natrium bikarbonat
µM	=	Mikromolar

Eksempel 1



1 2 3 4

5-metyl-3-(4-nitrofenoksymetyl)isoksazol (3, X = H)

Til en tørr reaksjonskolbe utstyrt med en reflukskjøler, en magnetisk rørestav og et gummiseptum med et N_2-innløp ble det plassert 4-nitrofenol (**2**, X = H) (1.57 g, 11.36 mmol), vannfri K_2CO_3 (1.58 g, 12 mmol) og tetrabutylammoniumiodid (200 mg) i tørr aceton (100 ml). Reaksjonsblandinger røres ved romtemperatur i 30 minutter. Til denne heterogene blandingen tilsettes 3-(brommetyl)-5-metylisoksazol (2.0 g, 11.36 mmol) ved romtemperatur og reaksjonsblandingen refluksereres over natten. Etter avkjøling til romtemperatur blir reaksjonsblandingen filtrert, vasket med aceton (50 ml) og de kombinerte filtratene konsentrert under redusert trykk. Det resulterende faste stoffet renses med silikagelkolonne, eluert med heksan og deretter blir polariteten økt gradvis opp til 40% EtOAc i heksan som gir 2.59 g (97%) av det ønskede 5-metyl-3-(4-nitrofenoksymetyl)isoksazolet (**3**, X = H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.19 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz), 6.18 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 235 (MH^+).

3-(4-Aminofenoksymetyl)-5-metylisoksazol (4, X = H)

5-metyl-3-(4-nitrofenoksymetyl)isoksazol (**3**, X = H) (2.59 g, 11.07 mmol) løses i MeOH:CH_2Cl_2 (1:1, 600 ml). En vandig løsning av (77 ml) natrium hydrosulfit (11.93 g, 68.5 mmol) og K_2CO_3 (9.55 g, 69 mmol) tilsettes dråpevis under nitrogen i 30 min. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 2 timer, og de organiske løsemidlene fjernes under redusert trykk, fortynnes med vann (200 ml), ekstraheres med CH_2Cl_2 (3 x 300 ml), tørkes over vannfri Na_2SO_4 og løsemiddelet fjernes under redusert trykk. Det resulterende produktet blir til slutt tørket under høyvakeum som gir 1.03 g (46%) av 5-metyl-3-(4-aminofenoksymetyl)isoksazol (**4**, X = H).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.78 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 205 (MH^+).

Følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte som i eksempel 1.

5-Metyl-3-(2-metyl-4-nitrofenoksymetyl)isoksazol (3, X = CH_3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.04 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.08 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 249 (MH^+).

3-(2-Fluoro-4-nitrofenoksymetyl)-5-metylisoksazol (3, X = F)

LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 254 (MH+).

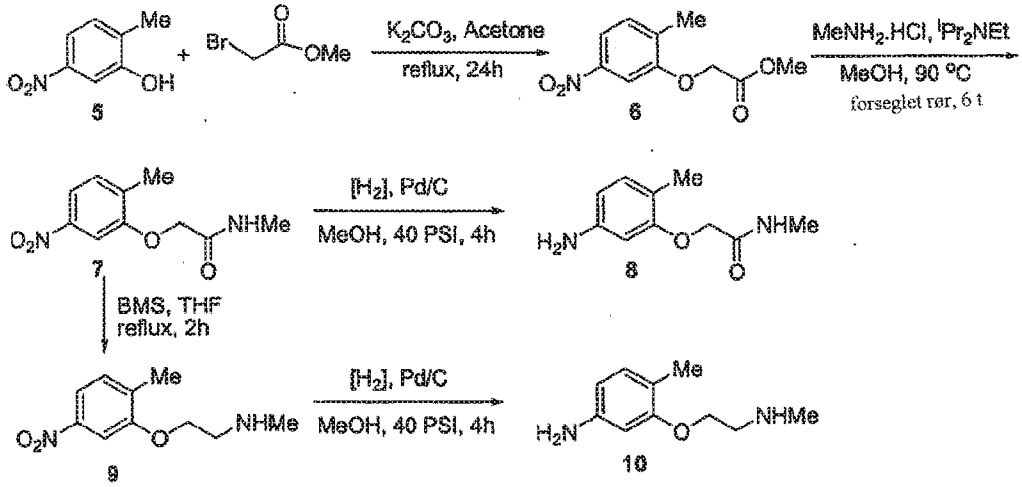
3-(4-Amino-2-metylfenoksymetyl)-5-metylisoksazol (4, X = CH_3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 2.7 and 8.4 Hz), 6.07 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 219 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenoksymetyl)-5-metylisoksazol (4, X = F)

LCMS: renhet: 89%; MS: 224 (MH+).

Eksempel 2



4-metyl-3-metoksykarbonylmetylenoksynitrobenzen (6)

En reaksjonskolbe utstyrt med en reflukskjøler, en magnetisk rørestav og nitrogeninnløp ble tilsatt 2-metyl-5-nitrofenol (**5**) (5.0 g, 32.6 mmol), K_2CO_3 (4.51 g, 32.6 mmol) og

aceton (35 ml). Til denne heterogene blandingen ble det tilsatt metylbromacetat (2.7 ml, 29.34 mmol) ved romtemperatur og deretter ble blandingen refluksert i 24 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt over i isvann (200 ml). Det faste stoffet som falt ut ble filtrert, vasket med vann (3 x 50 ml) og tørket under høyvakeum som ga 7.0 g 4-metyl-3-metoksykarbonylmetylenoksynitrobenzen (**6**).

LCMS: renhet: 95%; MS (*m/z*): 226(MH^+).

4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (7)

En blanding av 4-metyl-3-metoksykarbonylmetylenoksynitrobenzen (**6**) (7.0 g, 31 mmol), metylamin hydroklorid (20.93 g, 310 mmol) og diisopropyletylamin (DIPEA) (28 ml, 155 mmol) i metanol (100 ml) røres i et trykkrør ved 90°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og fortynnes med vann (1 liter). Det oppnådde faste stoffet filtreres, vaskes med vann (3 x 150 ml) og tørkes som gir 6 g av 4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (7).

LCMS: renhet: 98%; MS (*m/z*): 225(MH^+).

4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksyanilin (8)

Hydrogeneringen av 4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (7) (1.0 g) utføres ved anvendelse av 10%Pd/C (100 mg) i metanol (50 ml) ved 40 PSI i 4 timer som gir 0.8 g 4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksyanilin (**8**) etter filtrering av katalysator ved fjerning av løsemiddelet under redusert trykk.

LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 195(MH+).

4-metyl-3-(2-metylamino)etyloksynitrobenzen (9)

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med en reflukskjøler, en magnetisk rørestav og et nitrogeninnløp blir tilsatt 4-metyl-3-metylaminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (**7**) (0.5 g, 2.23 mmol) og THF (5 ml). Den resulterende suspensjonen avkjøles til 0°C og det tilsettes sporanmetylsulfidkompleks (3.3 ml, 2M) over en periode på 5 minutter og deretter blir reaksjonsblandingen bragt til romtemperatur og deretter refluksert i 2 timer. Etter fjerning av løsemiddelet under vakeum blir tilsetting av metanol utført forsiktig (OBS! metanol reagerer kraftig med rest/ikke-reagert moranmetylsulfidkomplekset). Den resulterende metanoliske løsningen røres ved romtemperatur i 30 minutter som metanol og flyktige forbindelser fjernes under redusert trykk. Denne prosessen gjentas to ganger. Den metanoliske løsningen blir deretter behandlet med 4N HCl (i dioksan (4.4 mmol, 1.1 ml) og blir deretter varmet opp til 60°C i 2.5 timer. Løsemiddelet fjernes under redusert trykk. Blandingen behandles med 2M NH_3/metanol (8.8 mmol, 4.4 ml)

og løsemiddelet blir deretter fjernet under redusert trykk. Restproduktet kromatograferes (silikagel, eluert med heksan deretter 20% etylacetat i heksan) for å oppnå 0.350 g 4-metyl-3-(2-metylamino)etyloksynitrobenzen (**9**).

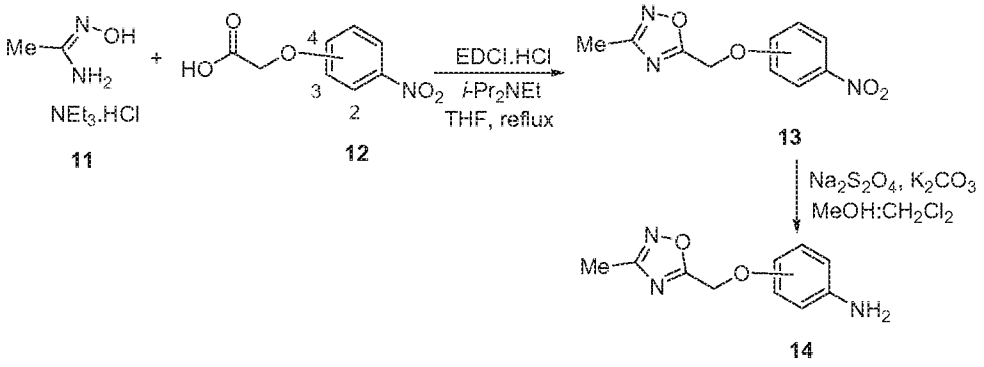
LCMS: renhet: 92%; MS (*m/z*): 211(MH^+).

4-metyl-3-(2-metylamino)etyloksyanilin (10)

Hydrogeneringen av 4-metyl-3-(2-metylamino)etyloksynitrobenzen (**9**) (0.5 g) utføres ved anvendelse av 10% Pd/C (50 mg) i metanol (20 ml) ved 40 psi i 4 timer som gir 0.350 g 4-metyl-3-(2-metylamino)etyloksyanilin (**10**).

LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 181(MH^+).

Eksempel 3



Acetamidoksim.trietylamin hydrokloridsalt (11)

Hydroksylamin hydroklorid (3.38 g, 48.64 mmol) og trietylamin (NEt_3) (5.1 g, 7.0 ml, 50.4 mmol) tilsettes til en rørt løsning av acetonitril (2.0 g, 2.54 ml, 48.72 mmol) i MeOH (10 ml) ved romtemperatur og blandingen reflukseres deretter i 3 dager. Løsemiddelet fjernes under redusert trykk og tørkes deretter under høyvakeum for å gi det ønskede acetamidoksimtrietylamin hydrokloridsaltet (**11**) som et hvitt krystallinsk faststoff.

3-Metyl-5-(4-nitrofenoksymetyl)-1,2,4-oksadiazol (13a)

En blanding av 4-nitrofenoksyeddiksyre (**12**) (2.25 g, 11.4 mmol), acetamidoksim trietylamin hydrokloridsalt (**11**, 5.85 g, 27.62 mmol), EDCI.HCl (4.37 g, 22.79 mmol) og diisopropyletylamin (7.42 g, 10 ml, 57.40 mmol) i vannfri tetrohydrofuran (THF) (250 ml) ble refluksert i 18 timer. Den heterogene brune reaksjonsblandingen blir deretter tilsatt vann for å stoppe reaksjonen og ekstraheres med EtOAc (3 x 300 ml). De kombinerte organiske skiktene vaskes suksessivt med vandig natriumbikarbonat

($NaHCO_3$) og saltvann. Den resulterende organiske fasen tørkes over vannfri Na_2SO_4 og løsemiddelet fjernes ved anvendelse av rotasjonsfordampet. Det resulterende residuet renses med silikagelkolonnekromatografi som gir 1.62 g (60%) av det ønskede produktet, 3-metyl-5-(4-nitrofenoksymetyl)-1,2,4-oksadiazol (**13a**) som et hvitt faststoff.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.24 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.36 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 236 (MH^+).

5-(4-Aminofenoksymetyl)-3-metyl-1,2,4-oksadiazol (14a)

Fremstilt ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.63 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 206 (MH^+).

Følgende forbindelser ble konstruert på lignende måte til eksempel 3.

3-Metyl-5-(3-nitrofenoksymetyl)-1,2,4-oksadiazol (13b)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.92 (dd, 1H, *J* = 0.9 and 1.9 Hz), 7.89 (dd, 1H, *J* = 0.9 og 2.1 Hz), 7.83 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.33 (m, 1 H), 5.34 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 236 (MH^+).

5-(3-Aminofenoksymetyl)-3-metyl-1,2,4-oksadiazol (14b)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.05 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.36-6.29 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 206 (MH^+).

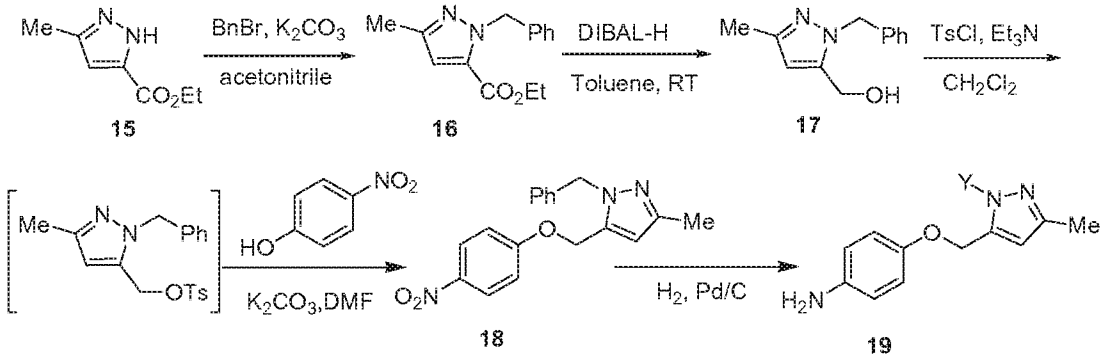
3-Metyl-5-(4-nitrofenetyl)-1,2,4-oksadiazol

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.15-8.12 (d, J= 9.0Hz, 2H), 7.56-7.53 (d, J= 9.0Hz, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H) og 2.28 (s, 3H).

4-[2-(3-Metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etyl]anilin etyl-1-benzyl-3-metylpyrazol-5-karboksylat (16)

LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 204 (M+).

Eksempel 4



En acetonitril (8.0 ml) blanding av etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksylat (**15**) (0.50g. 3.2 mmol), benzylbromid (0.48 ml, 4.0 mmol) og K_2CO_3 (0.90 g, 6.5 mmol) ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (50 ml) og ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske skiktene vaskes med saltvann og tørkes over vannfri magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk blir residuet renset med flashkolonnekromatografi [silikagel, eluert med blandinger av etylacetat og heksan (0% trinn til 15% EtOAc/heksan)] som gir 0.30 g etyl-1-benzyl-3-metylpyrazol-5-karboksylat (**16**).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.30-7.22 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.71(s, 2H), 4.28 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (*m/z*): 345(MH^+).

4-[(1-benzyl-3-metylpyrazol-5-yl)metylenoksy]nitrobenzen (18)

Til en suspensjon av etyl-1-benzyl-3-metylpyrazol-5-karboksylat (**16**) (0.30 g, 1.2 mmol) i vannfri toluen (6.0 ml) blir det ved 0°C tilsatt en løsning av diisobutyl aluminumhydrid (DIBAL-H) (3.4 ml, 3.4 mmol, 1M in toluen) dråpevis. Reaksjonsblandingen blir deretter rørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen fortynnes med eter (50 ml) fulgt av tilsetting av Rochelle's salt (50 ml, 0.5 M) og røres deretter kraftig ved romtemperatur i 2 timer. Vannskiktet separeres og ekstraheres ytterligere med eter. De kombinerte organiske skiktene vaskes med saltvann og tørkes over vannfri magnesiumsulfat. Det urene produktet **17** (0.23 g) oppnådd etter konsentrering anvendes uten ytterligere rensing.

Produktet **17** (0.23 g, 1.0 mmol) suspenderes i vannfri diklormetan (8.0 ml), og til denne løsningen tilsettes til trietylamin (0.29 ml, 2.1 mmol), 4-dimetylaminopyridin (5 mg, 0.04 mmol) og *p*-toluensulfonylklorid (0.21 g, 1.1 mmol). Reaksjonsblandingen røres deretter ved romtemperatur i 3.5 timer og fortynnes deretter med diklormetan (10 ml) og

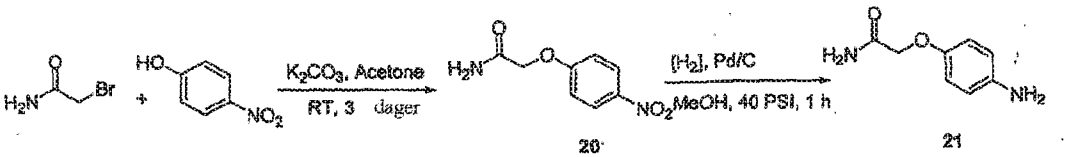
mettet NH_4Cl (15 ml). Det organiske skiktet separeres, tørkes over vannfri magnesiumsulfat og konsentreres under vakeum. Det urene produktet passeres gjennom en silikagelpute eluert med blandinger av etylacetat og heksan (0% med trinn til 5 % EtOAc/heksan) som gir tosylatet som en gul olje (0.135 g). Tosylatet (0.135 g, 0.379 mmol) kombineres med 4-nitrofenol (66 mg, 0.47 mmol) og K_2CO_3 (0.10 g, 0.76 mmol i vannfri dimetylformamid (DMF) (2.0 ml). Blandingen ble deretter omrørt ved 65°C over natten. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og helles over i vann (20 ml) og det resulterende faste stoffet av ønsket produkt, 4-[(1-benzyl-3-metylpyrazol-5-yl)metylenoksy]nitrobenzen (**18**) isoleres ved sugefiltrering som et hvitt faststoff (0.155 g).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.16 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.83 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), and 2.34 (s, 3H).

4-[(1-benzyl-3-metylpyrazol-5-yl)metylenoksy]anilin (19, Y= Benzyl)

LCMS: renhet: 85%; MS (m/e): 294 (MH+).

Eksempel 5



20 21

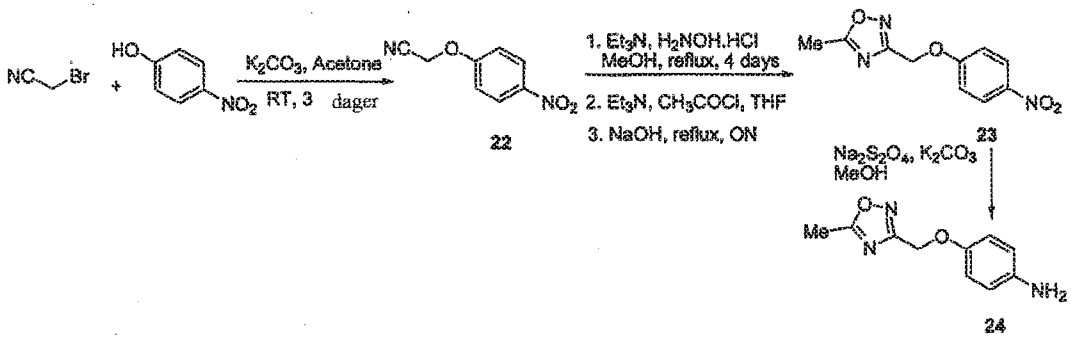
4-Aminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (20)

4-Nitrofenol (10 g), bromacetamid (10 g) og K_2CO_3 (15 g) suspenderes i aceton (30 ml). Den gule løsningen røres ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen fortynnes med destillert vann og aceton fjernes under redusert trykk. Det lysegule presipitatet samles opp ved filtrering, vaskes med vann (3 x 100 ml) og tørkes som gir 4-aminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (**20**) (11.5 g) som et beige faststoff.

4-(aminokarbonylmetylenoksy)anilin (21)

4-Aminokarbonylmetylenoksynitrobenzen (**20**) (5 g) løses i metanol (50 ml) og det blir tilsatt 10% Pd-C (500 mg). Reaksjonsblandingen omsettes under hydrogenatmosfære (~ 40 psi) i 1 time. Katalysatoren filtreres fra gjennom en celitpute. Filtratet konsentreres under redusert trykk som gir 4-(aminokarbonylmetoksy)anilin (**21**) som et hvitt faststoff.

Eksempel 6



4-Cyanometylenoksynitrobenzen (22)

4-Nitrofenol (10 g), bromacetonitril (6 ml) og K_2CO_3 (15 g) suspenderes i aceton (100 ml). Den gule løsningen røres ved romtempertur over natten. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann (100 ml) og aceton fjernes under redusert trykk. Det lysegule precipitatet samles opp ved filtrering, vaskes med destillert vann (3 x 100 ml) og tørkes som gir 4-cyanometylenoksynitrobenzen (**22**).

4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksynitrobenzen (23)

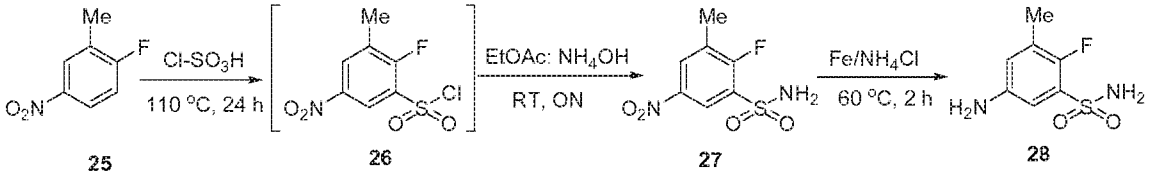
4-Cyanometylenoksynitrobenzen **(22)** (8 g) løses i metanol (50 ml) og til løsningen tilsettes hydroksyamin HCl (3.4 g) og trietylamin (9.4 ml). Reaksjonsblandingen reflukseres i 4 dager og løsemiddelet fjernes under redusert trykk. Residuet gjenoppløses i THF (50 ml). Til løsningen tilsettes acetylklorid (AcCl) (23 ml) og trietylamin (50 ml). Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur over natten og tilsettes deretter vann (30 ml) og NaOH (18 g). Reaksjonsblandingen reflukseres over natten og fortynnes med vann (200 ml). Den vandige løsningen ekstraheres med EtOAc (2 x 150 ml). Etter separasjon blir de kombinerte EtOAc-skiktene tørket over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernes deretter under redusert trykk. Det resulterende residuet renses med flashkolonnekromatografi (EtOAc/heksan = ½ (*v/v*), 1/1, EtOAc) og rekrystalliseres fra EtOAc og heksan som gir 4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksynitrobenzen (**23**).

4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksyanilin (24)

4-(5-Metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksynitrobenzen (1 g) løses i THF (40 ml) og vann (40 ml). Natriumbisulfit (3.8 g), natrium bikarbonat (1.4 g) og K_2CO_3 (1.8 g) tilsettes til løsningen. Løsningen røres ved romtemperatur i 30 minutter og fortynnes med vann (80 ml). Den vandige løsningen ekstraheres med EtOAc (2 x 100 ml). De

organiske skiktene kombineres, tørkes over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernes under redusert trykk som gir 4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksyanilin (**24**).

Eksempel 7



3-klorsulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen (26)

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med en rørestav, en reflukskjøler og nitrogeninnløp tilsettes 4-fluor-3-metylnitrobenzen (**25**) (3.10 g, 20 mmol). Til denne blandingen blir det ved 0°C, dråpevis tilsatt klorsulfonsyre (5.29 ml, 80 mmol) iløpet av en periode på 15 minutter. Etter at den homogene løsningen blir bragt til romtemperatur røres den ved 110°C i 24 timer. Den resulterende slurryen blir deretter helt over i isvann (100 g), ekstraheres med dietyleter (3 x 75 ml), og den organiske fasen vaskes med vann (75 ml), og tørkes deretter over vannfri natriumsulfat. Løsemiddelet blir deretter fjernet under redusert trykk som gir det korresponderende sulfonylkloridderivatet (**26**), som anvendes uten ytterligere rensing.

3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen (27)

Det resulterende oljeaktige residuet av forbindelse **26** tas opp i etylacetat (100 ml) og røres med ammoniumhydroksid (100 ml, 30% vandig løsning) over natten ved romtemperatur. Etter separasjon av etylacetatskiktet blir det vandige skiktet ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De organiske skiktene kombineres, tørkes over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernes under vakeum. Det mørke oljeaktige residuet kromatograferes (silikagel, heksaner deretter 10%, 20%, opptil 50% etylacetat i heksan som gir 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen (**27**)).
LCMS: renhet: 89%; MS (*m/z*): 235 (MH^+).

Syntese av 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylanilin (28)

Til en heterogen løsning av 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen (**27**) (0.5 g, 2 mmol) i en blanding av etanol:vann (50 ml, hver) tilsettes jernpulver (1.08 g, 20 mmol), og ammoniumklorid (1.08 g, 20 mmol) ved romtemperatur. Den resulterende

heterogene blandingen røres deretter ved 60°C i 2 timer, filtreres gjennom celit (når varm), vaskes med etanol (2 x 50 ml) og deretter blir løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Residuet etter fortynning med vann ekstraheres med etylacetat (3 x 50 ml), og den organiske fasen tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres under redusert trykk som gir 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylanilin (**28**).
LCMS: renhet: 85%; MS (*m/z*): 205 (MH^+).

3-Aminosulfonyl-4-fluoroanilin
Til en løsning av 3-aminosulfonyl-4-fluoronitrobenzen (360 mg, 1.62 mmol) i diklormetan (6 ml) og metanol (3 ml) tilsettes 10 % Pd/C (36 mg) og blandingen ristes under en hydrogenatmosfære ved 50 psi i 15 minutter. Blandingen filtreres gjennom celite og kaken vaskes med metanol (5 ml). Det kombinerte organiske løsemiddelet konsentreres under redusert trykk som gir urent produkt, som renses ytterligere med flashkolonnekromatografi (etylacetat: heksan 1:1) som gir 240 mg 5-amino-2-fluorobenzensulfonamid som et lysegult faststoff.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.38 (s, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.33 (s, 1H).

Følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måte som eksempel 7.

3-Aminosulfonyl-4-metylnitrobenzen
LCMS: renhet: 95 %; MS (m/e): 217 (MH+).

3-Aminosulfonyl-4-fluoronitrobenzen
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.53-8.50 (m, 2H), 8.04 (s, 2H) og 7.77-7.70 (m, 1H).

3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylnitrobenzen
LCMS: renhet: 86%; MS (m/e): 252 (MH+).

3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylnitrobenzen
LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 252 (MH+).

3-Aminosulfonyl-4-metylanilin
LCMS: renhet: 87%; MS (m/e): 187 (MH+).

3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylanilin:
LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 222 (MH+).

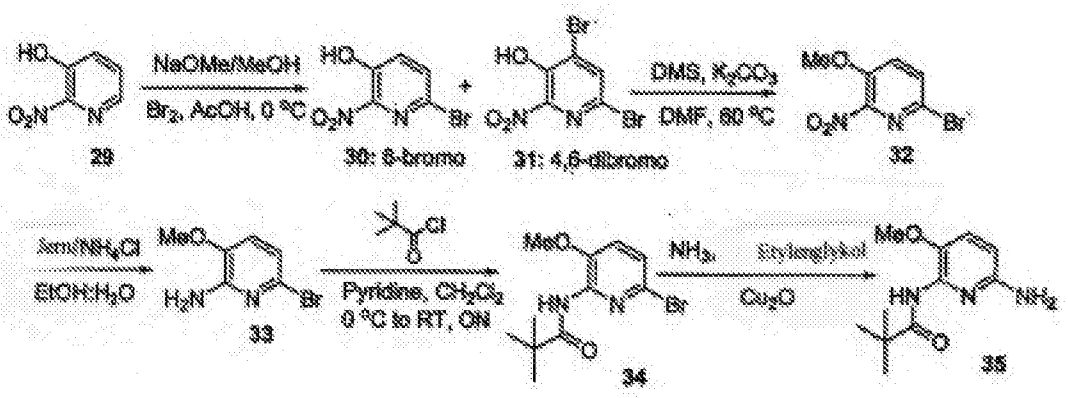
3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylanilin

LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 222 (MH+).

3-Aminosulfonyl-4-kloranilin

LCMS: renhet: 98 %; MS (m/e): 239 (MH+).

Eksempel 8



6-Brom-3-hydroksy-2-nitropyridin (30)

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og nitrogeninnløp tilsettes 3-hydroksy-2-nitropyridin (**29**) (28 g, 200 mmol) og metanol (560 ml). Til denne heterogene blandingen blir det ved romtemperatur tilsatt natriummetoksid (25 vekt-%, i metanol; 181 mmol, 46.15 ml) iløpet av 30 minutter. Reaksjonsløsningen avkjøles til 0°C og det tilsettes brom (10.31 ml, 200 mmol) iløpet av en periode på 15 minutter. Reaksjonsblandingen blir deretter rørt ved 0°C i ytterligere 30 minutter. Reaksjonen stoppes med iseddiksyre (3.5 ml), og deretter blir reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet og fortynnet med vann (1 liter). Det oppnådde faste stoffet vaskes med vann (2 x 100 ml) som gir 60:40-blanding av 6-brom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**30**): 4,6-dibrom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**31**).

LCMS: MS (*m/z*): 219 (MH^+) og 297 (MH^+), respektivt. 60:40-blanding av 6-brom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**30**): 4,6-dibrom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**31**) ble anvendt slik den var i neste eksperiment.

6-Brom-3-metoksy-2-nitropyridin (32)

Til en heterogen 60:40-blanding av 6-brom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**30**): 4,6-dibrom-3-hydroksy-2-nitropyridin (**31**) (2.18 g, 10 mmol), K_2CO_3 (2.08 g, 15 mmol) in N,N-dimetylformamid (DMF) (20 ml) ble det tilsatt dimetylsulfat (DMS) (1.13 ml, 12 mmol)

og den resulterende blandingen røres ved 60°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen helles over i isvann (100 ml), ekstraheres med etylacetat (3 x 50 ml), og den organiske fasen tørkes over vannfri natriumsulfat. Løsemiddelet blir deretter fjernet under redusert trykk som gir 6-brom-3-metoksy-2-nitropyridin (**32**).

LCMS: renhet: 92%; MS (*m/z*): 233 (MH^+).

2-Amino-6-brom-3-metoksypyridin (33)

Til en heterogen løsning av 6-brom-3-metoksy-2-nitropyridin (**32**) (2.32 g, 10 mmol) i etanol:vann (40 ml, hver) tilsettes jernpulver (2.8 g, 50 mmol), fulgt av ammoniumklorid (2.64 g, 50 mmol) ved romtemperatur. Den resulterende heterogene blandingen røres deretter ved 70-75°C i 15 minutter, filtreres gjennom celite (når varm), vaskes med etanol (2 x 50 ml) og løsemiddelet blir deretter fjernet under redusert trykk. Residuet etter fortynning med vann gir et faststoff, som isoleres ved filtrering som gir 2-amino-6-brom-3-metoksypyridin (**33**).

LCMS: renhet: 95%, MS (*m/z*): 203 (MH^+).

6-Brom-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (34)

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med et hydrogeninnløp og magnetisk rørestav tilsettes 2-amino-6-brom-3-metoksypyridin (**33**) (0.170 g, 0.84 mmol), pyridin (0.126 ml, 1.26 mmol) og CH_2Cl_2 (5 ml). Til denne blandingen blir det ved 0°C tilsatt pivaloylklorid (0.113 ml, 0.92 mmol) og deretter blir reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen blir deretter stoppet med vann (25 ml), ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 25 ml), tørket over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernes under redusert trykk som gir 6-brom-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (**34**).

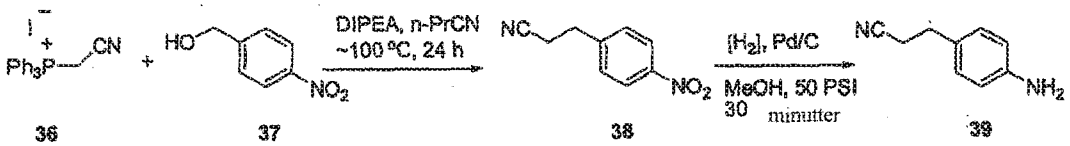
LCMS: renhet: 80%; MS (*m/z*): 287 (MH^+).

6-Amino-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (35)

Et trykkrør tilsettes 6-brom-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (**34**) (0.287 g), etylenglyol (3 ml) og Cu_2O (0.028 g) og avkjøles til –78°C. Til denne blandingen blir 1 ml flytende ammoniakk samlet opp (ved –78°C), og trykkrøret forsegles og røres deretter ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen blir igjen avkjølt til –78 °C, forsegling fjernet og reaksjonsblandingen fortynnet med vann (10 ml). Den vandige løsningen ekstraheres med etylacetat (3 x 50 ml), tørkes over vannfri natriumsulfat og og løsningen fjernes under redusert trykk. Det resulterende residuet kromatograferes (silikagel, CH_2Cl_2 deretter 1% 2N NH_3/MeOH i CH_2Cl_2 som gir 6-amino-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (**35**).

LCMS: renhet: 94%; MS (*m/z*): 224 (MH^+).

Eksempel 9



3-(4-Nitrofenyl)propionitril (38)

Til en blanding av 4-nitrobenzylalkohol (**37**) (1 g, 6.53 mmol) og (cyanometyl)trimetylfosfoniumiodid (**36**) (4 g, 16.32 mmol) tilsettes propionitril (32ml) og diisopropyletylamin (2.5 g, 19.58 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen varmes opp til ~100°C i 24 timer. Reaksjonen toppes med vann (1 ml), fulgt av tilsetning av konsentrert HCl (5 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ekstraheres med etylacetat (3 x 100 ml), vaskes med saltvann, tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk som gir et mørkebrunt faststoff. Det urene faste produktet renses med flashkolonnekromatografi (silikagel, etylacetat:heksan 1:1) som gir 740 mg 3-(4-nitrofenyl)propionitril (**38**) som et lyst orange faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.20-8.17 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59-7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), og 3.06-3.01 (m, 2H).

3-(4-Aminofenyl)propionitril (39)

3-(4-Nitrofenyl)propionitril (**38**) (740 mg, 4.2 mmol) reduseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5 i metanol (100 ml) med 10% Pd/C som en katalysator som gir 3-(4-aminofenyl)propionitril (**39**).

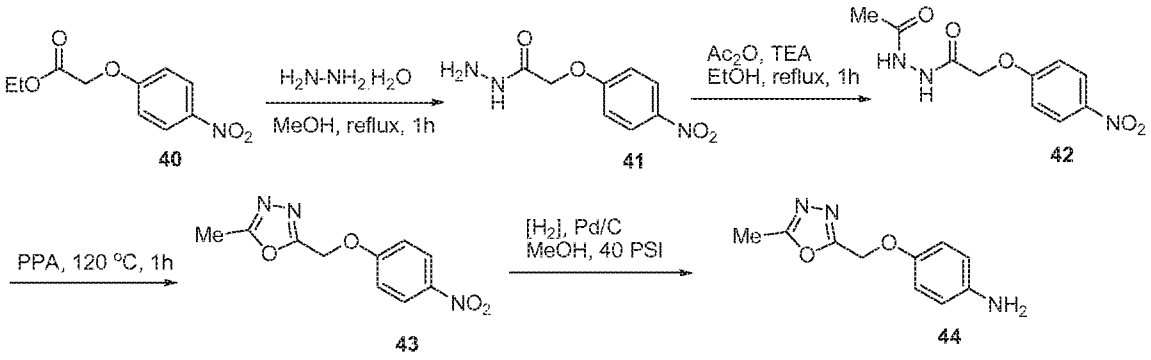
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 6.91-6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.49-6.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H) og 2.66 (s, 4H).

(Cyanometyl)trimetylfosfoniumiodid

En løsning av trifenylfosfin i toluen (1 mol L^{-1}, 40 ml, 40 mmol) blir ved 0°C under nitrogen tilsatt til en blanding av toluen (20 ml) og tetrahydrofuran (20 ml). Iodoacetonitril (2.8 ml, 38.7 mmol) blir deretter dråpevis tilsatt med kraftig røring. Isbadet blir deretter fjernet og blandingen røres ved romtemperatur i ytterligere 40 timer. Blandingen filtreres og det faste stoffet vaskes med toluen og tørkes under

redusert trykk som gir 8 g (cyanometyl)trimetylfosfoniumiodid som et lysegult faststoff. LCMS (*m/z*): 243.03 (M^+).

Eksempel 10



2-(4-Nitrofenoksy)acetylhydrazide (41)

Til en løsning av etyl 2-(4-nitrofenoksy)acetat (**40**) (5 g, 24 mmol) i metanol (75 ml tilsettes hydrazinhydrat (11.8 ml, 38 mmol) ved romtemperatur og blandingen reflukseres i 1 time. Reaksjonsløsemiddelet fjernes under redusert trykk som gir et residue som vaskes med diklormetan (30 ml), fulgt av destillert vann (30 ml) og eter (30 ml). Det resulterende faste stoffet tørkes under redusert trykk som gir 5.7 g 2-(4-nitrofenoksy)acetylhydrazid (**41**) som et lysegult faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.20-8.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15-7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

N'-Acetyl-2-(4-nitrofenoksy)acetylhydrazid (42)

Til en løsning av 2-(4-nitrofenoksy)acetylhydrazid (**41**) (5.7 g, 29.5 mmol) i etylalkohol (500 ml) tilsettes eddiksyreanhydrid (3.9 ml, 41.3 mmol) og trietylamin (6.17 ml, 44.3 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen reflukseres deretter i 1 time og avkjøles til romtemperatur. Det oppnådde precipitatet samles opp ved filtrering og vaskes med kald etylalkohol (2 x 50 ml) som gir 7.5 g N'-acetyl-2-(4-nitrofenoksy)acetylhydrazid (**42**) som et offwhite faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.84 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17-7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 1.90 (br s, 3H).

2-Metyl-5-[(4-nitrofenoksy)metyl]-1,3,4-oksadiazol (43)

En blanding av N'-acetyl-2-(4-nitrofenoksy)acetylhydrazid (**42**) (7.5 g, 29.4 mmol) tilsettes polyfosforsyre (162 ml) og blandingen varmes opp til 120 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen blir deretter helt over i knust is og ekstraheres med etylacetat (3 x 300 ml). Det organiske skiktet tørkes over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernes under redusert trykk. Det resulterende residuet løses i diklormetan (500 ml), vaskes med vandig løsning av natriumbikarbonat og saltvann. Etter tørking over vannfri natriumsulfat blir diklormetanen fjernet under redusert trykk som gir urent produkt som renses med flashkolonnekromatografi (etylacetat:heksan 3:1 v/v) som gir 2.4 g 2-metyl-5-[(4-nitrofenoksy)metyl]-1,3,4-oksadiazol (**43**) som et hvitt faststoff.

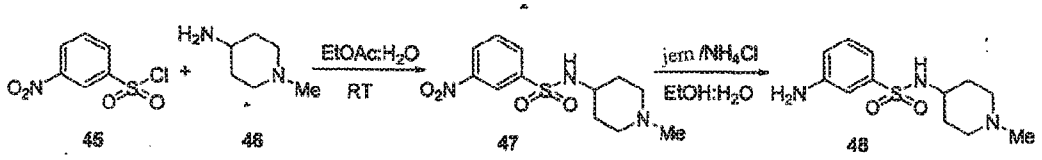
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.23-8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), and 2.52 (s, 3H).

4-[(5-Metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksy]benzenamin (44)

2-Metyl-5-[(4-nitrofenoksy)metyl]-1,3,4-oksadiazol (**43**) (1.21 g, 5.13 mmol) reduseres ved anvendelsen av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5 som gir 1.02 g 4-[(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksy]benzenamin (**44**) som en lysebrun olje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.85-6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.65-6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.132 (s, 2H) og 2.56 (s, 3H).

Eksempel 11



3-(N-4-Metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylnitrobenzen (47)

Til en løsning av 3-klorsulfonylnitrobenzen (**45**) (2.21 g, 10 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ved 0°C tilsettes diisopropyletylamin (1.93 ml, 15 mmol) fulgt av N-metyl-4-aminopiperidin (**46**) (1.36 g, 12 mmol) og deretter ble reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble stoppet med vann (50 ml), rørt i 30 minutter og tetrahydrofuranskiktet ble separert. Den organiske løsningen ble konsentrert under redusert trykk, det resulterende residuet ble tatt opp i diklormetan (200 ml), vasket med vandig løsning av natriumbikarbonat (2 x 100 ml) og deretter saltvann. Det organiske skiktet ble tørket over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernet under redusert trykk

som ga det ønskede produktet, 3-(N-4-metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylnitrobenzen (**47**).

LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 300 (MH+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 11 eller ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

3-(N-4-Metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylanilin (48)

LCMS: renhet: 87%; MS (m/e): 270 (MH+).

3-(N-Etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylnitrobenzen

LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 289 (MH+).

3-(N-Etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylanilin

LCMS: renhet: 88%; MS (m/e): 259 (MH+).

4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylnitrobenzen

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.35 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.02 (br s, 1H), 3.01 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.53 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.42 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 0.94 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz), LCMS (*m/z*): 302 (MH^+).

3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylnitrobenzen

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.69 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.41 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.72 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 2.99 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.50 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 2.39 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz), LCMS (*m/z*): 302 (MH^+).

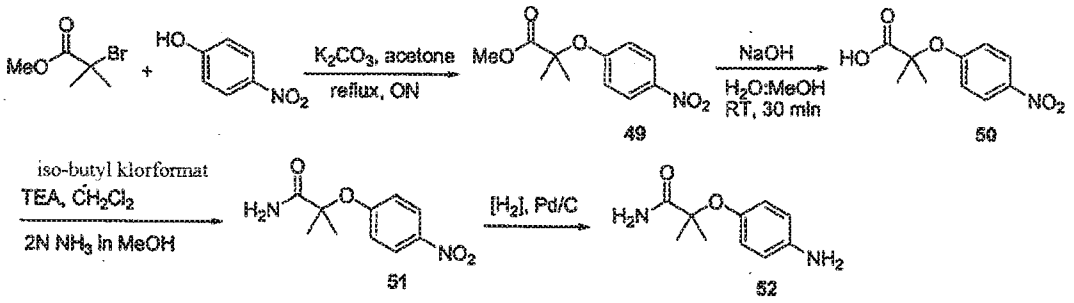
4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylanilin

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.62 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 4.09 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.47 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 2.38 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz), LCMS (*m/z*): 272 (MH^+).

3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylanilin

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.27-7.13 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 2.45 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 2.36 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz), 0.91 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz), LCMS (*m/z*): 272 (MH^+).

Eksempel 12



metyl 2-(4-nitrofenoksy)isobutyrate (49)

En heterogen blanding av 4-nitrofenol (5 g), metyl 2-bromisobutyrat (5.6 ml) og K_2CO_3 (7.5 g) i aceton (60 ml) ble refluksert over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med vann (150 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble fordampet som ga metyl 2-(4-nitrofenoksy)isobutyrat (**49**).

2-(4-nitrofenoksy)isosmørsyre (50)

Til en løsning av metyl 2-(4-nitrofenoksy)isobutyrat (**49**) ble i metanol (50 ml) og vann (50 ml) tilsatt natriumhydroksid (5 g) ved romtemperatur. Løsningen ble rørt ved romtemperatur i 30 min, og deretter surgjort med 1N HCl vandig til pH ~3. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble kombinert, tørket over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk som ga 2-(4-nitrofenoksy)isosmørsyre (**50**).

2-(4-nitrofenoksy)-2-metylpropanamid (51)

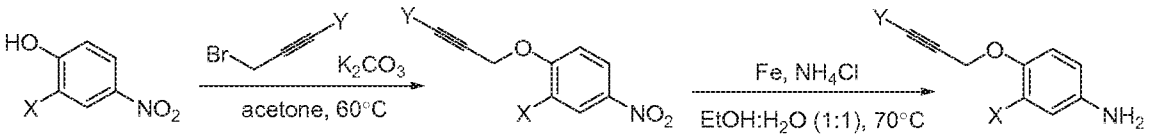
En blanding av 2-(4-nitrofenoksy)isosmørsyre (**50**) (5 g), isobutyl klorformat (4.36 ml) og trietylamin (8 ml) i diklormetan (20 ml) ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble 2.0 M ammoniakk i metanol (20 ml) tilsatt til løsningen. Den resulterende løsningen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Blandingen ble renset ved rekrystallisasjon fra EtOAc og heksan som ga 2-(4-nitrofenoksy)-2-metylpropanamid (**51**).

2-(4-aminofenoksy)-2-metylpropanamid (52)

2-(4-Nitrofenoksy)-2-metylpropanamid (**51**) ble løst i metanol (50 ml) og til løsningen ble det tilsatt 10% Pd-C (500 mg). Reaksjonsblandingen ble omsatt under hydrogenatmosfære (~ 40 psi) i 1 time. Katalysatoren ble deretter filtrert fra over celite.

Filtratet ble fordampet under filtrert trykk som ga 2-(4-aminofenoksy)-2-metylpropanamid som et hvitt faststoff (**52**).

Eksempel 13



4-(Prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (X= H, Y= H)

4-Nitrofenol (1.00g, 7.19 mmol), propargyl bromid (80 vekt- % i toluen; 0.788 ml, 7.09 mmol) og K_2CO_3 (1.08 g, 7.84 mmol) ble rørt i aceton (16.0 ml) ved 60°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (200 ml). 4-(prop-2-ynyloksy)nitrobenzen ble isolert som et hvitt faststoff ved subfiltrering (1.12 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.80 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J= 2.4 Hz, 1H).

4-(Prop-2-ynyloksy)anilin (X= H, Y= H)

4-(Prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (0.910 g, 5.13 mmol), jern (1.42 g, 25.3 mmol) og NH_4Cl (0.719g, 12.8 mmol) ble rørt kraftig i EtOH/vann (1:1, 55 ml) ved 70°C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert varm gjennom celite og konsentrert i vakeum. Residuet ble suspendert i 10% 2N ammoniakkisk metanol i diklormetan, lydbehandlet og filtrert gjennom celite. Konsentrering ga 4-(prop-2-ynyloksy)anilin som en brun olje som ble anvendt uten ytterligere rensing. Generelt var isolert prop-2-ynyloksyaniliner ustabile og ble derfor anvendt umiddelbart etter andre filtrering.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.82 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.61 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J= 2.4 Hz, 1H).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 13.

3-Metyl-4-(prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (X= Me, Y= H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.10 (dd, J= 3.0 og 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

3-Klor-4-(prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (X= Cl, Y= H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.31 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J= 2.7 and 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J= 2.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J= 2.7 Hz, 1H).

3-Fluoro-4-(prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (X= F, Y= H)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (ddd, J= 1.5, 2.7, and 9.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 2.7 and 10.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J= 8.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 6.23 (t, J= 2.1 Hz, 1H).

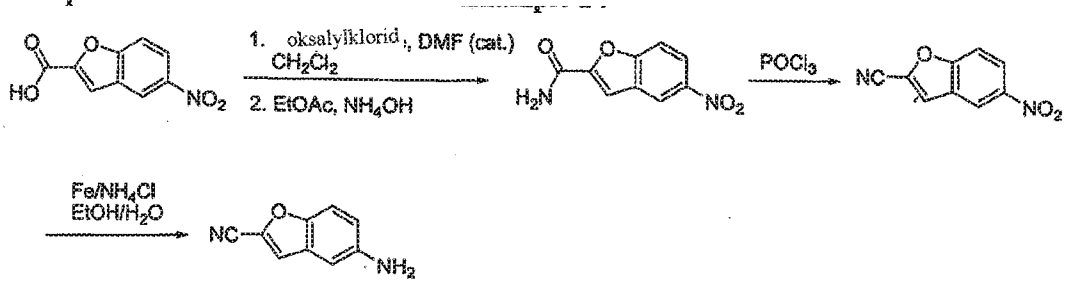
4-(But-2-ynyloksy)nitrobenzen (X= H, Y= Me)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.21 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.75 (q, J= 2.4 Hz, 2H), 1.88 (t, J= 2.4 Hz, 3H).

3-(Prop-2-ynyloksy)nitrobenzen

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (ddd, J= 0.9, 2.1, and 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J= 0.6, 2.4, and 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J= 2.4 Hz, 1H).

Eksempel 14



2-Aminokarbonyl-5-nitrobenzofuran

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med en magnetisk rørestav, nitrogeninnløp og gummiseptum ble tilsatt 2-karboksy-5-nitrobenzofuran (0.414 g, 2 mmol) og CH_2Cl_2 (100 ml). Til denne blandingen ble det tilsatt DMF (0.1 ml) fulgt av en sakte tilsetting av oksaloylklorid (0.519 ml, 6 mmol) iløpet av 5 minutter ved 0°C.

Reaksjonsblandingen ble ytterligere rørt i 30 minutter til dannelse av en klar løsning ble observert. Den resulterende klare løsningen ble konsentrert under redusert trykk og tørket under høyvakeum i 30 minutter. Det resulterende residuet ble suspendert i EtOAc (25 ml), avkjølt til 10°C, og det ble tilsatt NH_4OH (30% løsning, 25 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Den organiske fasen ble separert og tørket over

vannfri natriumsulfat og løsemiddelet ble fjernet som ga 2-aminokarbonyl-5-nitrobenzofuran.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.75 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 8.28 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H);

LCMS: renhet: 93%, MS (m/e): 206 (M^+).

2-Cyano-5-nitrobenzofuran

En heterogen løsning av 2-aminokarbonyl-5-nitrobenzofuran (0.206 g, 1 mmol) i $POCl_3$ (5 ml) ble varmet opp til 100°C i 24 timer som ga en klar løsning. Den resulterende klare løsningen ble forsiktig helt over i isvann som ga en fast masse som ble isolert ved filtrering fulgt av vasking med vann som ga 2-cyano-5-nitrobenzofuran.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.80 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.42 (dd, 1H, J= 2.7 og 9.0 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J= 8.7 Hz);

LCMS: renhet: 98%, MS (m/e): 189 (MH^+).

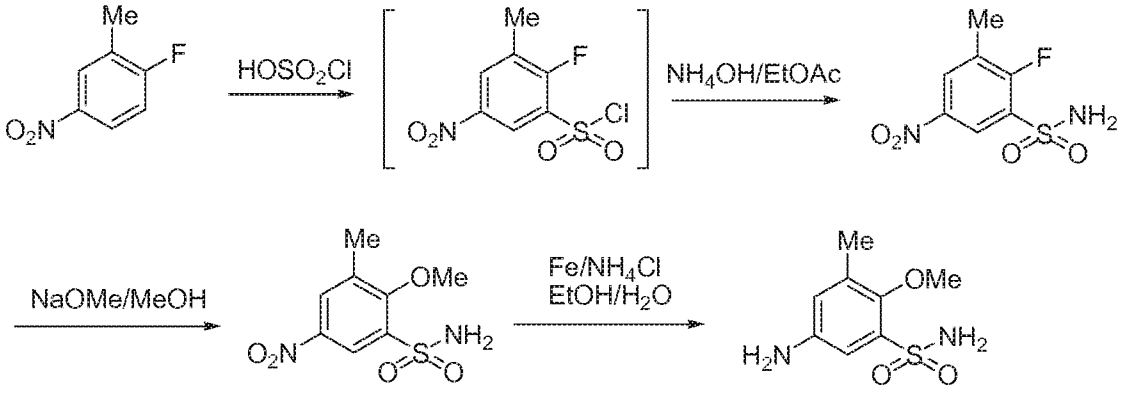
5-Amino-2-cyanobenzofuran

En heterogen reaksjonsblanding av 2-cyano-5-nitrobenzofuran (0.150 g, 0.789 mmol), jernpulver (0.220 g, 3.9 mmol), NH_4Cl (0.221 g, 3.9 mmol) i EtOH/H_2O (5 ml hver) ble rørt kraftig ved 60-70°C i 1 time. Den resulterende løsningen ble filtrert gjennom en celitepute mens den var varm og deretter vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert til tørrhet under vakeum og resuspendert i H_2O (20 ml), mettet og det faste stoffet isolert ved filtrering som ga 5- amino-2-cyanobenzofuran.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.80 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J= 2.7 og 9.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 5.16 (bs, 2H);

LCMS: renhet: 95%, MS (m/e): 159 (MH^+).

Eksempel 15



3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metyl-anilin

En tørr reaksjonskolbe utstyrt med en magnetisk rørestav, nitrogeninnløp og reflukskjøler ble tilsatt 2-fluoro-5-nitrotoluen (6.20 g, 40 mmol) fulgt av klorsulfonsyre (10.60 ml, 160 mmol) ved 0°C, og deretter ble reaksjonsblandingen rørt ved 100°C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt over isvann (forsiktig!) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ga 3-klorsulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen intermediat, som ble rørt i EtOAc (50 ml) og NH_4OH (30%, 50 ml) i 2-3 timer. Den separerte organiske fasen ble deretter fordampet som ga et urent materiale som ble renset med kolonnekromatografi (silikagel, heksan deretter 10-20% EtOAc i heksan) som ga 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzen.

LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 235 (MH^+).

Det resulterende 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylnitrobenzenet (0.940 g, 4 mmol) ble rørt med 25% metanolisk NaOMe (1.00 ml) ved 60°C over natten. Den resulterende løsningen ble deretter filtrert gjennom en celitepute, vasket med metanol og metanolløsningen ble konsentrert som ga 3-aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylnitrobenzen.

LCMS: renhet: 100%, MS (m/e): 247 (MH^+).

Reduksjon av 3-aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylnitrobenzen (0.740 g, 3 mmol) ved anvendelse av jernpulver (0.81 g, 15 mmol), NH_4Cl (0.81 g, 15 mmol) i etanol (100 ml):vann (25 ml) ved 60°C i 1 time fulgt av filtrering gjennom en celitpute ga den vandige alkoholløsningen. Konsentrering fulgt av fortynning med vann ga en fast

masse, som ble isolert ved filtrering som ga 3-aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylanilin. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 6.90 (bs, 1H), 6.55 (bs, 1H), 5.1 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H),
LCMS: renhet: 94%, MS (m/e): 217 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte med fremgangsmåten beskrevet heri eller kjent for fagmannen.

4-(4-Nitrofenoksymetyl)-2-metyltiazol
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.19 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.04(d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.22 (s, 2H), 2.74 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 251 (MH^+).

3-[(4-Nitrofenoksy)metyl]pyridin
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.68 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.62 (dd, 1H, *J* = 1.5 and 4.8 Hz), 8.21 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, *J* = 4.5 and 7.8 Hz), 7.03 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.17 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 231 (MH^+).

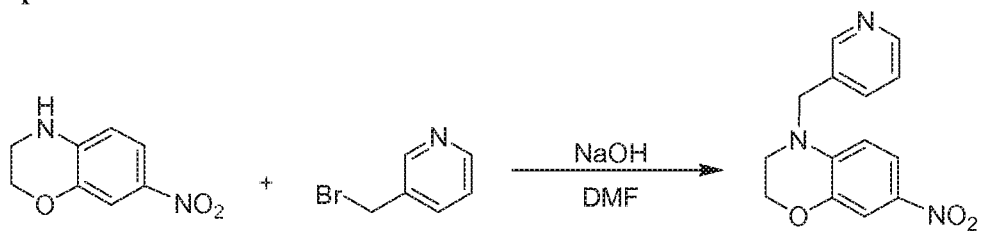
2-[(4-Nitrofenoksy)metyl]pyridin
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.61 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.19 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.28 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 231 (MH^+).

2-[(4-Nitrofenoksy)metyl]pyridin
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.60 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.04 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.30 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 245 (MH^+).

3-[(3-Nitrofenoksy)metyl]pyridin
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.69 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.81 (m, 3H), 7.45 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.36-7.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 231 (MH^+).

4-[(4-Nitrofenoksy)metyl]pyridin
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.61 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 8.21 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 231 (MH^+).

Eksempel 16



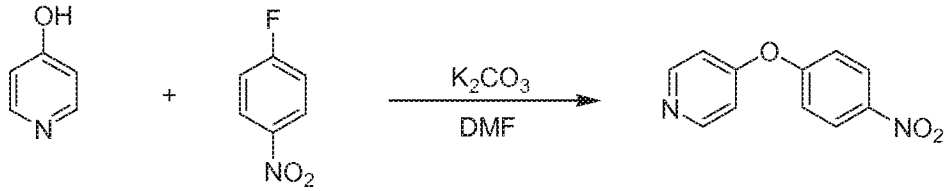
7-nitro-4-(3-pyridylmetyl)benz[1,4]oksazin

Til en tørr reaksjonskolbe utstyrt med en reflukskjøler, en magnetisk rørestav og et gummiseptum med et gummiløp ble det plassert 7-nitrobenz[1,4]oksazin (1.0 g, 5.55 mmol), tertabutyl ammoniumklorid (56 mg), pulverisert NaOH (0.58 g) i tørr DMF (10 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. 3-(Brommetyl)-pyridin hydrobromid (1.40 g, 5.55 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 80°C over natten, avkjølt til romtemperatur, helt over i vann (200 ml), satt tilside i 2 timer og tilsatt etylacetat (200 ml). Det organiske skiktet ble vasket med vann (2 x 200 ml), saltvann (200 ml), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Det faste stoffet ble renset med silikagelkolonne, eluert med EtOAc som ga 0.67 g (44%) av det ønskede 7-nitro-4-(3-pyridylmetyl)benz[1,4]oksazinet.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 5.1 and 7.8 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.61 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, J = 4.2 Hz), 3.59 (t, 2H, J = 4.5 Hz);

LCMS (*m/z*): 272 (MH^+).

Eksempel 17



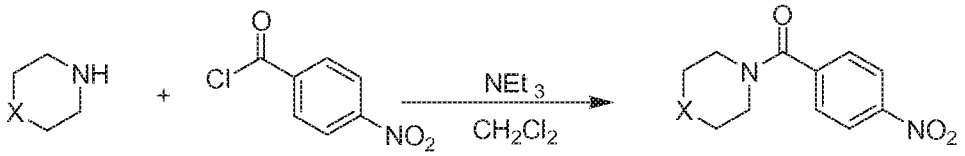
4-(4-pyridinyloksy)-1-nitrobenzen

Til en løsning av 4-hydroksypyridin (4.42 g, 45.8 mmol) og 1-fluoro-4-nitrobenzen (4.89 ml, 45.8 mmol) i vannfri DMF (50 ml) ble det tilsatt vannfri K_2CO_3 (13.0 g, 91.6 mmol) i en porsjon. Blandingen ble varmet opp til reflukstemperatur med røring i 24 t, avkjølt til romtemperatur og helt over i vann (300 ml). Det faste stoffet ble separert ved

filtrering, vasket med vann og tørket godt under høyvakeum som ga 8.9 g (90%) av ønsket produkt, 4-(4-pyridinyloksy)-1-nitrobenzen.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.36 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.27 (d, 2H, J = 7.8 Hz); LCMS (m/z): 217 (MH^+).

Eksempel 18



X = S

X = N–S(=O)(=O)–

X = SO_2

X = NAc

4-(4-nitrobenzoyl)tiomorfoline (X= S)

Til en rørt løsning av tiomorfolin (2.00 ml, 20 mmol) og Et_3N (5.0 ml) i CH_2Cl_2 (60 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4-nitrobenzoylklorid (3.71 g, 20 mmol) i CH_2Cl_2 (50 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten og ble deretter vasket med mettet $NaHCO_3$ -løsning (2 x 75 ml), og vann (2 x 75 ml). CH_2Cl_2 skiktet ble tørket (Na_2SO_4) og filtrert og konsentrert. Endelig tørking under høyvakeum ga 5.027 g (99%) av 4-(4-nitrobenzoyl)tiomorfolinet.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.28 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.04 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.57 (br s, 2H);
LCMS (m/z): 253 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 18, fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

1-Metansulfonyl-4-(4-nitrobenzoyl)piperazin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.91 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS (m/z): 314 (MH^+).

4-(4-Nitrobenzoyl)tiomorfoline-1,1-dioksid

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.08 (br s, 4H), 3.08 (br s, 4H); LCMS (m/z): 285 (MH^+).

1-Acetyl-4-(4-nitrobenzoyl)piperazin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.29 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.59 (m, 8H), 2.14 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 277 (MH^+).

4-(4-Aminofenoksymetyl)-2-metyltiazol

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.10 (s, 1H), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.06 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 221 (MH^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.63 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.54 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 7.8 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.63 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.99 (s, 2H), 3.44 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 201 (MH^+).

3-[(3-Aminofenoksy)metyl]pyridin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.64 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.75 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, *J* = 4.8 and 7.8 Hz), 7.05 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.33 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 201 (MH^+).

2-[(4-Aminofenoksy)metyl]pyridin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.18 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.12 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 201 (MH^+).

4-[(4-Aminofenoksy)metyl]pyridin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.01 (s, 2H), 3.31 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 201 (MH^+).

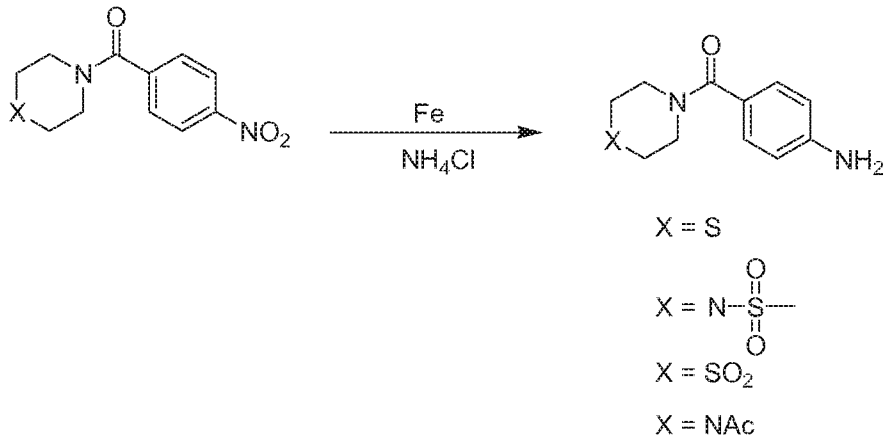
2-[(4-Aminofenoksy-2-metyl)metyl]pyridin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.68 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.18 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 6.44 (dd, 1H, *J* = 2.7 and 8.5 Hz), 5.11 (s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 215 (MH^+).

7-Amino-4-(3-pyridylmetyl)benzo[1,4]oksazin

LCMS (*m/z*): 242 (MH^+).

Eksempel 19



4-(4-aminobenzoyl)tiomorfolin

Til en rørt løsning av 4-(4-nitrobenzoyl)tiomorfolin (1.26 g, 5 mmol) i etanol (80 ml) og vann (20 ml) ble det tilsatt NH_4Cl (2.65 g) og blandingen ble varmet opp til 80°C. Til denne heterogene reaksjonsblandingen ble det ved 80°C tilsatt jernpulver (2.75 g) porsjonsvis under kraftig rørint i nitrogenatmosfære og røringen fortsatte i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celitepute varm og puten ble vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert, fortynnet med vann, ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 75 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert. Endelig tørking under høyvakeum ga 1.11 g (100 %) av 4-(4-aminobenzoyl)tiomorfolinet.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.86 (br s, 6H), 2.64 (t, 4H, J = 4.5 Hz);

LCMS (m/z): 223 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 19.

1-Metansulfonyl-4-(4-aminobenzoyl)piperazin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.26 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.92 (br s, 2H), 3.75 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.23 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 2.79 (s, 3H); LCMS (m/z): 284 (MH^+).

4-(4-Aminobenzoyl)tiomorfolin-1,1-dioksid

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.27 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.09 (t, 4H, J = 5.4 Hz), 3.97 (s, 2H), 3.05 (t, 4H, J = 5.1 Hz),; LCMS (m/z): 255 (MH^+).

1-Acetyl-4-(4-aminobenzoyl)piperazin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.26 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.65 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.60 (m, 8H), 2.12 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 248 (MH^+).

4-(4-pyridinyloksy)anilin

^{1}H NMR (DMSO d_6,, 300 MHz): δ 7.76 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 5.37 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 187 (MH^+).

1-Cyanometoksy-2,3-dimetoksy-5-nitrobenzen

Til en løsning av 1.5 g (±)-2,3-dimetoksy-5-nitrofenol i 25 ml aceton ble det ved romtemperatur tilsatt 7.8 g cesiumkarbonat og deretter 0.75 ml bromacetonitril sakte dråpevis. Reaksjonsblandingen ble filtrert, filtratet fordampet og det resulterende residuet ble fordelt mellom 1N HCl løsning og EtOAc. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med bikarbonatløsning, saltvann og deretter tørket over $MgSO_4$. Løsemiddelet ble fjernet med rotasjonsfordamping og det urene materialet renset med kolonnekromatografi (heksan/EtOAc) som ga 1.4 g 78% utbytte av ønsket produkt 1-cyanometoksy-2,3-dimetoksy-5-nitrobenzen.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.78 (d, 2H, J= 4.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J= 4.5 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H);

LCMS: renhet 93 %; MS (m/e): 239 (MH^+).

3-Cyanometoksy-4,5-dimetoksyanilin

En løsning av 1.4 g of 1-cyanometoksy-2,3-dimetoksy-5-nitrobenzen i 75 ml etanol med 1.65 g jern og 1.65 g ammoniumklorid ble refluksert i 4 timer, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med DCM, filtrert, ekstrahert med DCM og de kombinerte organiske fraksjonene ble tørket med natriumsulfat og fordampet som ga 1 g 82 % av ønsket produkt 3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyanilin, MS (m/e): 209 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempelet ovenfor.

3-(2-Fluoro-4-nitrofenyl)propionitril

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.12-8.06 (t, 2H), 7.72-7.66 (t, 1H), 3.07-3.02 (t, 2H), 2.91-2.86 (t, 2H), LCMS: 196.10 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenyl)propionitril

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 2H), 7.13-7.07 (t, 1H), 6.57-6.54 (d, J= 10.5 Hz, 2H), 2.77-2.71 (m, 4H), LCMS: 164.02 (MH^+).

3-(2-Metyl-4-nitrofenyl)propionitril

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 8.03-8.00 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 3.03-2.98 (t, 2H), 2.88-2.83 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), LCMS: 193.12 (MH+).

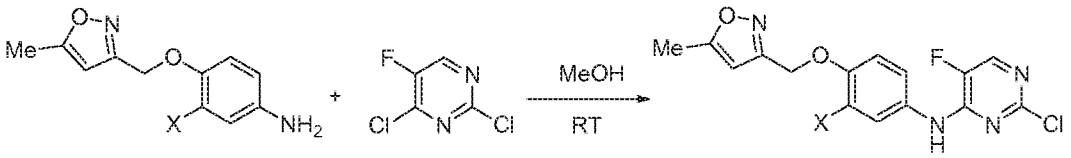
3-(2-Klor-4-nitrofenyl)propionitril

LCMS: 211.11 (MH+).

3-(4-Amino-2-klorfenyl)propionitril

LCMS: 181.04 (MH^+).

Eksempel 20



4 **53** **54**

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (54, X = H)

5-Metyl-3-(4-aminofenoksymetyl)isoksazol (**4**, X = H, 1.94 g) 2,4-diklor-5-fluoropyrimidin (**53**) (4.0 g) ble løst i MeOH:H_2O (9:1, v/v, 400 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer, MeOH ble fjernet under redusert trykk og residuet ble gjort basisk med vandig mettet løsning av natriumbikarbonat (100 ml), vann (300 ml), ekstrahert med EA (3 x 300 ml), tørket (Na_2SO_4) og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset med silikagelkolonnekromatografi som ga 1.93 g av 2-klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (**54**, X = H) som et hvitt faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.85 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.40 (s, 3H);

LCMS (*m/z*): 335 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 20.

2-Klor-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (54, X = CH_3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.7 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.09 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 350 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (54, X = F)

LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 354 (MH+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (11)

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.91 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 336 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.92 (s, 1H) 8.28-8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) 3.23-3.18 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 334.27 (M^+).

2-Klor-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin

LCMS: 263.23 (MH^+).

2-Klor-N4-(3-klor-4-fluorofenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin

LCMS: (*m/z*): 276.16 (MH^+).

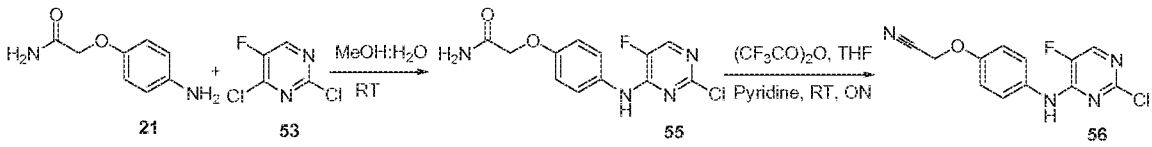
2-Klor-N4-(3-cyano-4-fluorofenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin

LCMS (*m/z*): 267.20 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(2-metylindol-5-ylmetylen)-4-pyrimidinamin

LCMS (*m/z*): 291.32 (MH^+).

Eksempel 21



N4-(4-aminokarbonylmetylenoksy)fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (55)

En blanding av 4-(aminokarbonylmetylenoksy)anilin (**21**) (5 g) og 2,6-diklor-5-fluoropyrimidin (**53**) (6 g) i metanol (10 ml) og vann (1 ml) ble rørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble metanol fjernet under redusert trykk. Den gjenværende vandige løsningen ble surgjort med 1 N HCl (80 ml). Det hvite precipitatet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann (3 x 50 ml) og tørket som ga N4-(4-aminokarbonylmetylenoksy)fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (**55**).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.44 (s, 3H);
LCMS (*m/z*): 336 (MH^+).

2-Klor-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin (56)

Til en løsning av N4-(4-aminokarbonylmetylenoksy)fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (**55**) (2 g) i THF (20 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyreanhydrid (1.9 ml) og pyridin (1.65 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten og deretter fortynnet med etylacetat (100 ml). Det organiske skiktet ble vasket med vandig løsning av kaliumkarbonat (2 x 100 ml), 1 N HCl (100 ml) og vann (100 ml). Etylacetatskiktet ble separert og tørket over vannfritt natriumsulfat og løsemiddelet fordampet under redusert trykk som ga 2-klor-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin (**56**).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 21.

2-klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-4-pyrimidinamin

N4-[4-(1-aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin

2-klor-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin

2-Klor-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin

N4-[4-(1-Benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin

LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 424 (MH+).

2-Klor-N4-[4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin

LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 424 (MH+).

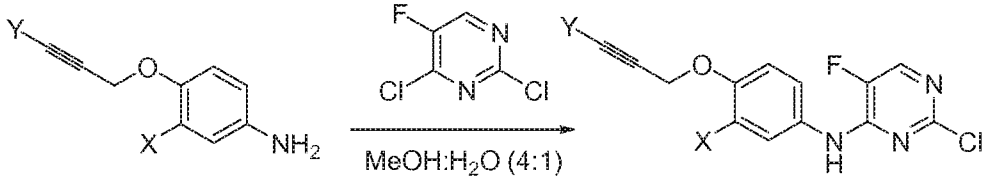
2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.04-8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06-7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), and 2.58 (s, 3H).

N4-[2-(tert-Butylkarbonyl)amino-3-metoksypyrid-6-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (65)

En homogen blanding av 6-amino-2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyridin (**35**) (1.5 g, 6.72 mmol) og 2,4-diklor-5-fluoropyrimidin (**53**) (1.68 g, 10 mmol) i metanol:vann (20 ml, hver) ble rørt ved 60°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen etter fortynning med vann (100 ml) ga et fast stoff, som ble isolert ved filtrering som ga N4-[2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyrid-6-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin. LCMS: renhet: 89%; MS (*m/z*): 354 (MH^+).

Eksempel 22



2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin (X= H, Y= H)

Uren 4-(prop-2-ynyloksy)anilin (0.750 g, 5.10 mmol) og 2,4-diklor-5-fluoropyrimidin (1.27 g, 0.760 mmol) ble rørt i MeOH/vann (4:1, 35 ml) ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (200 ml) og vasket med 1N HCl (50 ml) og saltvann (50 ml). Det organiske skiktet ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og konsentrert i vakeum. Residuet ble renset med kolonnekromatografi (silikagel, heksan skrittvis til

EtOAc:heksan (1:10)) som ga 2-klor-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin som et lyst brunt faststoff (0.514 g).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.03 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.71 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J= 2.4 Hz, 1H);
LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 279 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 22, fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

2-Klor-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin (X= Me, Y= H)
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.01 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 2.7 and 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 2.7 and 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.72 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 293 (MH^+).
2-Klor-N4-[3-klor-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin (X= Cl, Y= H)
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.06 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 3.0 and 9.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.79 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 313 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin (X= F, Y= H)
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J= 2.7 and 12.6 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.13 (t, J= 8.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.78 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 297 (MH^+).

N4-[4-(But-2-ynyloksy)fenyl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (X= H, Y= Me)
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.02 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.66 (q, J= 2.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J= 2.4 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 293 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J= 0.9, 2.1 og 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (ddd, J= 0.9, 2.4, og 8.1

Hz, 1H), 4.74 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 279 (MH^+).

2-Klor-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin

^1H NMR (DMSO-d6): δ 10.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.77 (m, 2H); LCMS: renhet: 94%, MS (m/e): 290 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(3-pyridinylmetyl)benz[1,4]oksazin-7-y]-4-pyrimidinamin

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, *J* = 1.5 and 4.6 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.62 (m, 1H), 7.26 (m , 1H), 7.11 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 6.98 (dd, 1H, *J* = 2.4 og 8.5 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.29 (m, 2H), 3.36 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 372 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.1Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 7.6 Hz), 6.98 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 5.08 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-4-pyrimidinamin

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.49 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.4Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.09 (d, 3H, *J* = 5.4 Hz), 3.96 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 315 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

LCMS (*m/z*): 331 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(2-metylitiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.50 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.89 (br s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.73 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 351 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.58 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.96 (br s, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.60 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.35 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.92 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9.99 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 304 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(4-pyridinyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin

Prepared by using procedure described in Eksempel 20. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.89 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 6.16 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 4.09 (s, 1H); LCMS (*m/z*): 317 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.11 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.71 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 353 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.14 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.59 (br s, 4H), 3.16 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 414 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(1-acetyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.12 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.47 (br s, 8H), 2.01 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 378 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.14 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.86 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 385 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9.80 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.04 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.27 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 345 (MH^+).

2-Klor-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 311.35 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.22 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(kinolin-2-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.36 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.28 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.25 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 289.38 (MH^+).

N4-(Benzotiofen-5-yl)-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 280.26 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-4-pyrimidinamin
LCMS: 289.43 (MH^+).

2-Klor-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-metyl-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.28 (MH^+).

N4-[(2S,4R)-1-t-Butoksykarbonyl-2-metoksykarbonyl-pyrrolidin-4-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 375.01 (MH^+).

N4-[(2S,4S)-1-t-Butoksykarbonyl-2-metylkarboksylat-pyrrolidine]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 375.02 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[(2S,4R)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.36 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[(2S,4S)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-4-pyrimidinamin
LCMS: 275.39 (MH^+).

2-Klor-N4-[(2S,4R)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.38-8.36 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.13-8.11 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.06-4.04 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), LCMS: 342.01 (MH^+).

2-Klor-N4-[(2S,4S)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.20-8.18 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.06-4.04 (bs, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), LCMS: 341.99 (MH^+).

2-Klor-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 291.05 (MH^+).

2-Klor-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
LCMS: 291.05 (MH^+).

Eksempel 23

2-Klor-N4-(3-cyanometylenoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin
En suspensjon av 3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyanilin (1.5 g), 2,4-diklor-5-fluopyrimidin og 1.3 g natriumbikarbonat i 70 ml (4:1 EtOH/THF) ble rørt over natten ved romtemperatur og fortynnet med 1 N HCl-løsning. Precipitatet ble samlet opp ved sugfiltrering, tørket med eter, samlet opp en gang til med sugfiltrering og tørket som ga

1.3 g 80 % av ønsket produkt 2-klor-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.18 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J= 4.3 Hz), 7.18(d, 1H, J= 4.3 Hz), 5.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); LCMS: renhet 97 %; MS (m/e): 339 (MH^+).

Eksempel 24

2-Klor-5-metyl-N4-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-4-pyrimidinamin

En blanding av 250 mg 6-Amino-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin og 460 mg 2,4-Diklor-5-metylpyrimidin i 15 ml metanol ble rørt ved romtemperatur over natten og ble redusert i volum ved rotasjonsfordamping. Løsningen ble filtrert og filtratet fortynnet med vann og nøytralisert med natriumbikarbonat. Precipitatet ble samlet opp ved sugfiltrering, vasket med vann og tørket på trakten som ga 75 mg 20 % av ønsket produkt 2-Klor-5-metyl-N4-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.98 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H J= 6 Hz), 4.54 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) renhet 97 %; MS (m/e) 291 (MH^+).

Eksempel 25

2-Klor-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-4-pyrimidinamin

En blanding av 1.3 g of 6-Amino-4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin og 3.3 g av 2,4-Diklor-5-metylpyrimidin i 100 ml metanol ble rørt ved romtemperatur over natten og ble redusert i volum ved rotasjonsfordamping. Løsningen ble filtrert og filtratet fortynnet med vann og nøytralisert med natriumbikarbonat. Precipitatet ble samlet opp ved sugfiltrering, vasket med vann og tørket på trakten som ga 660 mg 13 % av ønsket produkt 2-Klor-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-4-pyrimidinamin ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.93 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) renhet 97 %; MS (m/e) 321 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksemplene 20-25, fremgangsmåter beskrevet heri eller fremgangsmåter kjente for fagmannen.

2-Klor-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.711 (s, 1H), 8.235-8.219 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.251-7.226 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.162-7.122 (m, 2H), 2.852-2.790 (m, 4H), 2.130 (s, 3H), LCMS: 291.36 (MH+).

2-Klor-N4-(4-cyanoetylen-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.959 (s, 1H), 8.305-8.293 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.410 (s, 1H), 7.285-7.262 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.192-7.164 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.784 (s, 3H), 2.808-2.726 (m, 4H), LCMS: 307.04 (MH+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.809 (s, 1H), 8.442-8.432 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.665-7.649 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.017-7.001(d, J=4.8Hz, 1H), 3.793 (s, 3H), LCMS: 288.25 (MH+).

2-Klor-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.599 (s, 1H), 10.077 (s, 1H), 8.291-8.280 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.064 (s, 1H), 7.766-7.736 (d, J=9Hz, 1H), 7.295-7.266 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.410 (s, 1H), 2.389 (s, 3H).

2-Klor-N4-(4-cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.223 (s, 1H), 8.372-8.360 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.138 (s, 1H), 8.004-7.975 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.599-7.571 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.047-2.999 (t, 2H), 2.885-2.837 (t, 2H), LCMS: 344.93 (MH+).

N4-[4-(2-Karboksyetylen)fenyl]-2-klor-5-fluoro- 4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.075 (s, 1H), 9.908 (s, 1H), 8.271-8.260 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.548-7.520 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.221-7.193 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.818-2.767 (t, 2H), 2.549-2.497 (t, 2H).

N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.269-8.257 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.540-7.512 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.266 (s, 1H), 7.197-7.169 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.740 (s, 1H), 2.796-2.745 (t, 2H), 2.365-2.313 (t, 2H), LCMS: 295.30 (MH+).

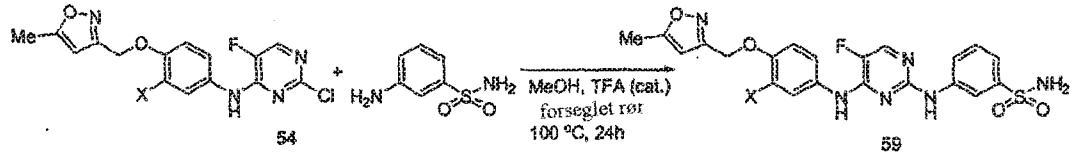
2-Klor-N4-[3,4-dihydro-(1H)-kinolin-2-one-6-yl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.963 (s, 1H), 7.919 (s, 1H), 7.260-7.215 (m, 2H), 6.766-6.739 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.845-2.796 (t, 2H), 2.442-2.392 (t, 2H), LCMS: 293.01 (MH+).
2-Klor-N4-(2-N,N'-dimetylamino-kinolin-6-yl)-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.015 (s, 1H), 8.273-8.261 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.955-7.925 (m, 2H), 7.705 (s, 1H), 7.532-7.502 (d, J=9Hz, 1H), 7.077-7.047 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.138 (s, 6H).

N4-[(4R)-1-*tert*-Butoksykarbonyl-pyrrolidin-4-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.330-8.309 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.093-8.081 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.462-4.444 (m, 1H), 3.587-3.528 (m, 1H), 3.436-3.378 (m, 1H), 3.208-3.154 (m, 1H), 2.138-2.095 (m, 1H), 1.958-1.914 (m, 1H), 1.395 (s, 9H).

2-Klor-N4-[(4R)-1-(2-cyanoacetyl)-pyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.320 (s, 1H), 8.113-8.092 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.543-4.001 (m, 1H), 3.908 (s, 2H), 3.718-3.543 (m, 1H), 3.520-3.299 (m, 3H), 2.208-1.979 (m, 2H), LCMS: 284.29 (MH+).

N4-(2-cyanoetylen-benzotiofen-5-yl)-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.104 (s, 1H), 8.326-8.308 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.963-7.934 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.813 (s, 1H), 7.391-7.355 (d, J=9Hz, 1H), 7.313 (s, 1H), 3.248-3.202 (t, 2H), 2.969-2.922 (t, 2H).

Eksempel 26



I-230: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (59, X= H)
En blanding av 2-klor-5-fluoro-N-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (**54,** X = H) (100 mg, 0.298 mmol), 3-aminobenzensulfonamid (51.2 mg, 0.298 mmol) og trifluoroeddiksyre (TFA) (2 dråper) i MeOH (2 ml) ble omsatt i forseglet reaksjonsbeholder ved 100°C i 24 timer. Produktet ble renset ved kolonnekromatografi [silikagelkolonne, eluert med CH_2Cl_2: 2M NH_3 i MeOH (1-3%)] som ga N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (**59**, X= H). Denne reaksjonen går også under fravær av trifluoroeddiksyre.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, *J* = 1.2 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 471 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 26.

I-219: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.08 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J= 2.4 og 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (*m/z*): 485(MH^+).

I-220: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.59 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.27 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.40 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 89%; MS (*m/z*): 506(MH^+).

I-221: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.84 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J= 2.7 and 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (*m/z*): 520(MH^+).

I-222: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.52 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 95%; MS (*m/z*): 503(MH^+).

I-233: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, *J* = 3.3 Hz), 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.54 (s, 2H), 7.21 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489 (MH^+).

I-234: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 499 (MH^+).

I-235: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.38 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.55 (d, 3H, *J* = 1.8 Hz), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 499 (MH^+).

I-237: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 503 (MH^+).

I-223: N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.71 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.25 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J= 2.7 and 13.5 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.20 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 93%; MS (*m/z*): 538(MH^+).

I-224: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.12 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.20 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (*m/z*): 521(MH^+).

I-238: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 485 (MH^+).

I-216: N2- (3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro- N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96%, MS (m/e): 520 (MH+).

I-217: N2- (3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro- N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl|-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 99%, MS (m/e): 504 (MH+).

V-1: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksypyridin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.14 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, J= 2.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J= 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J= 2.7 and 9.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.12 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LCMS: renhet: 87%; MS (*m/z*): 486(MH^+).

I-240: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.12 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 485 (MH^+).

I-214: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 485(MH^+).

I-206: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 93%; MS (*m/z*): 489(MH^+).

I-207: 5-Fluoro-N2-(3-morfolinosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 8.1Hz), 7.60 (3H, dd, J= 2.4 Hz and 2.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 6.96 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 3.58 (m, 3H), 3.32 (m, 8H), 3.30 (m, 8H), 2.70 (t, 2H, J= 5.7Hz); LCMS: renhet: 93%; MS (*m/z*): 559(MH^+).

I-208: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.68 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10(d, 1H, J= 8.4Hz), 4.82 (s, 2H), 3.75 (bs, 4H), 3.50 (bs, 4H), 2.16 (s, 3H); LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 503(MH^+).

I-209: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.85 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 8.4Hz), 7.65 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 2.18 (s.3H); LCMS: renhet: 88%; MS (*m/z*): 517 (MH^+).

I-203: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.48 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.97 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.55 (bs,4H), 3.31 (bs, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); LCMS: renhet: 87%; MS (*m/z*): 503(MH^+).

VII-51: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.42 (t, 1H, J= 2.1 Hz), 8.13 (t, 2H, J= 3.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J= 2.1Hz), 7.41(m, 2H), 7.25 (s, 1H), 1.45 (s, 6H); LCMS: renhet: 92%; MS (*m/z*): 460(MH^+).

VII-52: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.14 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.11 (s, 2H), 1.45 (s, 6H); LCMS: renhet: 95%; MS (*m/z*): 460(MH^+).

VII-42: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J= 3.9 Hz), 7.93 (t, 2H, J= 7.2 Hz), 7.37 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: renhet: 94%; MS (*m/z*): 474(MH^+).

VII-43: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.14 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 474 (MH^+).

I-204: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.38 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.40 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 3.54 (bs, 4H), 2.69 (bs, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.12 (s, 4H).

VI-111: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin

LCMS: renhet: 94%; MS (*m/z*): 468(MH^+).

V-14: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 513(MH^+).

V-15: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.66 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.27 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.10 (m, 1H), 7.48 (d, 2H, J= 1.8Hz), 5.10 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 533(MH^+).

VI-112: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin

LCMS: renhet: 91%; MS (*m/z*): 448(MH^+).

I-205: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 87%; MS (*m/z*): 489 (MH^+).

VII-26: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 7.86(s, 1H), 7.82(d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.27 (t, 2H, J= 8.4 Hz), 6.79 (d, 1H, J= 8.4Hz), 5.67 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 2.88 (s, 6H), 2.49 (s, 3H); LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 487 (MH^+).

VII-27: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.95 (dd, 2H, J= 2.7 Hz and 2.4 Hz), 7.30 (dd, 3H, J= 2.4 Hz and 2.4 Hz), 6.80 (d, 2H, J= 8.7Hz), 5.67 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 2.88 (s, 6H); LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 507 (MH^+).

IX-9: N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.83 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.10 (d, 2H, J= 8.4Hz), 2.45(s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 456 (MH^+).

IX-10: N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.15 (d, 1H, J= 9.0Hz); LCMS: renhet: 87%; MS (*m/z*): 476 (MH^+).

IX-11: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.95 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.55(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 4.04(s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 452 (MH^+).

IX-12: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.08 (t, 1H, J= 3.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J= 8.4Hz), 7.43 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.26 (m, 3H), 4.04 (s, 2H); LCMS: renhet: 93%; MS (*m/z*): 438 (MH^+).

IX-13: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.06 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.35 (m, 5H), 4.02 (s, 2H); LCMS: renhet: 96%; MS (*m/z*): 438 (MH^+).

IX-14: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=3.9Hz), 7.87 (s, 2H), 7.41 (s,1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%; MS (*m/z*): 452 (MH^+).

I-244: N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 584 (MH^+).

I-245: N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.62 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.5 Hz), 7.17 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.71 (t, 2H,

J = 7.8 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 0.83 (t, 6H, J = 6.9 Hz); LCMS (m/z): 584 (MH^+).

I-239: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

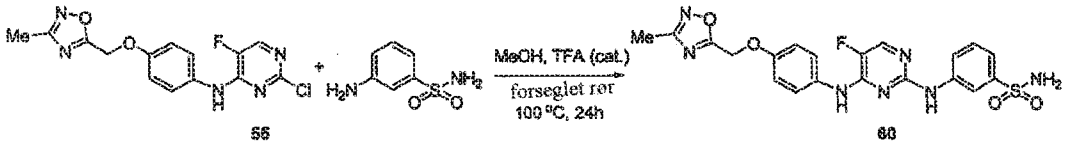
^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.34 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.96 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (q, 1H, J = 4.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J = 3.3 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH^+).

I-241: N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, J = 6.9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH^+).

I-246: N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.60 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.15 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.36 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, J = 6.9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH^+).



55 60

I-252: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (60)

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.51 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.41-7.25 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

I-253: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 7.5 Hz),7.62 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.1 Hz),7.43 (s, 1H),

7.26 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.11 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH^+).

I-231: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.11 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH^+).

I-259: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 486 (MH^+).

I-258: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH^+).

I-254: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.92 (dd, 2H, *J* = 2.1 and 8.1 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 6.74 (dd, 2H, *J* = 2.1 and 8.2 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 486 (MH^+).

III-14: N2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 7.98-7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 412.97 (MH^+).

III-15: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 427.01 (MH^+).

III-16: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H) 8.06-8.04 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 4H); LCMS: (*m/z*): 430.98 (MH^+).

III-106: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.97-7.94 (bd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.21-7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 469.88 (MH^+).

I-267: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.411 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71-7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.21-7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 488.41 (MH^+).

I-266: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.68-7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.03-7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 490.36 (MH^+).

I-260: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 2.4 og 8.2 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.31 (q, 1H, *J* =

4.8 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 500 (MH^+).

I-255: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.41 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.99 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.22 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.72 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 5.43 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz), 2.35 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 500 (MH^+).

I-261: N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

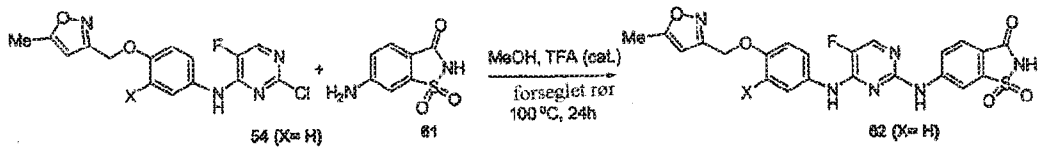
^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.54 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 6.74 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.35 (m, 9H), 0.84 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 571 (MH^+).

I-256: N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.27 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.41 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 0.86 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 571 (MH^+).

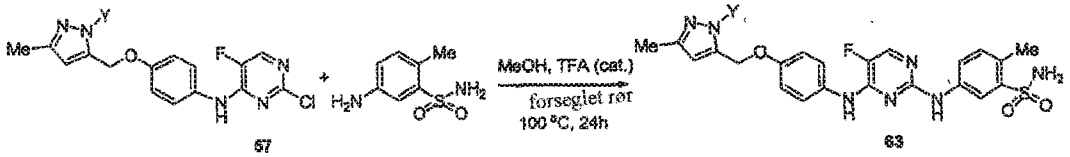
I-262: N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.36 (m, 9H), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 571 (MH^+).



VIII-1: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(sakrin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 10.07 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz),7.84 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.45 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H);LCMS (*m/z*): 497 (MH^+).



57 63

I-198: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.09 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (*m/z*): 498(MH^+).

I-199: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

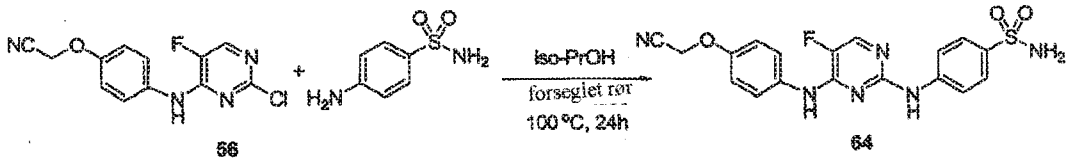
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.07 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.90 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (*m/z*): 575(MH^+).

I-197: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

En metanol (1.0 ml) suspensjon av N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (**63**, Y= benzyl, 50 mg, 0.087 mmol), 10% Pd/C (20mg) og 4N HCl (30 µL, 0.12 mmol) ble avgasset under vakeum, tilbakefylt med hydrogen og rørt i 24 timer under en hydrogenballon ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom celite og filterkaken vasket med metanol (10 ml). Fjerning av metanol under vakeum ga 43 mg N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin som et off-white faststoff (**63,** Y= H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.09 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J= 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LCMS: renhet: 95%; MS (*m/z*): 484 (MH^+).

Eksempel 27



I-16: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

4-Nitrofenol (10 g), bromacetamid (10 g) og K_2CO_3 (15 g) ble suspendert i aceton (30 ml). Den gule løsningen ble rørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og aceton fjernet under redusert trykk. Det lysegule precipitatet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket som ga *O*-aminokarbonylmetyl-4-nitrofenol (11.5 g) som et beige faststoff.

O-Aminokarbonylmetyl-4-nitrofenol (5 g) løses i metanol (50 ml) og til løsningen ble det tilsatt 10% Pd-C (500 mg). Reaksjonsblandingen ble omsatt under hydrogenatmosfære (~ 40 psi) i 1 time. Katalysatoren ble filtrert fra over celite. Filtratet ble fordampet som ga 4-(aminokarbonylmetoksy)analine som et hvitt faststoff.

4-(Aminokarbonylmetoksy)analin (5 g) og 2,6-diklor-5-fluoropyrimidin (6 g) ble løst i metanol (10 ml) og vann (1 ml). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble metanol fjernet under redusert trykk. Den gjenværende vandige løsningen ble surgjort med 1 N HCl vandig. (80 ml). Det hvite precipitatet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann, tørket som ga N4-(4-aminokarbonylmetoksy)fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin som et fast stoff.

N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (2 g) løses i THF (20 ml). Til denne løsningen ble det tilsatt trifluoreddiksyreanhydrid (1.9 ml) og pyridin (1.65 ml). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Den ble deretter fortynnet med etylacetat (100 ml). Det organiske skiktet ble vasket med K_2CO_3 vandig (2 x 100 ml), 1 N HCl vandig (100 ml) og vann (100 ml). Etylacetatskiktet ble tørket og fordampet som ga 2-klor-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin som et hvitt faststoff.

2-Klor-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin (100 mg) og sulfanilamid (100 mg) ble løst i isopropanol (1 ml). Løsningen ble varmet opp til 100°C over natten, og deretter fortynnet med metanol (5 ml) og lydbehandlet. Precipiteringen ble filtrert fra, vasket med metanol og tørket som ga N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin som et beige fast stoff.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.71 (br, 1H), 9.85 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.19; LCMS: renhet: 95.05%; MS (m/e): 415.01 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 27.

I-17: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.06 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.31 (br, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.19 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.90 (br, 1H), 9.97 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.94; LCMS: renhet: 93.17%; MS (m/e): 415.54 (MH^+).

I-91: N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.43 (s, 2H), 6.72 (dd, J= 2.1, 7.5 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.26 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.22 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.82 (br, 1H), 9.91 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.39; LCMS: renhet: 91.64%; MS (m/e): 433.00 (MH^+).

I-88: N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.41 (s, 2H), 6.66 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.35-7.54 (m, 6H), 7.94 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.62 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.09; LCMS: renhet: 94.82%; MS (m/e): 433.46 (MH^+).

I-3: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.14 (s, 2H), 6.81 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (br, 2H), 7.32 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.55 (br, 1H), 9.62 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.17; LCMS: renhet: 93.10%; MS (m/e): 415.56 (MH^+).

I-4: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.14 (s, 2H), 6.81 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.32 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.78 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.81; LCMS: renhet: 88.73%; MS (m/e): 415.58 (MH^+).

III-3: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.01 (s, 2H), 7.15 (br, 2H), 7.32 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.19 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.78 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.85; LCMS: renhet: 89.03%; MS (m/e): 399.54 (MH^+).

III-4: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.00 (s, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.18 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.02; LCMS: renhet: 98.20%; MS (m/e): 399.53 (MH^+).

I-18: N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 99.80%; MS (m/e): 498.06 (MH^+).

I-19: N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5.15 (s, 2H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H),

7.98 (s, 1H), 8.11 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.38 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.15; LCMS: renhet: 93.41%; MS (m/e): 498.39 (MH^+).

I-89: N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2.88 (t, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.66 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 5H), 8.10 (m, 2H), 8.15 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.44 (br, 1H), 9.51 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.35; LCMS: renhet: 86.95%; MS (m/e): 516.11 (MH^+).

I-5: N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2.87 (t, 4H), 5.14 (s, 2H), 6.78 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.48 (br, 1H), 9.55 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.35; LCMS: renhet: 91.89%; MS (m/e): 498.06 (MH^+).

III-5: N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.19 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.46 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (dd, J= 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.48 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.59; LCMS: renhet: 93.12%; MS (m/e): 482.06 (MH^+).

RI-6: N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 99.63%; MS (m/e): 498.05 (MH^+).

III-6: N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96.81%; MS (m/e): 482.03 (MH^+).

I-115: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.43 (s, 2H), 6.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.36 (br, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.58 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.86 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.26; LCMS: renhet: 95.49%; MS (m/e): 433.36 (MH^+).

I-111: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.42 (s, 2H), 6.93 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.31 (br, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.52 (br, 1H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.84 (br, 1H), 9.94 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.04; LCMS: renhet: 96.23%; MS (m/e): 433.39 (MH^+).

I-112: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2.86 (t, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.92 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.38 (br, 1H), 7.43 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.65 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.33; LCMS: renhet: 77.73%; MS (m/e): 516.44 (MH^+).

I-65: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.69 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 5.41 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 9.35 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.36; LCMS: renhet: 91.76%; MS (m/e): 429.05 (MH^+).

I-66: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.70 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 5.43 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.61 (br, 1H), 9.76 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.42; LCMS: renhet: 96.39%; MS (m/e): 429.39 (MH^+).

I-116: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.46 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 4.63 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.19 (br, 3H), 7.57 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.58 (br, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 8.17 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.93 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.11; LCMS: renhet: 94.25%; MS (m/e): 447.40 (MH^+).

I-117: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.44 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 4.60 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.25 (br, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.79 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.17; LCMS: renhet: 95.18%; MS (m/e): 447.44 (MH^+).

I-125: N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.43 (s, 6H), 6.91 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.22 (br, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 9.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.14; LCMS: renhet: 98.31%; MS (m/e): 461.33 (MH^+).

I-21: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.47 (br, 2H), 7.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.42 (br, 1H), 9.63 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.94; LCMS: renhet: 96.69%; MS (m/e): 449.34 (MH^+).

III-7: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.21 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J= 2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.31; LCMS: renhet: 96.68%; MS (m/e): 413.66 (MH^+).

III-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.01 (s, 2H), 7.32 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.49 (br, 2H), 7.79 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -201.00; LCMS: renhet: 90.19%; MS (m/e): 433.00 (MH^+).

I-75: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.70 (s, 6H), 7.14 (br, 2H), 7.16 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.30; LCMS: renhet: 94.43%; MS (m/e): 443.64 (MH^+).

I-274: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin

4-Nitrofenol (10 g), bromacetonitril (6 ml) og K_2CO_3 (15 g) ble suspendert i aceton (100 ml). Den gule løsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (100 ml) og aceton ble fjernet under redusert trykk. Det lysgule precipitatet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket som ga O-cyanometyl-4-nitrofenol.

O-Cyanometyl-4-nitrofenol (8 g) ble løst i metanol (50 ml) og til løsningen ble det tilsatt hydroksyamin HCl (3.4 g) og trietylamin (9.4 ml). Reaksjonsblandingen ble refluksert i 4 dager og løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i THF (50 ml). Til en løsning ble det tilsatt AcCl (23 ml) og trietylamin (50 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten og deretter ble vann (30 ml) og NaOH (18 g). Reaksjonsløsningen ble refluksert over natten og deretter fortynnet med vann (200 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 150 ml). Etter separasjon ble de EtOAc-skiktene ble tørket og fordampet. Residuet ble renset med flashkolonnekromatografi (EtOAc/heksan = 1/2, 1/1, EtOAc) og rekrystallisert fra EtOAc og heksan som ga O-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metyl-4-nitrofenol.

O-(5-Metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metyl-4-nitrofenol (1 g) løses i THF (40 ml) og vann (40 ml). Natriumbisulfit (3.8 g), natriumbikarbonat (1.4 g), K_2CO_3 (1.8 g) ble tilsatt til

løsningen. Den ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter fortynnet med vann (80 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble kombinert, tørket og fordampet som ga 4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksyanilin.

4-(5-Metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksyanilin og 2,6-diklor-5-fluoropyrimidin (1 g) ble løst i metanol (5 ml) og vann (1 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 dager. Deretter ble løsningen fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble fordampet som ga 2-klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-4-pyrimidinamin.

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-4-pyrimidinamin (80 mg) og [3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (80 mg) ble løst i isopropanol (1ml) og TFA ble tilsatt (5 dråper). Løsningen ble varmet opp til 100°C over natten, og deretter fordampet. Residuet ble renset med flashkolonnekromatografi (2.0 M NH3 /metanol i DCM = 1-3%) og rekrystallisert fra etylacetat og heksan som ga 5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 2.61 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.01 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.51 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.24; LCMS: renhet: 76.41%; MS (m/e): 555.37 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som beskrevet ovenfor.

I-275: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin
LCMS: renhet: 87.52%; MS (m/e): 472.33 (MH^+).

I-276: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin
LCMS: renhet: 84.90%; MS (m/e): 472.31 (MH^+).

I-20: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
2-Klor-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin (1 g) og 2-metyl-5-aminobenzensulfonamid (1 g) ble løst i isopropanol (10 ml) og TFA (10 dråper).

Løsningen ble varmet opp til 100°C over natten, deretter fortynnet med DMF (30 ml). Løsningen ble varmet opp til 50°C og tilsatt vann til svakt blakking. Løsningen ble sakte avkjølt til romtemperatur. Det beige precipitatet ble filtrert fra, vasket med vann og tørket. Det faste stoffet ble resuspendert i metanol og lydbehandlet. Det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med metanol og tørket som ga N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (1.3 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.72 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.96 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 9.56 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -202.34; LCMS: renhet: 95.79%; MS (m/e): 429.51 (MH^+).

I-76 945941: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

4-Nitrofenol (5 g), metyl 2-bromisobutyrat (5.6 ml) og K_2CO_3 (7.5 g) ble suspendert i aceton (60 ml). Den gule løsningen ble refluksert over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (150 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble fordampet som ga metyl 2-(4-nitrofenoksy)isobutyrat.

Metyl 2-(4-nitrofenoksy)isobutyrat ble løst i metanol (50 ml) og vann (50 ml). Natrium hydroksid (5 g) ble tilsatt. Løsningen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter surgjort med 1N HCl vandig til pH ~3. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble fordampet som ga 2-(4-nitrofenoksy)isosmørsyre.

2-(4-Nitrofenoksy)isosmørsyre (5 g), isobutyl klorformat (4.36 ml) og trietylamin (8 ml) ble rørt i diklormetan (20 ml) ved rt i 1 time. Deretter ble 2.0 M ammoniakk i metanol (20 ml) tilsatt til løsningen. Den ble rørt ved romtemperatur i 2 timer og fordampet. Blandingen ble renset ved rekrystallisasjon fra EtOAc og heksan som ga 2-(4-nitrofenoksy)-2-metylpropanamid.

2-(4-Nitrofenoksy)-2-metylpropanamid ble løst i metanol (50 ml) og til løsningen ble det tilsatt 10% Pd-C (500 mg). Reaksjonsblandingen ble omsatt under hydrogenatmosfære (~ 40 psi) i 1 time. Katalysatoren ble filtrert fra over celite. Filtratet ble fordampet som ga 2-(4-aminofenoksy)-2-metylpropanamid som et hvitt faststoff.

2-(4-Aminofenoksy)-2-metylpropanamid and 2,6-diklor-5-fluoropyrimidin (2 g) ble løst i metanol (20 ml) og vann (10 ml). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Løsningen ble fortynnet med vann (100 ml) og lydbehandlet. Det hvite precipitatet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket som ga N4-[4-(1-aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin som et fast stoff. N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (900 mg) ble løst i THF (20 ml). Til denne løsningen ble det tilsatt trifluoreddikksyreanhydrid (0.8 ml) og pyridin (0.7 ml). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble den fortynnet med etylacetat (100 ml). Det organiske skiktet ble vasket med K_2CO_3 vandig (2 x 100 ml), 1 N HCl vandig (100 ml) og vann (2 x 100 ml). Etylacetatskiktet ble separert, tørket og fordampet som ga 2-klor-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin som et hvitt faststoff.

2-Klor-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-4-pyrimidinamin (100 mg) og 3-aminobenzensulfonamid (100 mg) ble løst i isopropanol (1 ml) og TFA (5 dråper). Løsningen ble varmet opp til 100°C over natten, og deretter fortynnet med metanol (3 ml) og lydbehandlet. Precipitatet ble filtrert fra, vasket med metanol og tørket som ga N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin som et beige faststoff.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.69 (s, 6H), 7.13 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.80 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.30; LCMS: renhet: 81.69%; MS (m/e): 443.02 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som tidligere eksempel eller ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

I-126: N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.41 (s, 6H), 6.88 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.53 (br, 1H), 7.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.29 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.34; LCMS: renhet: 95.58%; MS (m/e): 461.31 (MH^+).

I-73: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.69 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 7.12 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.83 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.08 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 9.39 (br, 1H), 9.42 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.64; LCMS: renhet: 97.27%; MS (m/e): 457.14 (MH^+).

I-67: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.70 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 5.41 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.89 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.39 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.64; LCMS: renhet: 95.10%; MS (m/e): 443.46 (MH^+).

I-22: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.10 (br, 2H), 7.50 (dd, J= 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.06; LCMS: renhet: 95.53%; MS (m/e): 429.51 (MH^+).

I-23: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.30 (br, 2H), 7.40 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (dd, J= 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.17 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.92 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.02; LCMS: renhet: 98.05%; MS (m/e): 429.64 (MH^+).

I-24: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.52 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.49 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.28; LCMS: renhet: 96.81%; MS (m/e): 443.75 (MH^+).

I-113: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.24 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.81 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.36 (br, 2H), 7.38 (dd, J= 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.88 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.17; LCMS: renhet: 82.30%; MS (m/e): 447.04 (MH^+).

I-92: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.80 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.45 (br, 1H), 7.47 (dd, J= 2.4 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.12 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.78 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.45; LCMS: renhet: 92.52%; MS (m/e): 447.44 (MH^+).

I-114: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.24 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.48 (br, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.81 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.12; LCMS: renhet: 93.05%; MS (m/e): 461.43 (MH^+).

I-93: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 6H), 4.13 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.47 (br, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.19 (br, 1H), 9.48 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.22; LCMS: renhet: 73.18%; MS (m/e): 461.58 (MH^+).

I-25: N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.26 (s, 6H), 4.91 (s, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.20 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.96 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.66; LCMS: renhet: 96.84%; MS (m/e): 443.05 (MH^+).

I-26: N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.26 (s, 6H), 4.90 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.11; LCMS: renhet: 93.34%; MS (m/e): 443.04 (MH^+).

I-27: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.25 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.16 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.94 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.21 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 217.5; LCMS: renhet: 96.48%; MS (m/e): 457.39 (MH^+).

I-28: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.67 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.70 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 8.12 (d, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.52 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.82; LCMS: renhet: 89.30%; MS (m/e): 445.37 (MH^+).

III-9: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.30 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.21; LCMS: renhet: 89.37%; MS (m/e): 429.14 (MH^+).

I-70: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.69 (s, 3H), 5.41 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.72 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.75; LCMS: renhet: 93.14%; MS (m/e): 459.17 (MH^+).

I-60: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.37 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.13 (br, 2H), 7.48 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.99; LCMS: renhet: 97.08%; MS (m/e): 443.15 (MH^+).

I-61: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.36 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.40 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (dd, J= 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.17 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.75 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.06; LCMS: renhet: 95.36%; MS (m/e): 443.64 (MH^+).

I-62: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 5.36 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.16 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.89 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.19; LCMS: renhet: 93.72%; MS (m/e): 457.18 (MH^+).

I-94: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.91 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.67 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.23 (br, 1H), 9.35 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203.07; LCMS: renhet: 62.07%; MS (m/e): 447.05 (MH^+).

I-90: N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.64 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.91 (dd, J= 1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.09 (d,

J= 3.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.17; LCMS: renhet: 83.29%; MS (m/e): 447.13 (MH^+).

I-118: N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.44 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.60 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.57 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 9.95 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.03; LCMS: renhet: 89.00%; MS (m/e): 461.09 (MH^+).

I-127: N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.41 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 6.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.35 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.91; LCMS: renhet: 92.68%; MS (m/e): 475.18 (MH^+).

I-95: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.78 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.90 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 9.14 (br, 1H), 9.32 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203.12; LCMS: renhet: 93.67%; MS (m/e): 461.16 (MH^+).

I-119: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.47 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.64 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.32 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 4H), 8.29 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 10.32 (br, 1H), 10.63 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 199.40; LCMS: renhet: 88.84%; MS (m/e): 461.14 (MH^+).

I-120: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.45 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.58 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.87 (br, 1H), 10.03 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.79; LCMS: renhet: 87.27%; MS (m/e): 461.08 (MH^+).

I-96: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.14 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.46 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.91 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.03 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.15 (br, 1H), 9.33 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.71; LCMS: renhet: 83.51%; MS (m/e): 475.19 (MH^+).

I-121: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.45 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.58 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (br, 3H), 7.80 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 10.02 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.86; LCMS: renhet: 87.82%; MS (m/e): 475.06 (MH^+).

I-122: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.33 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 4.29 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.15 (br, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.55 (br, 1H), 7.60 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.39 (br, 1H), 9.70 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.52; LCMS: renhet: 89.76%; MS (m/e): 475.09 (MH^+).

I-123: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.32 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 4.27 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H), 9.48 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.22; LCMS: renhet: 90.76%; MS (m/e): 475.12 (MH^+).

I-124: Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.32 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.27 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (dd, J= 2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.13 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.79; LCMS: renhet: 96.27%; MS (m/e): 489.17 (MH^+).

I-63: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.71 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 6H), 5.01 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.98 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.54; LCMS: renhet: 97.32%; MS (m/e): 457.15 (MH^+).

I-71: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.71 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 5.01 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.20 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.98 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.67; LCMS: renhet: 99.05%; MS (m/e): 457.59 (MH^+).

I-72: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.71 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 5.01 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.16 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.74 (br, 1H), 9.83 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.19; LCMS: renhet: 97.45%; MS (m/e): 471.60 (MH^+).

I-7: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.72 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.80 (dd, J= 9.3 Hz, 1H), 6.82 (br, 2H), 7.31 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 8.18 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.55 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.04; LCMS: renhet: 91.71%; MS (m/e): 445.00 (MH^+).

I-77: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.70 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.15 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.48 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.44; LCMS: renhet: 84.88%; MS (m/e): 473.10 (MH^+).

I-29: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.80 (br, 2H), 7.04 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 8.11 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.52 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.86; LCMS: renhet: 70.82%; MS (m/e): 459.02 (MH^+).

I-32: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.24 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 7.36 (dd, J= 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.44 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.49; LCMS: renhet: 70.55%; MS (m/e): 472.94 (MH^+).

I-64: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.71 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.34 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.80 (br, 2H), 7.08 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 8.12 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.78; LCMS: renhet: 77.96%; MS (m/e): 473.14 (MH^+).

I-33: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.07 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.20 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 10.04 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.77, -158.04; LCMS: renhet: 97.97%; MS (m/e): 433.69 (MH^+).

III-10: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.00 (s, 2H), 7.28 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.75 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.92 (dd, J= 3.6, 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.77 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.13, -159.13; LCMS: renhet: 99.78%; MS (m/e): 417.57 (MH^+).

I-68: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 89.22%; MS (m/e): 447.79 (MH^+).

I-74: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.69 (s, 6H), 7.14 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.75 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.17 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.81 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.14, -159.13; LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 461.72 (MH^+).

I-34: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.82 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.08, -158.67; LCMS: renhet: 99.77%; MS (m/e): 447.69 (MH^+).

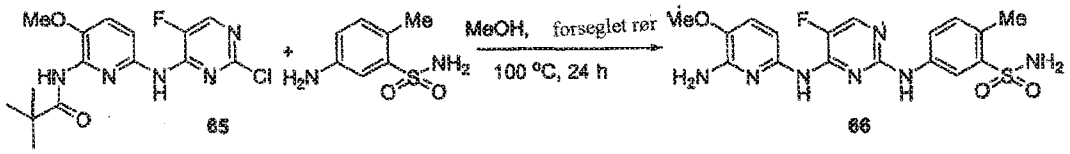
I-35: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96.22%; MS (m/e): 461.84 (MH^+).

I-69: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.72 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.36 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 8.14 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.73 (br, 1H), 9.82 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.28, -158.94; LCMS: renhet: 99.33%; MS (m/e): 461.74 (MH^+).

Eksempel 28



VII-9: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-amino-3-metoksypyrid-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (66)

En blanding av N4-[2-(tert-butylkarbonyl)amino-3-metoksypyrid-6-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (**65**) (25 mg, 0.07 mmol) og 3-aminosulfonyl-4-metylanilin (15 mg) i metanol (1 ml) ble ristet i et forseglet rør ved 100°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter kromatografert (silikagel, CH_2Cl_2 deretter 2-4% 2N NH_3/MeOH i CH_2Cl_2) som ga N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (**66**). (Bemerk: N- tert-butylkarbonylgruppen ble spaltet iløpet av reaksjonen for å gi fri aminfunksjon). LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 420 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 28.

VII-7: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 92%; MS (*m/z*): 406 (MH^+).

VII-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 92%; MS (*m/z*): 440 (MH^+).

VII-10: N4-(2-Amino-3-metoksypyrid-6-yl)-N2-[3-(etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 93%; MS (*m/z*): 526 (MH^+).

VI-96: N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.17-8.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.02-7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.30-7.27 (d,

J = 9.0 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 455.02 (M^+).

VI-97: N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-fluorofenyl)5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 470.33 (M^+).

VI-98: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.20-8.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.93-7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.27 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 403.18 (M^+).

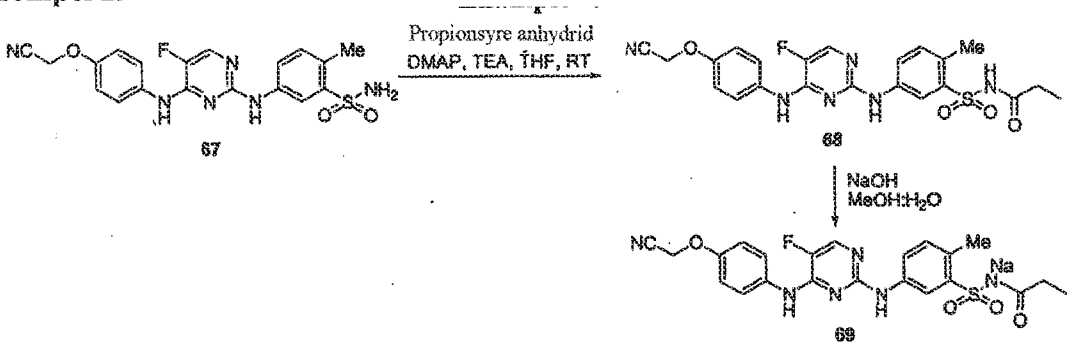
VI-99: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 399.32 (M^+).

X-3: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylindol-5-ylmetylen)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88-7.87 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.83-7.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35-6.88 (m, 4H), 6.70-6.66 (d, J = 12 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.66-4.64 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 427.20 (M^+).

Eksempel 29



I-30: N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin (68)

N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (**67**) (400 mg), propionsyreanhydrid (0.24 ml), N,N-dimetylaminopyridin (DMAP) (60 mg) og trietylamin (0.16 ml) ble rørt i THF (15 ml) ved romtemperatur over natten. Løsningen ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og vasket med vann (100 ml) og saltvann (100 ml). Det organiske skiktet ble deretter fordampet. Residuet ble rekrystallisert fra EtOAc og heksan som ga N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin (**68**).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.88 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.24 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.00 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.35 (br, 1H), 9.48 (br, 1H), 12.02 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ - 202.71; LCMS: renhet: 95.67%; MS (*m/z*): 485.09 (MH^+).

I-31: N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt (69)

N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin (**68**) (583.5 mg) ble løst i metanol (5 ml) og vann (1 ml). Til løsningen ble det tilsatt 1 N NaOH vandig (1.2 ml). Løsningen ble deretter fordampet og lyofilisert som ga N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt (**69**).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.85 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.90 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.94 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H),

9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ - 203.90; LCMS: renhet: 100%; MS (*m/z*): 485.39 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 29.

I-36: N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.02 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.48 (br, 1H), 12.06 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.71; LCMS: renhet: 99.34%; MS ((*m/z*): 471.71 (MH^+).

I-37: N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.94 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.47 (br, 1H), 12.02 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ - 202.77; LCMS: renhet: 94.84%; MS (*m/z*): 499.74 (MH^+).

I-38: N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.95 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.18 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 203.87; LCMS: renhet: 91.01%; MS (*m/z*): 471.18 (MH^+).

I-39: N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.88 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 2.09 (p, J= 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.94 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.02 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ - 203.93; LCMS: renhet: 91.73%; MS (*m/z*): 499.38 (MH^+).

I-48: N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.89 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.24 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J= 2.7, 13.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.50 (br, 1H), 9.58 (br, 1H), 12.03 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171.26, - 202.29; LCMS: renhet: 95.69%; MS (m/e): 503.74 (MH^+).

I-49: N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.85 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.93 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.98 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.32 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); LCMS: renhet: 84.54%; MS (m/e): 503.45 (MH^+).

VI-12: N2-[3-(N-Acetyl)aminosulfonyl-4-klorfenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 89%, MS (m/e): 501 (MH^+).

I-264: 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11.96 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz); LCMS (*m/z*): 528 (MH^+).

I-273: 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.67 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 5.16 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz); LCMS (*m/z*): 528 (MH^+).

III-68: 5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11.95 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.70 (d, 2H,

J = 8.4 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 2.21 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 507 (MH^+).

III-69: 5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz): δ 8.06 (s, 2H), 7.46 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.79 (br s, 3H), 6.50 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.44 (s, 2H), 2.01 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 507 (MH^+).=

I-232: N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 12.05 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.38 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 513 (MH^+).

I-236: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 0.88 (t, 3H), 2.46 (s, 3H J = 7.5 Hz); LCMS (*m/z*): 527 (MH^+).

I-242: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

^{1}H NMR (D_2O): δ 7.54 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.42 (br s, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 6.55 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 5.99 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 0.83 (t, 3H,), 2.46 (s, 3H J = 7.5 Hz); LCMS (*m/z*): 527 (MH^+).

I-243: N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

^{1}H NMR (D_2O): δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.05 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 513 (MH^+).

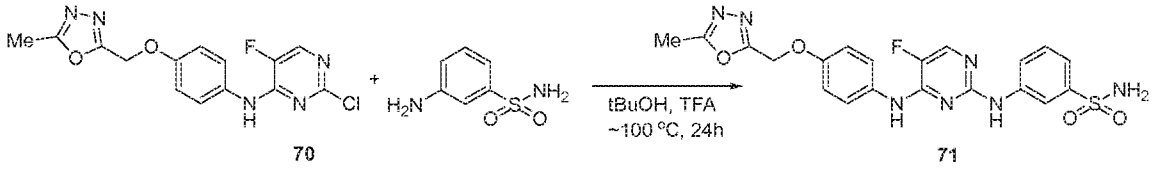
I-228: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.00 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.16-8.13 (m,1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m,1H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, JH= 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 0.88 (t, J= 7.2 Hz, 2H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 542 (MH^+).

I-229: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-(2-metylpropionyl)aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.00 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.18-7.15 (m, 1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.99-7.09 (m, 1H), 7.68 (d, J= 9.0 H, 2H), 7.17 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 0.93 (d, J= 6.9 Hz, 6H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 556 (MH^+).

Eksempel 30



70 71

I-277: N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (71)

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (**70**) (100 mg, 0.3 mmol) ble tilsatt til *t*-butanol (1 ml), fulgt av 3-aminobenzensulfonamid (61.5 mg, 0.35 mmol) og en katalytisk mengde eddiksyre (10 mol-%). Blandingen ble varmet opp til 100°C over natten og løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Residuet ble løst i etylacetat og vasket med mettet natriumbikarbonat. Det organiske skiktet ble fordampet, tørket med natriumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Det urene produktet ble renset med kolonnekromatografi (silikagel, etylacetat: heksan 3:1) som ga 20 mg av N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (**71**) som et hvitt faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.73-7.70 (bd, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39-7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.04-7.01 (br s, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.33 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472.13 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 30.

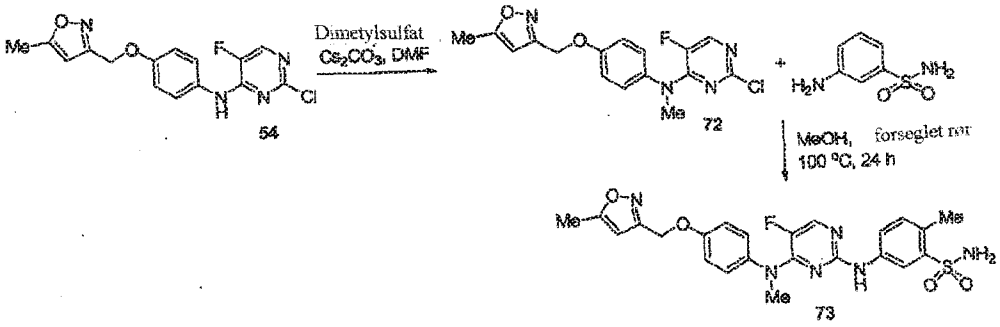
I-278: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.431 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.05 (br s, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.71-7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.05-7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489.91 (MH^+).

I-279: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.18-7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 486.16 (MH^+).

Eksempel 31



I-225: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

Til en løsning av N2-klor-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (**54**, 0.33 g, 1 mmol) i N,N-dimetylformamid (DMF) (1 ml) ble det tilsatt Cs_2CO_3 og dimetylsulfat (DMS) (1.5 ekvivalenter hver) og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonen ble stoppet med vann og det faste stoffet som ble oppnådd ble samlet opp ved filtrering som ga N2-klor-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (**72**), som ble ytterligere omsatt med 3-aminosulfonyl-4-metylanilin i henhold til fremgangsmåten gitt i eksempel 18 som ga N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (**73**).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 5H), 7.01 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (*m/z*): 499(MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 31.

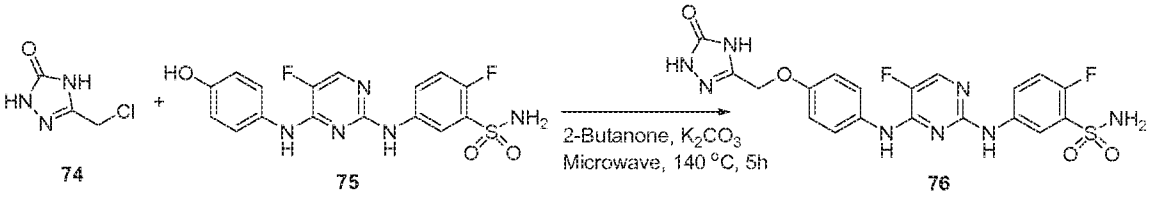
I-227: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metoksykarbonylmetyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.29 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.78-7.52 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.06 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.46 (bs, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LCMS: renhet: 90%; MS (*m/z*): 557(MH^+).

I-226: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 2.7 and 12.3 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 4H), 7.10 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (*m/z*): 517(MH^+).

Eksempel 32



74 75 76

5-klormetyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one (74)

Semikarbazid.HCl (5 g, 89 mmol), 2-klor-1,1,1-trimetoksyetan (12.07 ml, 179 mmol) og metanol (50 ml) ble kombinert og rørt ved romtemperatur i 3 dager, med reaksjonene overvåket med ^{1}H NMR. Ytterligere 2-klor-1,1,1-trimetoksyetan (8.77 ml) ble tilsatt for fullstendig reaksjon. Metanol ble deretter fjernet ved vakeum. Det resulterende redisuet ble ekstrahert med etylacetat (500 ml) og vasket med 1N HCl (2 x 100 ml). Vannfasen ble tilbakeekstrahert med etylacetat (5 x 100 ml). De organiske skiktene ble deretter kombinert, tørket over vannfri natriumsulfat og løsemiddelet fjernet under redusert trykk som ga 3.1 g 5-klormetyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one (**74**) som et hvitt pulver.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.65 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 4.48 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 133.90 (M^+).

I-200: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (76)

Til en løsning av 5-klormetyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one (35 mg, 0.26 mmol) i 2-butanon, ble det tilsatt N2-(3-aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (100 mg, 0.25 mmol) og kaliumkarbonat (35 mg, 0.25 mmol). Den resulterende blandingen ble mikrobølgebehandlet ved 140°C i 5 timer, og deretter ble ytterligere 5-klormetyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one tilsatt ved behov. Reaksjonsløsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og residuet renset med kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan: metanol 8:2 *v/v*) som ga 25 mg N2-(3-aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (**76**) som et lysegult faststoff.

^{1}H NMR (D_2O): δ 7.90-7.89 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.34 (bs, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.05-7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.65-6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.11 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 491.05 (MH^+).

De følgende forbindelsene ble fremstilt på tilsvarende måte som fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 32, eller ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

VI-100: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.99-7.97 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.34-7.31 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.27-7.21 (t, 2H), 6.81-6.78 (d, J= 6.9 Hz, 2H), LCMS: 394.34 (MH^+).

VI-101: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.99-7.97 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.34-7.31 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.27-7.21 (t, 2H), 6.81-6.78 (d, J= 6.9 Hz, 2H), LCMS: 376.38 (MH^+).

VI-102: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-hydroksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.96-7.94 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 6.80-6.77 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), LCMS: 390.39 (MH^+).

I-201: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.91-7.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.63-6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H); LCMS: 473.58 (M^+).

I-202: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.95-7.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32-7.2 (m, 4H), 6.65-6.0 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 487.53 (M^+).

IX-44: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3,5-dimetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl]fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 94.62%; MS (m/e): 486.14 (MH^+).

I-40: N4-(4-Cyanometoksy-3,5-dimetylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:

LCMS: renhet: 92.80%; MS (m/e): 526.65 (MH^+).

I-41: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.25 (s, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.27 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.70 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.52 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.71; LCMS: renhet: 75.54%; MS (m/e): 449.36 (MH^+).

I-42: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.25 (s, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.78 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (d, J= 3.6

Hz, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.74 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.64; LCMS: renhet: 88.17%; MS (m/e): 449.39 (MH^+).

I-43: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksypheny)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.79 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.88 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.54 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.43; LCMS: renhet: 91.27%; MS (m/e): 463.40 (MH^+).

I-97: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.56 (s, 2H), 7.01 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.57 (dd, J= 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.92 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.07; LCMS: renhet: 82.15%; MS (m/e): 467.36 (MH^+).

I-98: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.54 (s, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.67 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J= 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.59; LCMS: renhet: 82.05%; MS (m/e): 467.37 (MH^+).

I-99: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.99 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J= 3.3, 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.36 (br, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.66 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.76 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.70; LCMS: renhet: 80.53%; MS (m/e): 481.38 (MH^+).

I-100: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.52 (s, 2H), 7.04 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.49 (br, 1H), 7.65 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz,

2H), 8.18 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.85 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -171.66, - 201.16; LCMS: renhet: 94.57%; MS (m/e): 451.63 (MH^+).

I-101: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.50 (s, 2H), 7.02 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.78 (dd, J= 2.4, 13.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.79 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -171.60, - 201.45; LCMS: renhet: 91.91%; MS (m/e): 451.59 (MH^+).

I-102: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.01 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.78 (dd, J= 14.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.68 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -171.61, - 201.86; LCMS: renhet: 83.32%; MS (m/e): 465.67 (MH^+).

I-44: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.22 (s, 2H), 7.15 (br, 2H), 7.28 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.91 (dd, J= 2.4, 13.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.74 (br, 1H), 9.84 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ -171.30, - 201.07; LCMS: renhet: 96.50%; MS (m/e): 433.69 (MH^+).

I-103: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.73 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.91 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (br, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, 1H), 9.59 (br, 1H), 9.79 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.39; LCMS: renhet: 86.59%; MS (m/e): 463.57 (MH^+).

I-104: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.72 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 8H), 7.93 (dd, J= 2.4, 5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.60 (br,

1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.60; LCMS: renhet: 83.79%; MS (m/e): 463.01 (MH^+).

I-105: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (br, 1H), 7.83 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.59 (br, 2H); LCMS: renhet: 88.10%; MS (m/e): 477.53 (MH^+).

I-45: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.72 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.08 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.17 (br, 2H), 7.32 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.20 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.96 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.85; LCMS: renhet: 98.23%; MS (m/e): 445.64 (MH^+).

I-46: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.73 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.72 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.58; LCMS: renhet: 97.98%; MS (m/e): 445.10 (MH^+).

I-47: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.05 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.36 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J= 2.1, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.09 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.51 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.45; LCMS: renhet: 92.72%; MS (m/e): 459.50 (MH^+).

I-106: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.56 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 5.11 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.20 (br, 2H), 7.40 (br,

1H), 7.49 (br, 1H), 7.58 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 9.23 (br, 1H), 9.29 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.97; LCMS: renhet: 82.44%; MS (m/e): 477.03 (MH^+).

I-50: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.51 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.64 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.37 (br, 1H), 9.45 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.27; LCMS: renhet: 82.62%; MS (m/e): 445.10 (MH^+).

I-51: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.48 (s, 3H), 4.51 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 5.10 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.06 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 7.62 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 2H), 9.32 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.87; LCMS: renhet: 87.82%, MS (m/e): 459.12 (MH^+).

I-52: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.25 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.80 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.06 (br, 2H), 7.23 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.06 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.76; LCMS: renhet: 92.05%; MS (m/e): 520.46 (MH^+).

I-53: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.26 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.79 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.92 (m, 4H), 8.02 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.82 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.13; LCMS: renhet: 94.31%; MS (m/e): 520.16 (MH^+).

I-54: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.45 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.79 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.86 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.02 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.66 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.24; LCMS: renhet: 95.42%; MS (m/e): 534.28 (MH^+).

I-107: N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.47 (s, 2H), 4.56 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (br, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.59 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 3.0, 9.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 9.28 (br, 1H), 9.42 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.45; LCMS: renhet: 99.96%; MS (m/e): 463.68 (MH^+).

I-55: N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.17 (s, 2H), 7.11 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.53 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 9.04 (dd, J= 1.8, 7.5 Hz, 1H), 9.49 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 9.96 (br, 1H), 10.33 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 191.46; LCMS: renhet: 90.38%; MS (m/e): 416.91 (MH^+).

I-143: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.66 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.05 (q, J= 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.87 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.19; LCMS: renhet: 97.92%; MS (m/e): 447.73 (MH^+).

I-144: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.66 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.93 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.27 (br, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.89 (q, J= 3.6 Hz, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.11 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.58 (br, 1H), 9.68 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.64; LCMS: renhet: 98.07%; MS (m/e): 447.62 (MH^+).

I-145: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 2.65 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.61 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (q, J= 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.31; LCMS: renhet: 94.30%; MS (m/e): 461.73 (MH^+).

I-128: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.91 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.53 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.93 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.18; LCMS: renhet: 95.72%; MS (m/e): 461.70 (MH^+).

I-129: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.88 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.26 (br, 1H), 9.45 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.67; LCMS: renhet: 89.45%; MS (m/e): 461.77 (MH^+).

I-130: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.56 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.77 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.74 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.85; LCMS: renhet: 97.67%; MS (m/e): 475.80 (MH^+).

I-56: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.87 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.03 (br, 2H), 7.06 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.76 (dd, J= 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.85; LCMS: renhet: 90.15%; MS (m/e): 445.73 (MH^+).

I-57: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl-5)-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.52 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 9.64 (br, 1H), 10.38 (br, 1H); LCMS: renhet: 96.78%; MS (m/e): 411.70 (MH^+).

I-58: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.10 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.23 (br, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.67 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 9.27 (br, 1H); LCMS: renhet: 95.23%; MS (m/e): 411.18 (MH+).

I-59: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.20 (br, 2H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (dd, J= 2.7, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.26 (br, 1H), 9.17 (br, 1H); LCMS: renhet: 92.97%; MS (m/e): 425.72 (MH^+).

I-108: N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin:

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.01 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.26 (br, 2H), 7.34 (br, 1H), 7.42 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (br, 1H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 9.73 (br, 1H), 10.56 (br, 1H); LCMS: renhet: 96.73%; MS (m/e): 429.17 (MH^+).

I-109: N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.52 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 10.49 (br, 1H); LCMS: renhet: 93.75%; MS (m/e): 429.22 (MH^+).

I-110: N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.96 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.35 (br, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.41 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.54 (br,

1H), 7.64 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.65 (br, 1H), 10.35 (br, 1H); LCMS: renhet: 94.04%; MS (m/e): 443.12 (MH^+).

I-157: N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.77 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.96 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.11 (br, 2H), 7.60 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.27 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.14; LCMS: renhet: 92.65%; MS (m/e): 473.14 (MH^+).

I-158: N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.76 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 6.94 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.27 (br, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.65 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.90 (td, J= 2.1, 6.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J= 4.5 Hz, 1H), 9.52 (br, 1H), 9.64 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.86; LCMS: renhet: 98.60%; MS (m/e): 473.22 (MH^+).

I-159: N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 3.76 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.00-5.12 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 6.94 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.79 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.72 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.73; LCMS: renhet: 92.70%; MS (m/e): 487.80 (MH^+).

I-131: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.98 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.54 (dd, J= 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.12 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.62 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.11; LCMS: renhet: 92.42%; MS (m/e): 495.42 (MH^+).

I-132: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J= 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.56 (br, 1H), 9.69 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.89; LCMS: renhet: 96.46%; MS (m/e): 495.04 (MH^+).

I-133: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.95 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.62 (dd, J= 3.0, 9.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.56; LCMS: renhet: 93.71%; MS (m/e): 509.06 (MH^+).

I-210: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.47 (m, 4H), 3.54-3.60 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.93 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.55 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.25; LCMS: renhet: 95.60%; MS (m/e): 503.81 (MH^+).

I-211: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.46 (m, 4H), 3.56-3.60 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.90 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.87 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.26; LCMS: renhet: 94.18%; MS (m/e): 503.75 (MH^+).

I-212: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.46 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.89 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.56 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, J= 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.14 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.86 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.34; LCMS: renhet: 91.60%; MS (m/e): 517.75 (MH^+).

III-119: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.00 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.03 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 4H), 7.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.63 (br, 1H), 9.76 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.17; LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 460.54 (MH^+).

III-120: N2-(3-Aminosulfonylfenyl]-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.00 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.03 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.74 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.25; LCMS: renhet: 97.96%; MS (m/e): 460.17 (MH^+).

III-121: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.00 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.03 (p, J= 7.2 Hz, 2H), 4.16 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 5.85 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.37 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.63; LCMS: renhet: 88.98%; MS (m/e): 474.75 (MH^+).

I-146: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.02 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.14 (br, 2H), 7.60 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.58 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.52; LCMS: renhet: 97.14%; MS (m/e): 481.41 (MH^+).

I-147: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.67 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.68 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 2.1, 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d, J= 3.9 Hz, 1H),

9.62 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.68; LCMS: renhet: 97.93%; MS (m/e): 481.40 (MH^+).

I-148: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.65 (dd, J= 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.79 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.59; LCMS: renhet: 93.21%; MS (m/e): 495.44 (MH^+).

I-213: 5-Fluoro-N4-(4-metoksykarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 94.24%; MS (m/e): 518.82 (MH^+).

I-134: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.03 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.37 (dd, J= 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.66 (br, 1H), 10.53 (br, 1H); LCMS: renhet: 93.31%; MS (m/e): 491.44 (MH^+).

I-135: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.00 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.34 (br, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.59 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.44 (br, 1H), 10.24 (br, 1H); LCMS: renhet: 96.97%; MS (m/e): 491.47 (MH^+).

I-136: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.98 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.34 (br, 2H), 7.42 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.40 (br, 1H), 10.13 (br, 1H); LCMS: renhet: 93.42%; MS (m/e): 505.10 (MH^+).

I-137: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.06 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.50 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.66 (br, 1H), 10.51 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172.68; LCMS: renhet: 98.26%; MS (m/e): 475.63 (MH^+).

I-138: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.04 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.57 (br, 1H), 10.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172.80; LCMS: renhet: 98.80%; MS (m/e): 475.57 (MH^+).

I-139: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.02 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.34 (br, 2H), 7.48 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.44 (br, 1H), 10.17 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172.82; LCMS: renhet: 96.33%; MS (m/e): 489.12 (MH^+).

I-149: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.68 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.42 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 9.60 (br, 1H), 10.45 (br, 1H); LCMS: renhet: 90.13%; MS (m/e): 476.99 (MH^+).

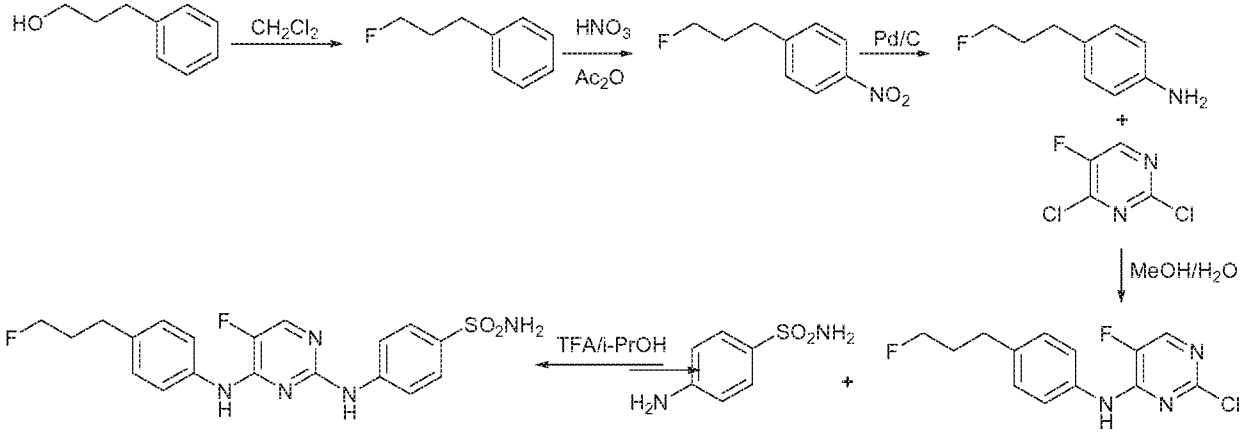
I-150: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 9.66 (br, 1H), 10.50 (br, 1H); LCMS: renhet: 85.98%; MS (m/e): 476.96 (MH^+).

I-151: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.67 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.03 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.45 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.69(d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 9.60 (br, 1H), 10.32 (br, 1H); LCMS: renhet: 98.01%; MS (m/e): 491.00 (MH^+).

Eksempel 33



VI-82: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

3-Fenyl-1-propanol (1 ml) og (dietylamino)svovel trifluorid (1.2 ml) ble løst i diklormetan (10 ml). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble passert gjennom en kort silikagelkolonne vasket med diklormetan. Den oppsamlede løsningen ble fordampet som ga 1-fluoro-3-fenylpropan som en lysgul olje.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.84-2.02 (m, 2H), 2.65 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.50 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 79.22.

1-Fluoro-3-fenylpropan ble løst i eddikksyreanhydrid (10 ml) og til løsningen ble det tilsatt eddiksyre (1 ml) og rykende salpetersyre (1 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omsatt ved romtemperatur ved 60°C i 1 time, og deretter fortynnet med etylacetat (100 ml). Den organiske løsningen ble vasket med vann (3 x 100 ml) og saltvann (100 ml), og fordampet som ga 1-fluoro-3-(4-nitrofenyl)propan.

1-Fluoro-3-(4-nitrofenyl)propan ble løst i metanol (50 ml) og til løsningen ble det tilsatt 10% Pd-C. Reaksjonsblandingen ble omsatt under hydrogenatmosfære (~ 40 psi) i 1 time. Katalysatoren ble filtrert fra over celite. Filtratet ble fordampet og ga 4-(3-fluoropropyl)analin.

4-(3-Fluoropropyl)anilin og 2,6-diklor-5-fluoropyrimidin (1.5 g) ble løst i metanol (5 ml) og vann (1 ml). Reaksjonsløsningen ble løst ved rt i 3 dager. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De organiske skiktene ble fordampet og renset med flashkolonnekromatografi (EtOAc/heksan = 1/4, 1/2) som ga 2-klor-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-4-pyrimidinamin.

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-4-pyrimidinamin (100 mg) og sulfanilamid (100 mg) ble suspendert i isopropanol (1 ml) og TFA (5 dråper). Løsningen ble varmet opp til 100°C over natten. Løsningen ble fordampet og renset med flashkolonnekromatografi (2.0 M NH_3/MeOH i diklormetan = 1-3%) og rekrystallisert fra etylacetat som ga N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.89-2.02 (m, 2H), 2.67 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 4.38 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.19 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.38 (br, 1H), 9.57 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.79; LCMS: renhet: 91.96%; MS (m/e): 420.74 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempelet ovenfor eller ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

VI-83: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.88-2.01 (m, 2H), 2.65 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.3 Hz, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.48 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.10; LCMS: renhet: 93.78%; MS (m/e): 420.78 (MH^+).

VI-84: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.88-1.98 (m, 2H), 2.65 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.27 (br, 1H), 9.37 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.68; LCMS: renhet: 97.85%; MS (m/e): 434.92 (MH^+).

VI-85: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.72 (p, J= 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 4.47 (br, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.57 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.84; LCMS: renhet: 97.76%; MS (m/e): 418.20 (MH^+).

VI-86: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.71 (p, J= 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.41 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 4.44 (t, J= 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.6 Hz, 2H), 9.29 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.16; LCMS: renhet: 89.77%; MS (m/e): 418.18 (MH^+).

VI-87: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 94.51%; MS (m/e): 432.66 (MH^+).

I-152: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.01 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.47 (br, 2H), 7.69 (dd, J= 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.88 (br, 1H), 8.02 (dd, J= 2.7, 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.72 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.67; LCMS: renhet: 91.37%; MS (m/e): 515.31 (MH^+).

I-140: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.46 (br, 2H), 7.61 (dd, J= 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 2.7, 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 9.43 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.04; LCMS: renhet: 91.74%; MS (m/e): 529.35 (MH^+).

I-141: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.54 (br, 2H), 7.58 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.26 (br, 1H), 10.12 (br, 1H); LCMS: renhet: 97.43%; MS (m/e): 525.37 (MH^+).

I-142: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 7.04 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.55 (br, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.39 (br, 1H), 10.26 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 172.86; LCMS: renhet: 99.33%; MS (m/e): 509.19 (MH^+).

I-153: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.09 (s, 3H), 2.68 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.07 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.44 (br, 1H); LCMS: renhet: 98.98%; MS (m/e): 511.34 (MH^+).

VI-88: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.44 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.57 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.41 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J= 5.1 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.11 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.57 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.84; LCMS: renhet: 90.99%; MS (m/e): 432.24 (MH^+).

VI-89: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.43 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.55 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.40 (q, J= 5.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.21 (br, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 9.29 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.14; LCMS: renhet: 92.80%; MS (m/e): 432.24 (MH^+).

VI-90: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 91.08%; MS (m/e): 446.51 (MH^+).

VI-91: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.64-1.69 (m, 4H), 2.62 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 4.38 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.54 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.18 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.37 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.85; LCMS: renhet: 89.65%; MS (m/e): 434.59 (MH^+).

VI-92: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (m, 4H), 2.59 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 4.37 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.68 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 9.30 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.13; LCMS: renhet: 91.90%; MS (m/e): 434.60 (MH^+).

VI-93: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.63-1.68 (m, 4H), 2.60 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 4.37 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J= 5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 9.75 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.39; LCMS: renhet: 84.96%; MS (m/e): 448.68 (MH^+).

I-154: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.66 (d, J= 4.2 Hz, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.10 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.26 (br, 3H), 7.57 (dd, J= 2.4, 12.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.59 (br, 1H), 10.44 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171.80; LCMS: renhet: 99.32%; MS (m/e): 461.58 (MH^+).

I-155: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.66 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.06 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.34 (br, 2H), 7.40 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.50 (br, 1H), 10.26 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171.83; LCMS: renhet: 99.44%; MS (m/e): 461.52 (MH^+).

I-156: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.65 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.06 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.51 (dd, J= 10.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.58 (br, 1H), 10.35 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 171.83; LCMS: renhet: 98.38%; MS (m/e): 475.67 (MH^+).

III-32: N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.17 (s, 2H), 6.47 (br, 1H), 7.17 (br, 2H), 7.23 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.60 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.32; LCMS: renhet: 96.25%; MS (m/e): 432.11 (MH^+).

III-33: N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.15 (s, 2H), 6.46 (br, 1H), 7.21 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15

(d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.68 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.24; LCMS: renhet: 95.09%; MS (m/e): 432.51 (MH^+).

III-34: N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.42 (br, 1H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.26 (br, 2H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.66; LCMS: renhet: 85.70%; MS (m/e): 446.65 (MH^+).

IX-41: N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.36 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 7.15 (br, 2H), 7.27 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.81 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.96; LCMS: renhet: 78.34%; MS (m/e): 448.42 (M-28).

IX-42: N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.35 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.24 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.60 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.56; LCMS: renhet: 84.49%; MS (m/e): 448.41 (M-28).

IX-43: N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.36 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.79 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.17 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.86 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.03; LCMS: renhet: 85.44%; MS (m/e): 462.21 (M-28).

III-44: N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.33 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.61 (dd, J= 2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, J= 2.4, 17.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J= 9.6, 17.1 Hz, 1H), 7.12 (br, 2H), 7.23 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d,

J= 3.6 Hz, 1H), 8.59 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 9.43 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.60; LCMS: renhet: 93.70%; MS (m/e): 443.22 (MH^+).

III-45: N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.61 (dd, J= 2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, J= 2.4, 17.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J= 10.2, 17.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.10 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.57 (t, 1H), 9.38 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.04; LCMS: renhet: 91.76%; MS (m/e): 443.57 (MH^+).

III-46: N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.32 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 5.61 (dd, J= 2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J= 2.4, 17.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J= 9.9, 17.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, J= 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.56 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.59; LCMS: renhet: 88.19%; MS (m/e): 457.48 (MH^+).

IX-15: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.16 (m, 6H), 4.08 (s, 2H) ; LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 438 (MH^+).

IX-16: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.05 (d, 1H, J= 3.3Hz),7.88 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J= 7.8Hz), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J =7.8 Hz), 7.07 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 4.08 (s, 2H), 2.39 (s, 3H) ; LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 452 (MH^+).

I-9: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (d, 1H, J= 4.62 Hz), 7.95 (bs, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.44 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 7.06 (d, 2H, J= 9 Hz), 5.14 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (bs, 4H), 2.27(s, 3H); LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 514 (MH^+).

I-251: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.87 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J= 9.3 Hz),7.42 (d , 1H, J= 8.7 Hz), 7.20 (t, 1H, J =9 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.41(s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 588 (MH^+).

I-10: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (t, 2H ,J= 3.6 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J= 3.3 Hz), 7.45 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 8.7 Hz), 5.19 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.22 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 531 (MH^+).

I-11: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (t, 2H, J= 3.6 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.24 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 447 (MH^+).

I-12: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.13 (t, 1H, J= 3.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.36 (m, 3H), 5.20 (s, 2H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 433 (MH^+).

IX-20: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1-metyl-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.89 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 467 (MH^+).

III-103: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), J= 5.7 Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.43 (bs, 2H), 2.28 (bs, 4H);LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 459 (MH^+).

III-104: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.08 (t,1H, J= 3.6 Hz), 7.92 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.57 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.25 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (s ,4H) ,2.07 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 473 (MH^+).

III-105: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylenoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.05 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.98(m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.06 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (bs, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.34 (bs, 4H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 489 (MH^+).

III-110: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.12 (d, 2H, J= 3 .6 Hz), 7.95 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.10 ((bs, 4H), 2.87 (bs, 4H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 507 (MH^+).

III-111: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.1 (d, 2H, J= 2.4 Hz), 8.08 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.22 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (bs, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.88 (bm, 4H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 521 (MH^+).

III-112: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyloksyfenyl)-5-fluoro- N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.06 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.99 (bs, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.08 (d, 1H, J= 9 Hz), 6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.90 (s, 4H); LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 537 (MH^+).

III-107: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.36 (d,2 H, J= 7.2 Hz), 7.24 (t, 2H, J= 8.7 Hz), 3.46 (s, 2H), 2.6 (s, 4H), 2.48 (s, 4H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 475 (MH+).

III-108: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSOd-6): δ 8.07 (t, 2H, J= 5.1 Hz), 7.89 (dd, 1H, J= 8.4 Hz, J= 1.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 3.46 (s, 2H), 2.6 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 4H); LCMS: renhet: 88%; MS (m/e): 489 (MH^+).

III-109: N2-(3-Aminosulfonyl-4-methyoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2, 4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.08 (d, 1H, J= 8.06 Hz), 7.87 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.21 (s, 4H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 505 (MH^+).

II-9: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (t., 2H, J= 4.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J= 6.6 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 4.83 (s, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS: renhet: 90%; MS (m/e): 446 (MH^+)

II-10: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSOd-6): δ 8.06 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 9.3 Hz), 7.33 (m, 2H), 6.85 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 4.83 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS: renhet: 90%; MS (m/e): 473 (MH^+).

IX-27: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.89 (t, 3H, J= 9.0 Hz), 7.25 (m, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 500 (MH^+).

IX-28: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): d 95.3 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J= 11.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 3Hz), 3.49 (s, 4H), 2.2 (s, 3H); LCMS: renhet: 86%; MS (m/e): 486 (MH^+)

II-5: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.92 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J= 2.7 and 8.4 Hz, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 6.01 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H); LCMS: renhet: 92%, MS (m/e): 501 (MH^+).

II-6: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]-3-trifluorometylfenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.81 (dd, J= 2.4 og 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 5H), 2.28-2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H); LCMS: renhet: 97%(m/e): 555 (MH^+).

II-7: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.07 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J= 2.7 and 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H); LCMS: renhet: 95 MS (m/e): 487 (MH^+).

II-3: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J= 2.7 and 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H); LCMS: renhet: 90%(m/e): 522 (MH^+).

II-4: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.05 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J= 2.4 and 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.41-4.30 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.68-1.46 (m, 2H); LCMS: renhet: 96%(m/e): 487 (MH^+).

II-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J= 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J= 2.7 og 9.0 Hz, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 5H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H) ; LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 522 (MH^+).

II-1: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.17 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, J= 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (S, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 2H); LCMS: renhet: 90%; (m/e): 487 (MH^+).

II-2: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.92 (dd, J= 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.28 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.20-7.15 (m, 4H), 6.63 (dd, J= 2.4 and 8.1 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 487 (MH^+).

VII-16: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.07 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.3, 1H), 7.90 (dd, J= 1.8 and 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.38

(m, 1H), 7.22 (bs, 2H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.95 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 429 (MH^+).

VII-17: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.81-9.69 (m, 2H), 8.14 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 2.4 and 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.52 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 487 (MH^+).

VII-18: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(dimetylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.72-9.63 (m, 2H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J= 2.4 and 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.39 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 501 (MH^+).

VII-3: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.56 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J= 2.1 og 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 5H), 7.07 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m), 5.35-5.22 (m), 4.46-4.37 (m), 3.47 (d, J= 13.2 Hz), 3.35 (d, J= 13.2 Hz), 2.79-2.68 (m), 2.67-2.56 (m), 2.51 (s), 2.27 (d, J= 11.1 Hz), 2.14-2.00 (m), 1.85-1.69 (m), 1.49-1.38 (m), 1.24-1.15 (m), 0.89-0.86 (m); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 485 (MH^+).

VII-4: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylpiperidin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J= 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m), 3.06-2.95 (m), 2.94-2.88 (m), 2.74-2.63 (m), 2.49 (s), 2.14-2.00 (m), 1.66-1.55 (m), 1.52-1.40 (m), 1.32-1.26 (m), 0.99-0.88 (m); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 395 (MH^+).

VII-5: Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.51-4.42 (m), 4.21-4.14 (m), 4.10-4.02

(m), 3.99-3.90 (m), 3.66-3.52 (m), 3.35-3.28 (m), 3.15-3.00 (m), 2.96-2.84 (m), 2.49 (s), 2.14-1.99 (m), 1.86-1.62 (m), 1.53-1.40 (m), 0.87 (d, J= 6.6 Hz); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-49: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(metylaminokarbonyloksymetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J= 1.8 og 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.19 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.57 (d, J= 4.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 461 (MH^+).

VII-19: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.98-9.84 (m, 2H), 8.16 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.81 (dd, J= 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.55 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.812 (t, J= 6.0 Hz, 2H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 487 (MH^+).

VI-50: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.70 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 442 (MH^+).

VI-51: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.21 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.78 Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), ; LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-52: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksymetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.11 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.177 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 5.10 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J= 5.7 Hz, 2H)2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 404 (MH^+).

VI-53: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin (0.514 g, 1.85 mmol), 3-(aminosulfonyl)-4-metylanilin (0.689 g, 3.70 mmol) og trifluoroeddiksyre (0.186 ml, 2.41 mmol) ble kombinert med iPrOH (6.0 ml) i en forseglet beholder og varmet opp til 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 1N HCl (80 ml). N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin **VI-53)** ble isolert som et hvitt faststoff ved sugfiltrering (0.703 g).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.08 (bs, 2H), 8.19 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J= 2.4 og 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.32 (bs, 2H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.79 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-54: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-vinylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.12 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J= 10.8 and 17.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 400 (MH^+).

VI-55: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.26 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 2.4 and 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.39 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J= 2.4 Hz, 1H), ; LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 449 (MH^+).

VII-20: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.17 (t, J= 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J= 1.2, 2.4, and 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J= 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 3.67 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 1.91 (t, J= 6.3 Hz, 2H), ; LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 472 (MH^+).

III-59: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.87 (dd, J= 2.1 og 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.13 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 476 (MH^+).

III-60: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.17 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.13 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J= 3.6 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 461 (MH^+).

III-61: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.29 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 2.4 and 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.41 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.13 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J= 4.5 Hz, 3H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 496 (MH^+).

III-56: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.71 (bs, 2H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, J= 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.15 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.51 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 490 (MH^+).

III-57: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.67 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 475 (MH^+).

III-58: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.87 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.20 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J= 2.7 and 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.42 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.15 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 510 (MH^+).

III-53: N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 2H), 8.19 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.22 (d, J= 8.4 Hz, 3H), 6.44 (bs, 2H), 4.10 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 461(MH^+).

III-54: N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.67 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.09 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 6.6 Hz, 2H); LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 447 (MH^+).

III-55: N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.24 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J= 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.43 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.10 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J= 6.6 Hz, 2H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 482 (MH^+).

III-56: 5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 0.3 and 3.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J= 2.1 and 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.77 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, J= 7.2 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 484 (MH^+).

VI-57: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.93 (dd, J= 2.1 og 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 4H), 6.69 (dd, J= 2.7 and 8.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 428 (MH^+).

VI-58: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.09-9.90 (m, 2H), 8.17 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.57 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 442 (MH^+).

VI-59: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.06 (s, 1H), 8.22 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, J= 2.4 and 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.63 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-60: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 2H), 8.19 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.23 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 4.88-4.86 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 446 (MH^+).

VI-61: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(but-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 2H), 8.19 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J= 1.8 and 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.74-4.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.83 (t, J= 2.1 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 442 (MH^+).

VIII-2: N4-(3-Klor-4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-dioksid-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 11.50 (bs, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, J= 1.2 and 9.0 Hz), 7.27 (t, 1H, J= 9.6 Hz), 5.20 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 472 (MH^+).

VI-26: N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 7.53 (dd, 1H, J= 2.4 and 6.3 Hz), 7.30 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 3.86 (s, 3H); LCMS: renhet:100%, MS (m/e): 484 (M^+), 486 (M+2).

VI-27: N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J= 1.8 and 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.47 (dd, 1H, J= 2.1 and 9.0 Hz), 7.29 (bs, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%, MS (m/e): 498 (M^+), 500 (M+2).

VI-28: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 98%, MS (m/e): 502 (M^+).

VII-82: (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.30 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 7.88 (m, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.46 (bd, 1H, J= 7.8 Hz), 7.19 (m, 4H), 6.30 (bs, 2H), 4.13 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 2.85 (bs, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.12 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 1.40 (d, 1H, J= 8.1 Hz); LCMS: renhet: 97%, MS (m/e): 433 (MH^+).

I-13: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J= 0.9 Hz), 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, 8.1 Hz), 7.34 (m, 4H), 7.07 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS: renhet: 100%, MS (m/e): 475 (M^+), 477 (M+2).

I-14: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.05 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J= 2.1 and 8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.29 (bs, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%, MS (m/e): 491 (M+2).

VI-29: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, J= 1.2 and 9.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 4.22 (s, 3H), 4.15 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%, MS (m/e): 453 (M+).

I-15: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.07 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 0.00 (s, 9H); LCMS: renhet: 89%, MS (m/e): 494 (MH^+).

VII-38: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oksazin-3-on-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.55 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.10 (bd, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.57 (bd, 1H, J= 8.1 Hz), 7.42 (bs, 2H), 7.25 (bd, 1H, J= 8.7 Hz), 7.02 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS: renhet: 88%, MS (m/e): 511 (MH^+).

VI-30: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.31 (bs, 2H), 8.06 (bd, 1H, J= 3.6 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.02 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LCMS: renhet: 100%, MS (m/e): 468 (M^+).

VII-83: (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)- N4-(3-aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-ene-2-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.20 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, = 2.1 Hz), 7.86 (d, 1H, J= 3.3 Hz), 7.78 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.65 (bs, 1H), 7.40 (bdd, 1H, J= 7.8 Hz), 7.16 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.28 (bs, 2H), 4.16 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.74 (s, 1H),

2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 1.39 (d, 1H, J= 8.1 Hz); LCMS: renhet: 100%, MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-31: N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100%, MS (m/e): 425 (MH+).

II-19: N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-metylpyrazol-3-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.67 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.97 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H, J= 2.4 and 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS: renhet: 91%, MS (m/e): 497 (MH^+).

II-20: N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-etylpyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97%, MS (m/e): 511 (M+).

II-21: N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1-metylpyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.21 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.96 (m, 6H), 7.38 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 7.27 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%, MS (m/e): 497 (M^+).

II-22: N2-(3-Aminokarbonyl-5-metylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)amidofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 91%, MS (m/e): 483 (MH^+).

I-24: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 564 (M^+).

VI-25: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97%, MS (m/e): 579 (MH^+).

VIII-3: N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-diokso-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96%, MS (m/e): 463 (M^+).

VI-33: N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.57 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.12 (bs, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.36 (m, 6H); LCMS: renhet: 98%, MS (m/e): 444 (MH^+).

VII-53: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.10 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.23 (bs, 1H), 7.13 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.10 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%, MS (m/e): 439 (MH^+).

VI-32: N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100 %, MS (m/e): 458 (MH+).

I-263: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.15 (br s, 1H), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.36 (m, 9H), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.6 Hz); LCMS (*m/z*): 571 (MH^+).

I-280: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 501 (MH^+).

I-281: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 487 (MH^+).

I-282: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.31 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz); LCMS (*m/z*): 515 (MH^+).

I-283: N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.99 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.26 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.78 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.65 (s, 3H), 2.37 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 586 (MH^+).

I-284: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.58 (m, 5H), 7.15 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.09 (s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 586 (MH^+).

I-265: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.40 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.44 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 520 (MH^+).

I-285: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.09 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 487 (MH^+).

III-70: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (m, 8H), 3.94 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 451 (MH^+).

III-74: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 465 (MH^+).

III-75: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.37 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 2.1), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.32 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.94 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz); LCMS (*m/z*): 479 (MH^+).

III-71: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.24 (m, 4H), 7.14 (br s, 2H), 3.96 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 451 (MH^+).

I-188: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.06 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.41 (dd, 1H, *J* = 4.8 and 7.6 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.15 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-189: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.08 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 7.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.15 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

I-190: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.35 (dd, 1H, *J* = 4.5 and 7.6 Hz), 7.26 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 495 (MH^+).

III-1: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.41(s, 2H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 1.8 and 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.99 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, *J* = 2.4 Hz); LCMS (*m/z*): 427 (MH^+).

I-182: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.53 (dd, 1H, *J* = 1.5 and 4.6 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 5.13 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-183: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.52 (dd, 1H, *J* = 1.5 and 4.7 Hz), 8.09 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.7 and 8.4 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, *J* = 4.8 and 7.6 Hz), 7.21 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.73 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

I-184: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.23 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.73 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.10 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz),; LCMS (*m/z*): 495 (MH^+).

III-2: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.16 (br s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.36 (q, 6H, *J* = 7.2 Hz), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 498 (MH^+).

VII-55: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.01 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (dd, 1H, *J* = 4.5 and 7.6 Hz), 7.31-7.11 (m, 6H), 6.65 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.51 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz), 3.39 (t, 2H, *J* = 4.2 Hz); LCMS (*m/z*): 508 (MH^+).

VII-56: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.91 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.35 (dd, 1H, *J* = 4.5 and 9.7 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.64 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.49 (s, 2H), 4.24 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz), 3.37 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz), 2.47 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 522 (MH^+).

I-185: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.42 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-186: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.40 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.18 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.37 (q, 6H, *J* = 6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz), LCMS (*m/z*): 566 (MH^+).

I-160 942988: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.83 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 7.0 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 5.73 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

I-191: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.10 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.41 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 7.8 Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.72 (bs s, 2H), 2.34 (m, 6H), 0.83 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz),; LCMS (*m/z*): 566 (MH^+).

III-66: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz),

7.24 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.95 (s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.83 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

III-67: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (m, 7H), 3.94 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.37 (q, 6H, *J* = 6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, *J* = 6.6 Hz); LCMS (*m/z*): 550 (MH^+).

I-161: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 495 (MH^+).

I-162: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 8.06 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.31 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.17 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-193: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 8.06 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.28 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-194: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.86 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.2 Hz),

7.68 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.97 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

III-72: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.23 (t, 4H, *J* = 9.3 Hz), 7.18 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.71 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.37 (q, 6H, *J* = 6.9 Hz), 0.84 (t, 6H, *J* = 6.5 Hz); LCMS (*m/z*): 550 (MH^+).

I-187: N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, *J* = 1.5 and 4.8 Hz), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.02 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 7.9 Hz), 5.12 (s, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.35 (q, 6H, *J* = 7.2 Hz), 0.84 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 566 (MH^+).

I-163: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.61 (t, 4H, *J* = 6.6 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

I-164: N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.56 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.06 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

I-165: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

LCMS (*m/z*): 566 (MH^+).

I-166: N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.82 (m, 1 H), 7.67 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.33(t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.38 (q, 6H, *J* = 6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 566 (MH^+).

I-195: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz); LCMS (*m/z*): 495 (MH^+).

III-81: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 5.14 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 440 (MH^+).

III-82: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.38 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H, *J* = 1.8 and 8.2 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 7.20 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 5.14 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

IX-33: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.72 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 517 (MH^+).

IX-34: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 7.37 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 489 (MH^+).

IX-35: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.73 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.46 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489 (MH^+).

IX-23: N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.25 (br s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 2.48 (br s, 8H), 2.02 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 514 (MH^+).

IX-24: N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.49 (br s, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 528 (MH^+).

IX-25: N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 3H, *J* = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (q, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.49 (br s, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.02 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 542 (MH^+).

IX-29: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.60 (s, 2H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 3.60 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 550 (MH^+).

IX-30: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.5 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 564 (MH^+).

IX-31: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz),7.23 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz); LCMS (*m/z*): 578 (MH^+).

III-83: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.41 (s, 2H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.5 Hz), 7.75 (d, 3H, *J* = 8.1 Hz), 7.32 (q, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.22 (d, 3H, *J* = 8.7 Hz), 7.13 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.94 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

IX-37: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, 3H, *J* = 8.7 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 3.89 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 521 (MH^+).

IX-38: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.88 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H), 2.50 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 535 (MH^+).

IX-39: N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.93 (m, 3H), 7.75 (d, 3H, *J* = 8.1 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (q, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.88 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz); LCMS (*m/z*): 549 (MH^+).

II-16: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.23 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 6.22 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

II-17: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.59 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.94 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.22 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz)); LCMS (*m/z*): 453 (MH^+).

II-18: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.05-7.88 (m, 6H), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.34 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.22 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

IX-36: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 3.74 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 489 (MH^+).

IX-32: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.91 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 550 (MH^+).

IX-40: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl|-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.63 (br s, 4H), 3.15 (br s, 4H); LCMS (*m/z*): 521 (MH^+).

IX-26: N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.49 (br s, 8H), 2.02 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 514 (MH^+).

I-167: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.84 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 6.92 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.19 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

I-168: N2-(3-Amino-4-metylsulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.52 (m,

3H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.19 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 495 (MH^+).

III-73: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin Hydroklorid Salt

N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin III-70, 50 mg) ble løst i metanol (10 ml), 4N HCl (i dioksan, 63.5 µL) ble tilsatt og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og konsentrert under redusert trykk. Til slutt ble det faste stoffet vasket med heksan og tørket godt ved høyvakeum som ga HCl-saltet i kvantitativt utbytte.

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.92 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.81 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.42-7.28 (m, 5H), 4.26 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 451 (MH^+).

Følgende tre forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som beskrevet ovenfor.

III-129: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin metansulfonsyresalt

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.79 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (br s, 3H), 7.76 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.36-7.26 (m, 6H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 451 (MH^+).

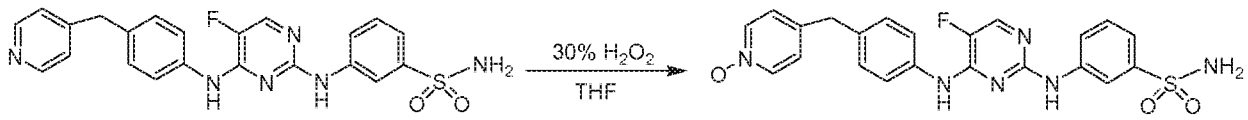
III-128: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin *p*-Toluensulfonsyresalt

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.77 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 3.6 Hz),8.06 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 7.8 Hz),7.34 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.25 (m, 3H), 7.08 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 4.22 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 451 (MH^+).

I-196: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-4-[(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin hydrokloridsalt

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.98 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 5.29 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

Eksempel 34

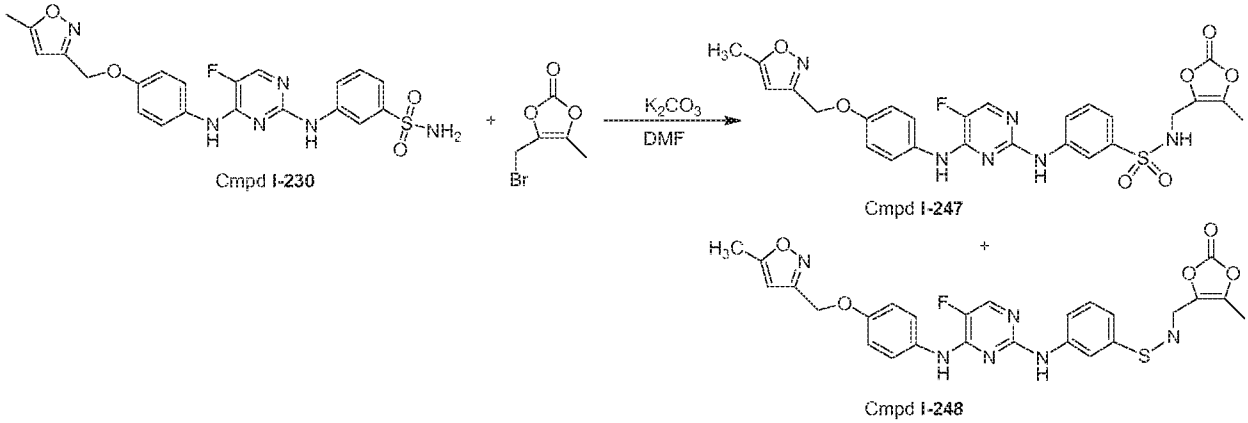


III-80: Fremstilling av N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

En blanding av N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin (50 mg) og metyltrioksorenium (VII) (5 mg) i THF (15 ml) ble behandlet med 30% vandig H_2O_2 (23 µL). Etter 24 timer røring ble 30% vandig H_2O_2 (23 µL) tilsatt og blandingen ble rørt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celit, og sengen vasket med metanol og konsentrert. Residuet ble renset med HPLC som ga 10 mg av ønsket produkt.

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.10 (m, 4H), 7.92 (m, 1H), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.32-7.18 (m, 8H), 3.91 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

Eksempel 35



En blanding av N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (**I-230**, 0.627 mg, 1.33 mmol), 4-brommetyl-5-metyl-1,3-dioksolen-2-one (0.283 mg, 1.33 mmol) og vannfri K_2CO_3 (0.202 g, 1.33 mmol) i DMF (5 ml) ble rørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann (50 ml), filtrert og det faste stoffet tørket godt. Blandingen ble renset med HPLC som ga ønsket **I-247** (14 mg) og **I-248** (14 mg) produkter.

I-247: N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.33 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 583 (MH^+).

I-248: N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.39 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 5H); LCMS (*m/z*): 695 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 35 ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

I-249: N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.36 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.20 (s, 18H); LCMS (*m/z*): 779 (MH^+).

I-250: N2-{3-[(*N*-5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.29 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.34 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 625 (MH^+).

I-257: N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz),7.70 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.46 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 584 (MH^+).

III-17: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.51 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.92-7.89 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.87-7.82 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.88-2.86 (bd, J= 6 Hz, 2H), 2.82-2.80 (bd, J= 5.7 Hz, 2H), LCMS: 445.01 (MH^+).

III-18 : N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.62 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, J= 3.9 Hz, 1H) 8.10 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, J= 6.9Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, J= 12.9 Hz, 1H), 7.61-7.58 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 2.93-2.77 (m, 4H), LCMS: 430.98 (MH^+).

III-19: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.06-8.05 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.95-7.91 (dd, J= 8.7 Hz, 1H), 7.63-7.59 (dd, J= 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.86-2.83 (t, 2H), 2.79-2.74 (t, 2H), LCMS: 441.49 (MH^+).

III-20 : N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), LCMS: 427.45 (MH^+).

III-21: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.49 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06-8.06 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.92-7.90 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.88 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.34 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.00-2.95 (t, 2H), 3.84-2.80 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), LCMS: 460.94 (MH^+).

III-22: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.05, (s, 1H), 8.00-7.97(d, J= 9 Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.38 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.00-2.95 (t, 2H), 2.84-2.79 (t, 2H), LCMS: 446.93 (MH^+).

VII-1 : N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.76-7.73 (d, J= 6.3 Hz, 1H), 7.67-7.63 (dd, J= 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.53-4.47 (t, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.55-3.51 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), LCMS: 492.20 (MH^+).

VII-2 : N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.37 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, J= 3.3Hz, 1H), 7.59-7.56 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.46-7.43 (dd, J= 8.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.39-4.33 (t, 1H), 3.94-3.89 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.38 (t, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), LCMS: 492.79 (MH^+).

VII-77: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.71 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00-8.98 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.94-8.93 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.45-8.42 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.25-8.24 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.21-8.21 (d, J= 2.1Hz, 1H), 7.91-7.87 dd, J= 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), LCMS: 425.68 (MH^+).

VII-78: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.78 (s, 1H), 9.74-9.74 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 9.00-8.97 (dd, J= 6.9Hz, 1H), 8.95-8.93 (dd, J=3.9Hz, 1H), 8.46-8.42 (dd, J= 8.4Hz, 1H), 8.28-8.27 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.303 (s, 1H), LCMS: 411.60 (MH+).

VII-79: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.94-8.94 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.45-8.43 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.26-8.25 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.19-8.16 (dd, J= 6 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.37-7.31 (t, 1H), LCMS: 429.40 (MH^+).

VII-69: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.69 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76-8.74 (dd, J= 4.2 Hz, 1H), 8.61-8.61 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.21-8.19 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.16-8.15 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.12-8.11 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.10-8.06 (dd, J= 9.0 Hz, 1H), 7.95-7.92 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.94-7.91 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17-7.14 (d, J= 8.4 Hz, 1H), LCMS: 425 (MH^+).

VII-70: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.95-8.94 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), LCMS: 411.11 (MH^+).

VII-57: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.41-8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.72-7.68 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.13-7.10 (d, J= 8.4 Hz, 1H), LCMS: 430.37 (MH^+).

VII-58: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.51 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.94-7.91 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.72-7.68 (dd, J= 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), LCMS: 416.39 (MH^+).

VII-71: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.62 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.05-8.01 (dd, J= 9.3 Hz, 1H), 7.95-7.91 (dd, J= 8.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17-7.14 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), LCMS: 439.41 (MH^+).

VII-72: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.16 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.04 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.85-7.82 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), LCMS: 425.57 (MH^+).

VII-65: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), LCMS: 425.79 (MH^+).

VII-66: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 3H), LCMS: 411.44 (MH^+).

VII-67: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.89-8.87 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.34-8.31 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.75 (t, 1H), 7.66-7.64 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.70-6.68 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), LCMS: 425.71 (MH^+).

VII-68: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.53-7.50 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.95-6.90 (t, 1H), LCMS: 411.58 (MH^+).

VII-80: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34-8.31 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.24-8.23 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87-7.85 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), LCMS: 439.16 (MH^+).

VII-81: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.84 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35-8.33 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.28-8.27 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), LCMS: 425.06 (MH^+).

VII-64: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.97 (dd, J= 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.89 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.65 (t, 1H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.19-7.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), LCMS: 425.87 (MH^+).

III-13: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.10-8.09 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.03-7.99 (dd, J= 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.37 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.23 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 4H), LCMS: 447.45 (MH^+).

III-11: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.07 (d, J= 2.1Hz, 1H), 7.96-7.92 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69-7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.20 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), LCMS: 424.01 (MH^+).

III-12: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.09-8.05 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.37-7.34 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.22 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), LCMS: 443.51 (MH+).

VI-103: N4-[4(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 8.00-7.69 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17-7.12 (t, 2H), 6.66-6.64 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16-2.11 (q, 2H), 0.90-0.85 (t, 3H), LCMS: 497.50 (MH^+).

VI-104: N4-[4-(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.62 (d. J= 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16-7.13 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.93 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.94-1.87 (q, 2H), 0.87-0.82 (t, 3H), LCMS: 497.44 (MH^+).

V11-39: 5-Amino-N2-(3-amionsulfonylfenyl)-N4-(2,2-dimetyl-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.55 (s,1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s,1 H), 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 1.3 and 8.8 Hz), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 1.39 (s, 6H). LCMS: ret. time: 3.51 min.; renhet: 99%; MS (m/e): 456 (MH^+).

VII-22: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoksypropyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J =9.1 Hz), 7.31-7.25 (app m, 4H), 4.42 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.32 (s, 3H), 3.23 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.04 (qt, 2H, J = 6.7 Hz). LCMS: ret. time: 4.59 min.; renhet: 99%; MS (m/e): 472 (MH^+).

VII-23: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoksyetyl)indazolin-5-yl|-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.33-7.25 (m, 4H), 4.54 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 5.3 Hz), s, 3H), 3.30 (s, 3H). LCMS: ret. time: 4.31 min.; renhet: 99%; MS (m/e): 458 (MH^+).

I-1: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.16 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.77 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LCMS: renhet 90 %; MS (m/e): 475 (MH^+).

I-2: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J= 2.1 and J= 5.6 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); LCMS: renhet 99 %; MS (m/e): 489 (MH^+).

V-4: Rasemisk N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

Renhet 90 %; MS (m/e): 565 (MH^+).

V-5: Rasemisk N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

renhet 90 %; MS (m/e): 565 (MH^+).

V-6: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.20 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.74 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.77 (s, 2H); renhet 92 %; MS (m/e): 470 (MH^+).

V-7: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.18 (d, 1H, J= 3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H,), 7.54 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 2H); renhet 90 %; MS (m/e): 470 (MH^+).

VII-11: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.28 (d, 1H, 3.3 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.77 (m,1H), 7.40 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); renhet 91 %; MS (m/e): 521 (MH^+).

VII-12: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

Renhet 90 %; MS (m/e): 521 (MH^+).

V-11: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.80 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); renhet 93 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

V-12: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.18 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.38 (m, 3H) 7.27 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.65 (s, 2H); renhet 93 %; MS (m/e): 486 (MH^+).

V-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.11 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.00 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); renhet 95 %; MS (m/e): 484 (MH^+).

V-13: N2-(3-Aminosulfonyl4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H, J=3.4 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); renhet 95 %; MS (m/e): 500 (MH^+).

VII-46: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

Renhet 90 %; MS (m/e): 514 (MH^+).

VII-47: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-cyanometyl-5-fluoro-N4-[3-okso-4-metyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.33 (bs, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.31 (s, 3H); renhet 99 %; MS (m/e): 500 (MH^+).

V-9: (R/S)-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.04 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.00 (m, 2H), 3.76 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, J = 6.6 Hz); renhet 90 %; MS (m/e): 595 (MH^+).

V-10: (R/S)-N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.15 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.65 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.06 (s, 2H), 3.79 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 3.64 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, J = 6.9 Hz); renhet 99 %; MS (m/e): 581 (MH^+).

V-2: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin
Renhet 90 %; MS (m/e): 536 (MH^+).

V-3: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin
Renhet 90 %; MS (m/e): 522 (MH^+).

VII-36: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin
(LCMS (*m/z*): 445 (MH^+).

VII-44: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin
LCMS (*m/z*): 461 (MH^+).

VII-45: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin
LCMS (*m/z*): 475 (MH^+).

I-268: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
^{1}H NMR (DMSO-d6): d 9.58 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.12 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J = 8.7Hz), 5.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 472.4 (MH+).

I-271: N2-(5-N,N-Dietylaminosulfonyl-2-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
LCMS: renhet: 91.7%; MS (m/e): 558.5 (MH+).

I-272: 5-Fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-N2-(5-piperidinsulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin
LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 558.5 (MH+).

VII-48: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96.5%; MS (m/e): 461.4 (MH+).

VII-49: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97.4%; MS (m/e): 461.4 (MH+).

VII-40: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97.1%; MS (m/e): 445.1 (MH+).

VII-41: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97.1%; MS (m/e): 445.1 (MH+).

VII-50: 5-Fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-N2-(3-piperidinosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 529.4 (MH+).

VII-54: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-aminokarbonylbenzofurane-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 84.5%; MS (m/e): 443.4 (MH+).

IX-5: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 92.6%; MS (m/e): 438.3 (MH+).

VII-59: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-N-tert-butoksykarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97.7%; MS (m/e): 473.4 (MH+).

IX-6: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 438.4 (MH+).

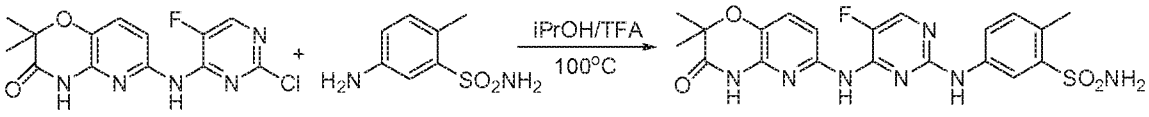
IX-7: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 452.4 (MH+).

IX-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 472.4 (MH+).

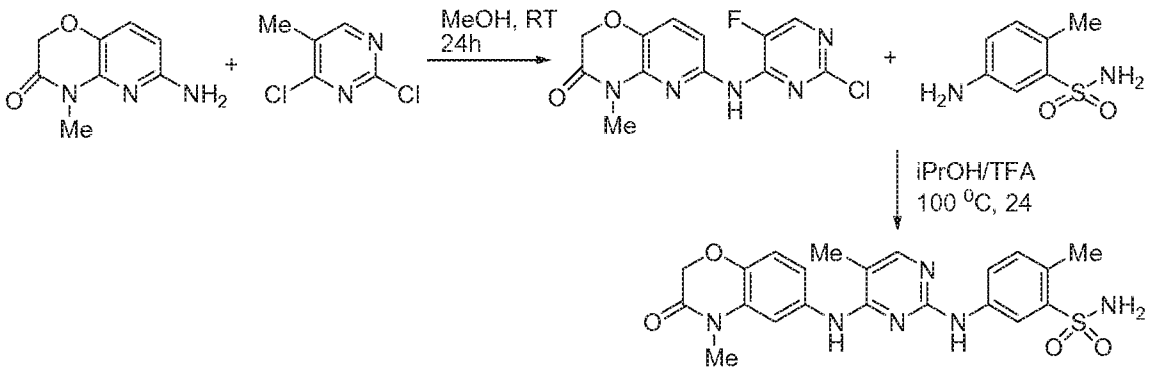
Eksempel 36



V-18: N-2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

En heterogen blanding av N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-2-klor-5-fluoro-4-pyrimidinamin (40 mg, 0.123 mmol), 4-metyl-aminobenzen-3-sulfonamid (25.5 mg, 0.148 mmol) og trifluoroeddiksyre (50 μL) i MeOH (2 ml) ble varmet opp i et forseglet reaksjonskar til 100°C i 24 timer. Den resulterende reaksjonsblandingen ble renset med silikagelkolonnekromatografi ved anvendelse av 1-3% 2N NH_3/MeOH i CH_2Cl_2 som ga ønsket 20.0 mg (34%) av N2-(3-aminosulfony-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin. ^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.07 (d, 1H, J= 2.1Hz), 7.88 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.38 (d, 1H, J= 10.2Hz), 7.24 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J= 8.1Hz), 2.49 (s, 3H), 1.43 (s, 6H): LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 475 (MH^+).

Eksempel 37



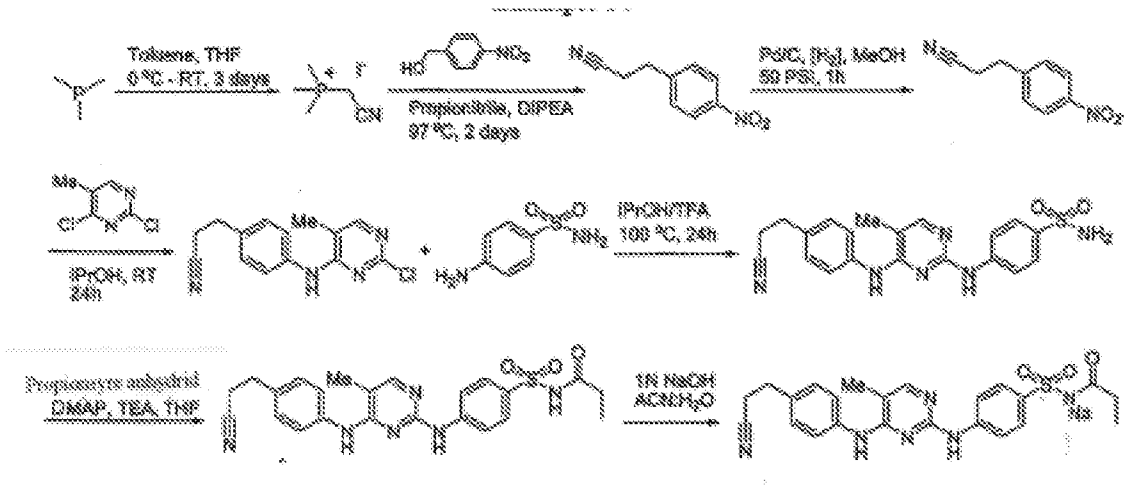
VII-30: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

En blanding av 250 mg 6-Amino-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin og 460 mg av 2,4-diklor-5-metylpyrimidin i 15 ml metanol ble omrørt over natten ved rt og løsemiddelvolumet ble redusert ved anvendelse av rotasjonsfordampning. Løsningen ble filtrert og filtratet fortynnet med vann og nøytralisert med natriumbikarbonat. Precipitatet ble samlet opp ved sugfiltrering, vasket med vann og tørket på trakten som ga 75 mg (20%) av det ønskede produktet 2-klor-5-metyl-N4-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-4-pyrimidinamin. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.98 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H J= 6 Hz), 4.54 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) renhet 97 %; MS (m/e) 291 (MH^+).

En heterogen blanding av 2-klor-5-metyl-N4-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-4-pyrimidinamin (25 mg) og 3-aminosulfonyl-4-metylanilin (40 mg) i iPrOH: TFA (4:1; v/v) ble varmet opp i et forseglet rør i 24 timer. Den resulterende reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, surgjort med 2N HCl og det faste stoffet som ble oppnådd ble filtrert. Det faste stoffet etter å ha blitt tatt opp i metanol:vann ble nøytralisert med vandig løsning av vandig bikarbonat og det resulterende faste stoffet ble isolert ved filtrering som ga N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); renhet 99 %; MS (m/e): 441 (MH^+).

Eksempel 38



III-27: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin and its prodrug

En løsning av trifenylfosfin i toluen (1mol L-1, 40 ml, 40 mmol) ved 0°C under nitrogen tilsatt til en blanding av toluen (20 ml) og tetrahydrofuran (20 ml). Iodoacetonitril (2.8 ml, 38.7 mmol) ble deretter tilsatt dråpevis under kraftig røring. Isbadet ble fjernet og blandingen ble rørt ved romtemperatur i ytterligere 40 timer. Blandingen ble filtrert og det faste stoffet vasket med toluen og rekrystallisert fra acetonitril som ga 8 g (cyanometyl)trimetylfosfoniumiodid som et hvitt faststoff. LCMS: 243.03 (M^+).

Propionitril (32 ml), diisopropyletylamin (2.5 g, 19.58 mmol) ble tilsatt til en blanding av 4-nitrobenzyl alkohol (1 g, 6.53 mmol) og (cyanometyl)trimetylfosfoniumiodid (4 g, 16.32 mmol). Blandingen ble varmet opp ved 97°C i 24 timer. Vann (1ml) ble tilsatt til blandingen og fulgt av konsentrert HCl (5 ml). Etylacetat (3 x 100 ml) ble anvendt for å ekstrahere produktet. Det organiske skiktet ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert som ga et mørkebrunt faststoff. Det urene produktet ble renset med flashkolonnekromatografi (etylacetat:heksan 1:1) som ga 740 mg 3-(4-nitrofenyl)propionitril som et lyst orange faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.20-8.17 (dd, J= 8.7 Hz, 2H), 7.59-7.56 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H).

3-(4-Nitrofenyl)propionitril (740 mg, 4.2 mmol) ble løst i metanol (100 ml), 10%Pd/C ble tilsatt og blandingen ble ristet under en hydrogenatmosfære (50 psi) ved romtemperatur i 30 minutter. Blandingen ble filtrert gjennom celite, og vasket med 20

ml metanol. Det kombinerte organiske løsemiddelet ble konsentrert under redusert trykk som ga urent materiale som ble renset ytterligere med flashkolonnekromatografi (etylacetat:heksan 1:1) som ga 520 mg 3-(4-Aminofenyl)propionitril som en lysegul olje.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 6.91-6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.49-6.46 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.66 (s, 4H).

3-(4-Aminofenyl)propionitril (152 mg, 1.0 mmol) ble løst i isopropylalkohol (2 ml) og 2,4-diklor-5-metylpyrimidin (300 mg, 1.8 mmol) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble rørt i 48 timer. Alt løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, mettet natriumbikarbonat ble tilsatt, vannskiktet ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetat ble tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk som ga urent produkt. Det urene produktet ble ytterligere renset med kolonnekromatografi (etylacetat:heksan, 1:1 til 3:1) som ga 70 mg av 2-Klor-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-4-pyrimidinamin som en fargeløs olje.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55-7.52 (d, J8.Hz, 2H), 7.271 - 7.244 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); LCMS: 275.28 (MH^+).

2-Klor-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-4-pyrimidinamin (70 mg, 0.25 mmol) ble løst i isopropylalkohol (2 ml). Trifluoroeddiksyre (2 dråper) og 4-aminosulfonylanilin (70 mg, 0.4 mmol) ble tilsatt til løsningen og blandingen ble varmet opp til 100°C i 48 timer. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske skiktet ble tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert som ga urent produkt. Det urene produktet ble lydbehandlet med diklormetan og aceton respektivt som ga 120 mg av N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin som et off-white faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81-7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.63-7.60 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.55 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.26-7.23 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 4H), 2.11 (s, 3H); LCMS: 409.01 (MH^+).

N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin (70 mg, 0.17 mmol) ble tilsatt til THF (2 ml), DMAP (10 mg, 0.5 ekvivalent), trietylamin (0.028 ml, 1.2 ekvivalentet) og propionsyreanhydrid (0.024 ml, 1.1ekvivalenter). Blandingen ble ristet over natten, og alt løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med diklormetan, det organiske skiktet vasket med vann, tørket

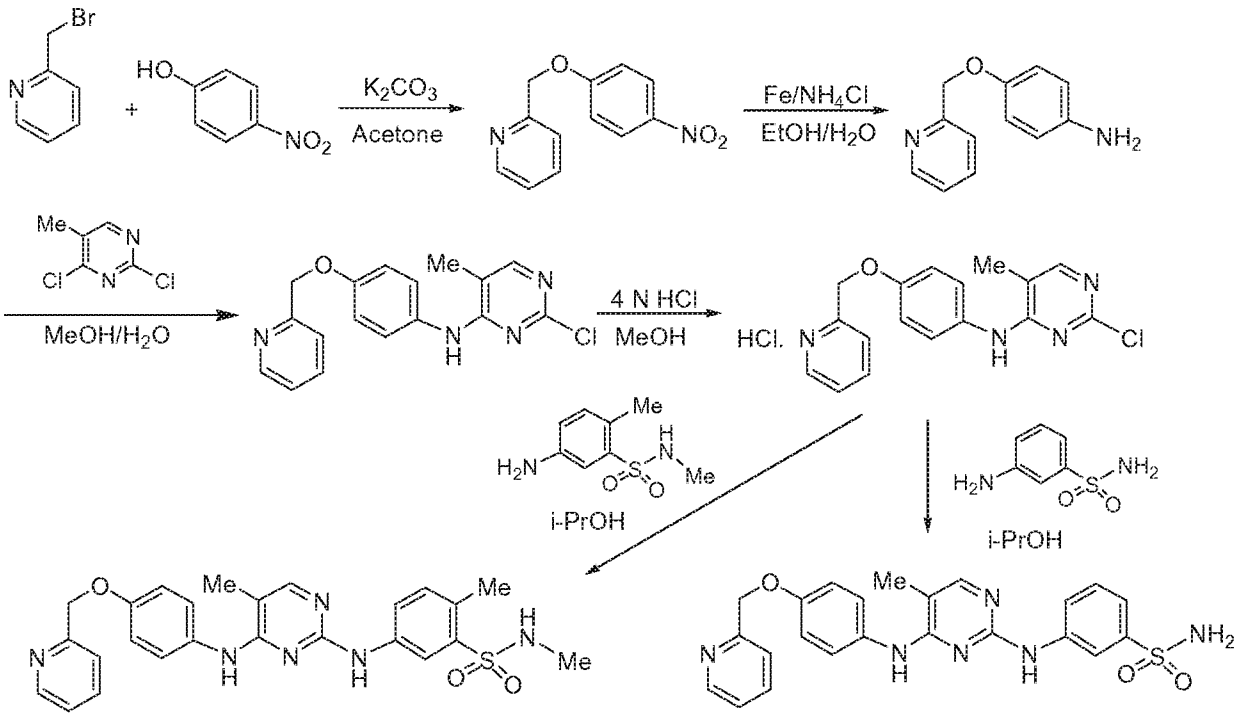
og konsentrert under redusert trykk som ga 20 mg av et prodrug N4-(4-Cyanoetylenfenyl)-5-metyl-N2-(4-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin, som et off-white faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.79 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84-7.81 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.65-7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.61-7.59 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.24 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 2.86-2.82 (m, 4H), 2.21-2.13 (q, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.90-0.85 (t, 2H); LCMS: 465.02 (MH^+).

N4-(4-Cyanoetylenfenyl)-5-metyl-N2-(4-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin (20 mg, 0.04 mmol) ble løst i acetonitril og vann og 1N NaOH ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble lyofilisert iløpet av 48 timer som ga natriumsaltet av prodrug III-27, som et lysgult faststoff.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.60-7.57 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.48 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.24-7.22 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.86 (q, 2H), 0.87-0.82 (t, 3H); LCMS: 465.02 (MH^+).

Eksempel 39



I-179: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

En tørr reaksjonskolbe ble tilsatt 4-nitrofenol (3.858 g, 27.75 mmol), vannfri K_2CO_3 (8.29 g, 60 mmol) og aceton (250 ml). Til denne heterogene blandingen ble det tilsatt 2-pyridylmetylbromid hydrobromid (7.0 g, 27.75 mmol) og blandingen ble refluksert i 24 timer. Fra den resulterende reaksjonsblandingen ble 200 ml aceton fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter fortynnet med isvann (1 liter), det faste stoffet som falt ut ble filtrert, vasket med vann og tørket godt som ga 2-[(4-nitrofenoksy)metyl]pyridin (6.05 g, 95% utbytte).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.61 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.19 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 5.28 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 231 (MH^+).

2-[(4-Nitrofenoksy)metyl]pyridin (2.30 g, 10 mmol) ble løst i etanol (160 ml) og vann (40 ml). NH_4Cl (5.30 g) ble tilsatt til blandingen ovenfor og den ble varmet til 70-80°C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt jernpulver (5.50 g) porsjonsvis under en kraftig røring og røring fortsatte i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celitepute varm og filtersengen ble deretter vasket med MeOH. Filtratet ble konsentrert, fortynnet med vann, ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 75 ml), tørket og konsentrert som ga 2-[(4-aminofenoksy)metyl]pyridin som et brunt faststoff (1.735 g) i 86% utbytte.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.18 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.12 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H); LCMS (*m/z*): 201 (MH^+).

En blanding av 2-[(4-aminofenoksy)metyl]pyridin (0.794 g, 3.97 mmol) og 2.4-diklor-5-metylpyridin (0.65 g, 3.97 mmol) i en blanding av metanol (49 ml) og vann (16 ml) ble rørt ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å fjerne MeOH (30 ml) og deretter fortynnet med isvann (200 ml). Den resulterende blandingen ble satt til side i 1 time, det faste stoffet som ble separert ble filtrert og vasket med vann og tørket som ga 2-klor-5-metyl-N-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (1.21 g, 93% utbytte).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.81 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.31 (dd, 1H, *J* = 4.8 og 7.5 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 327 (MH^+).

2-Klor-5-metyl-N-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin (1.21 g) ble løst i MeOH (65 ml), tilsatt 4N HCl (i dioksan, 2.12 ml) dråpevis, rørt ved romtemperatur i 1 time, løsemidlene ble fjernet under redusert trykk og til slutt ble blandingen tørket under høyvakeum som ga hydrokloridsaltet i kvantitativt utbytte, som ble anvendt i neste trinn som sådan.

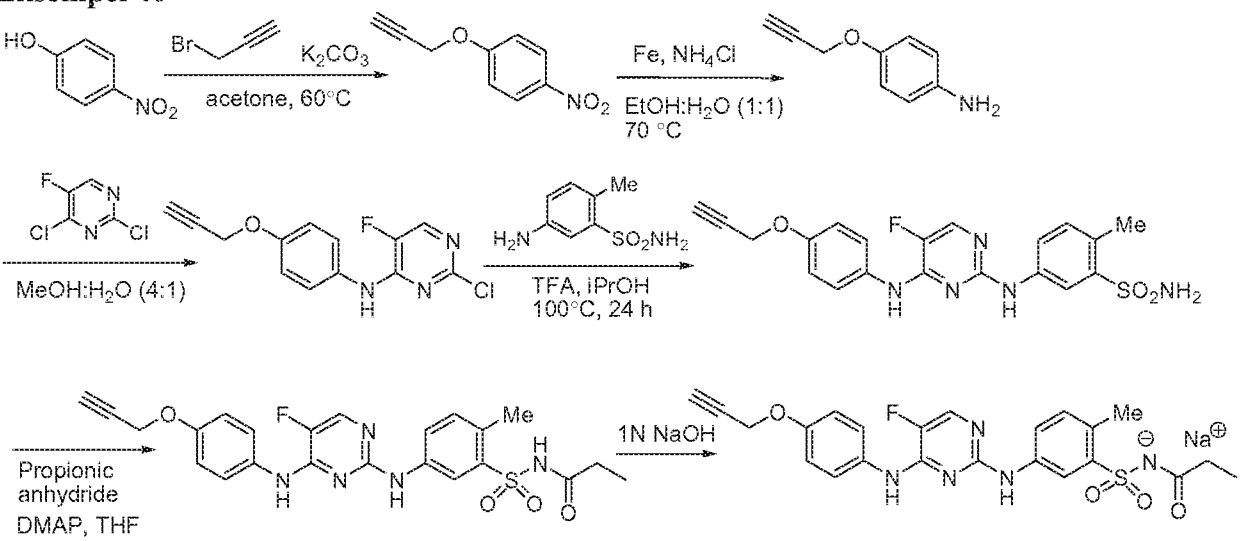
En blanding av 2-klor-5-metyl-N-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-4-pyrimidinamin hydroklorid (54 mg, 0.149 mmol) og 3-aminobenzensulfonamid (25.6 mg, 0.149 mmol) i i-PrOH (2 ml) ble omsatt i en forseglet reaksjonsbeholder ved 100°C i 24 timer. Produktet ble renset med kolonnekromatografi [silikagelkolonne, eluert med CH_2Cl_2: 2M NH_3 i MeOH (4-5%)] som ga N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (I-179; 55.4 mg) i 80% utbytte. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, *J* = 1.8 og 7.8 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 5.1 og 6.9 Hz), 7.22 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 463 (MH^+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte med I-179.

I-180: 5-Metyl-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 491 (MH^+).

I-181: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin:
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.53 (m, 5H), 7.33 (dd, 1H, *J* = 4.8 and 6.7 Hz), 7.09 (s, 2H), 7.02(d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 463 (MH^+).

Eksempel 40



VI-53: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin and its prodrug

4-Nitrofenol (1.00 g, 7.19 mmol), propargylbromid (80 vekt- % i toluen; 0.788 ml, 7.09 mmol) og K_2CO_3 (1.08 g, 7.84 mmol) ble rørt i aceton (16.0 ml) ved 60°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (200 ml). 4-(prop-2-ynyloksy)nitrobenzen ble isolert som et hvitt faststoff ved sugfiltrering (1.12 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.22 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.80 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J= 2.4 Hz, 1H).

4-(Prop-2-ynyloksy)nitrobenzen (0.910 g, 5.13 mmol), jern (1.42 g, 25.3 mmol) og NH_4Cl (0.719g, 12.8 mmol) ble rørt kraftig i EtOH/vann (1:1, 55 ml) ved 70°C i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert varm gjennom celit og konsentrert i vakeum. Residuet ble suspendert i 10% 2N ammoniakisk metanol i diklormetan, lydbehandlet og filtrert gjennom celit. Konsentrering av 4-(prop-2-ynyloksy)anilin som en brun olje som ble anvendt uten ytterligere rensing. Generelt ble isolerte prop-2-ynyloksyaniliner ustabile og ble derfor anvendt umiddelbart etter andre filtrering.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.82 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.61 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J= 2.4 Hz, 1H).

Uren 4-(prop-2-ynyloksy)anilin (0.750 g, 5.10 mmol) og 2,4-diklor-5-fluoropyrimidin (1.27 g, 0.760 mmol) ble rørt i MeOH/vann (4:1, 35 ml) ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (200 ml) og vasket med 1N HCl (50 ml)

og saltvann (50 ml). Det organiske skiktet ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og konsentrert i vakeum. Residuet ble renset med kolonnekromatografi (silikagel, heksan med trinn til EtOAc:heksan (1:10)) som ga 2-klor-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin som et lysebrunt faststoff (0.514 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.03 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.71 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 279 (MH^+).

2-Klor-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-4-pyrimidinamin (0.514 g, 1.85 mmol), 3-(aminosulfonyl)-4-metylanilin (0.689 g, 3.70 mmol) og trifluoroeddiksyre (0.186 ml, 2.41 mmol) ble kombinert med iPrOH (6.0 ml) i en forseglet beholder og varmet opp til 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 1N HCl (80 ml). N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin (VI-53) ble isolert som et hvitt faststoff med sugfiltrering (0.703 g).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.08 (bs, 2H), 8.19 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.32 (bs, 2H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.79 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 428 (MH^+).

N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin (0.200 g, 0.467 mmol), DMAP (40 mg, 0.33 mmol)) og trietylamin (0.118 ml, 0.847 mmol) ble rørt i THF (6.0 ml). Propionsyre anhydrid (0.180 ml, 1.40 mmol) ble tilsatt dråpevis til løsningen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Løsningen ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og vasket med vann (5 x 25 ml) og saltvann (10 ml). Det organiske skiktet ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og fordampet. Residuet ble suspendert i trietylacetat (25 mg), lydbehandlet og filtrert fra som ga et prodrug av VI-53, 5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin (VI-56; 0.20 g).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 0.3 and 3.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J= 2.1 and 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.77 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, J= 7.2 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 484 (MH^+).

5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin (0.125 g, 0.258 mmol) ble suspendert i acetonitril (1.5 ml) og vann (1.5 ml) og avkjølt på isbad. En løsning av 1N NaOH vandig (0.260 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble rørt til den ble klar, filtrert gjennom glasshull og lyofilisert som ga natriumsaltet av prodruget VI-56 (uavhengig betegnet som VI-62). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.17 (bs, 2H), 8.01 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.76 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, J= 7.2 Hz, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 484 (MH+).

Følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte som i eksempel 40, og ved fremgangsmåter beskrevet heri eller kjente for fagmannen.

VII-31: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.24 (bs, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H) 7.27 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); renhet 99 %; MS (m/e): 427 (MH^+).

VII-33: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.11 (s, 3H),2.16 (s, 3H); renhet 95 %; MS (m/e): 471 (MH^+).

VII-34: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6):): δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); renhet 90 %; MS (m/e): 457 (MH^+).

VII-32: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); renhet 96 %; MS (m/e): 427 (MH^+).

VII-35: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.38 (m, 7H), 3.52 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); renhet 90 %; MS (m/e): 456 (MH^+).

VI-63: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(2-propyl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.40-9.84 (m, 2H), 8.15 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, J= 1.8 and 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.95 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J= 1.8 Hz, 2H), 3.77 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J= 6.9 Hz, 6H), ; LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 456 (MH^+).

VI-64: N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.95 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.22 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 0.89 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 531 (MH^+).

VI-65: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylamino)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.13 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.85 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.48 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 427 (MH^+).

VI-66: N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.11 (m, 4H), 4.14 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.91 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, J= 7.5 Hz, 3H), ; LCMS: renhet: 97%.

VI-67: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[bis(prop-2-ynyl)amino]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.34 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.09 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J= 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 4.11 (d, J= 2.12 Hz, 4H), 3.17 (t, J= 2.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 465 (MH^+).

VI-68: 5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-metylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.75 (s, 2H), 8.13 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.84 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (d, J= 4.8 Hz, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 443 (MH^+).

VI-69: 5-Fluoro-N2-{[4-metyl-3-((1-metylpiperidin-4-yl)aminosulfonyl)]fenyl}-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.99 (m, 2H), 1.66-1.40 (m, 4H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 526 (MH^+).

VI-70: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(1-metylpiperazin-4-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.09 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J= 2.4 and 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.77 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.25 (s, 3H); LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 512 (MH^+).

VI-71: N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.72 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 5.91-5.85 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.65 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), ; LCMS: renhet: 87%; MS (m/e): 461 (MH^+).

VI-72: N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.15 (d, = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.65 (t, J= 6.6 Hz, 2H), ; LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 447 (MH^+).

VI-73: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.72 (bs, 2H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.82 (dd, J= 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.63 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 4.16 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 486 (MH^+).

VI-74: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.69 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J= 2.1 Hz, 2H), 4.16 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J= 2.1 Hz, 2H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 471 (MH^+).

IX-1: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.14 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.50 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 1.8 and 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.09 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J= 2.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 451 (MH^+).

IX-2: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.03 (bs, 2H), 8.18 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.51 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.44 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J= 2.4 Hz, 2H); LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 437 (MH^+).

VI-75: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.84 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 3H), 8.02 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 3.67 (dd, J= 2.4 and 5.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 478 (MH^+).

VI-76: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.86 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.21 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.87 (dd, J= 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J= 2.4 and 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 492 (MH^+).

VI-77: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl) fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.26 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 3H), 7.84 (d, J= 9.0, 2H), 7.73 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.68 (dd, J= 2.7 og 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J= 2.7 Hz, 1H); LCMS: renhet: 96 MS (m/e): 477(MH^+).

I-78: 5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.14 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.07 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 6.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J= 1.8 Hz, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 452 (MH^+).

IX-3: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.52 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.07 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.38 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 451 (MH^+).

IX-4: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.70-9.58 (m, 2H), 8.12 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 6H), 6.44 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.38 (m, 1H); LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 437 (MH^+).

VI-79: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.32 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.81 (dd, J= 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J= 2.4 and 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 492 (MH^+).

VI-80: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.21 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.15 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 3.71 (dd, J= 2.4 and 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 477 (MH^+).

VI-81: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.20 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.15 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.54 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 3.70 (dd, J= 2.4 and 5.4 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 2.4 Hz, 1H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 477 (MH^+).

III-84: N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.76 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.42 (m, 6H), 0.87 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz); LCMS (*m/z*): 539 (MH^+).

III-76: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 8.09 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 7.95 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.24 (d, 4H, *J* = 6.0 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.30 (d, 4H, *J* = 1.2 Hz); LCMS (*m/z*): 465 (MH^+).

III-77: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.23 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 3.31 (d, 4H, *J* = 1.2 Hz), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 479 (MH^+).

III-78: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 8.07 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.32 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 7.17 (t, 3H, *J* = 8.1 Hz), 3.30 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz); LCMS (*m/z*): 493 (MH^+).

I-169: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.16 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.23 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 485 (MH^+).

I-170: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.94 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz), 2.25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 509 (MH^+).

I-171: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 9.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.27 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 501 (MH^+).

I-172: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 449 (MH^+).

I-173: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.4 Hz), 7.83 (m, 2H), 7.51 (t, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz),; LCMS (*m/z*): 513 (MH^+).

I-174: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.07 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 515 (MH^+).

IX-54: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.96 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, *J* = 3.0 and 8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.17 (t, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz),; LCMS (*m/z*): 529 (MH^+).

II-11: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.18 (t, 2H, *J* = 3.3 Hz), 7.99 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.44 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz); LCMS (*m/z*): 453 (MH^+).

III-85: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin hydroklorid

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 3H, *J* = 8.1Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.40 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

III-86: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin dihydroklorid

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.85 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 3H, *J* = 8.1Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

II-12: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.08 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz), 7.86 m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.09 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 7.13; LCMS (*m/z*): 467 (MH^+).

II-13: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metylaminosulfonyl)-4-metylfenyl]-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, *J* = 1.8 and 8.2 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz),; LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

III-79: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.42 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (t, 4H, *J* = 9.3 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.19 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 3.92 (s, 4H); LCMS (*m/z*): 465 (MH^+).

I-175: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.71 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.19 (s, 2H), 5.33 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 501 (MH^+).

I-176: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.91 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH^+).

II-14: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, *J* = 12.3 Hz), 8.21 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.86 (d, 4H, *J* = 6.9 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.48 (s, 2H), 7.17 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 453 (MH^+).

III-87: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.51 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.83 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.2Hz); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

III-88: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.1 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.20 (s, 2H), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.90 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.2Hz), 2.53 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

III-91: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.39 (s, 2H), 8.08 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 7.89 (s, 1H),, 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.2 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 468 (MH^+).

III-89: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 1.8 and 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (s, 1H), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.00 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz),; LCMS (*m/z*): 482 (MH^+).

I-177: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.72 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.21 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.92 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.41 (dd, 1H, *J* = 5.1 and 6.7 Hz), 7.26 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.21 (s, 2H), 5.31 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 485 (MH^+).

III-92: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.13 (t, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.27 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

III-99: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (s, 2H), 5.39 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

III-95: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.86 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.2 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.74 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 455 (MH^+).

III-96: N2-4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.78 (t, 3H, *J* = 5.4 Hz), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.15 (s, 2H), 5.59 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

III-100: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.09 (s,1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (bs s, 1H), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 7.26 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz), 5.37 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

III-101: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.46 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.55 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 455 (MH^+).

III-102: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz),

7.77 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.34 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.38 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz),; LCMS (*m/z*): 469 (MH^+).

VII-60: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.11 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.97 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 479 (MH^+).

VII-61: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 7.18 (m, 4H), 3.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.10 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 493 (MH^+).

VII-62: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.99 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.7 Hz), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.10 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 507 (MH^+).

III-93: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.39 (s, 2H), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 7.33 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.12 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz), 2.24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 482 (MH^+).

III-97: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58(s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 7.33 (m, 4H), 5.64 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

III-98: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J* = 2.4 and 8.1 Hz), 7.76 (t, 3H, *J* = 8.7 Hz), 7.33 (q, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 469 (MH^+).

III-90: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.62 (t, 4H, *J* = 9.0 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.85 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.03 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

VII-63: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7. 68 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.12 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.97 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 479 (MH^+).

IV-5: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7. 93 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 427 (MH^+).

IV-6: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (t, 2H, *J* = 3.9 Hz), 8.04 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 2.1 and 8.4 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.57 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

IV-1: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 8.10 (d, 2H, *J* = 9.9 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7. 97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 7.31 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 427 (MH^+).

IV-2: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 2.52 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

IV-7: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz),; LCMS (*m/z*): 455 (MH^+).

IV-8: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.65 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.47 (m, 1H); LCMS (*m/z*): 427 (MH^+).

IV-3: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (m, 5H), 7.13 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 427 (MH^+).

IV-4: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.33 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 2.41 (d, 6H, *J* = 4.8 Hz); LCMS (*m/z*): 455 (MH^+).

II-15: N2-[3,5-bis(Aminosulfonyl)fenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.84 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.34 (m, 2H), 8.16 (t, 2H, *J* = 3.6 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.79 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.50 (s, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz); LCMS (*m/z*): 532 (MH^+).

III-94: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.10 (t, 2H, *J* = 3.9 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.11 (d, 3H, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 454 (MH^+).

I-192: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)-metylentiofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.19 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 4.26 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 483 (MH^+).

VI-94: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.81 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.11 (br, 2H), 7.30 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.3

Hz, 2H), 8.13 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H), 9.59 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.61; LCMS: renhet: 79.54%; MS (m/e): 406.05 (M-28).

VI-95: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 2.82 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.23 (br, 2H), 7.28 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.90 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.40 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.55; LCMS: renhet: 98.63%; MS (m/e): 420.06 (M-28).

III-41: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.65-0.72 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.26 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.22 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.54 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.16; LCMS: renhet: 98.07%; MS (m/e): 457.29 (MH+).

III-42: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.65-0.72 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.24 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.26 (br, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.94 (dt, J= 2.1, 6.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.52 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.79; LCMS: renhet: 96.52%; MS (m/e): 457.46 (MH+).

III-43: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.66-0.72 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 4.25 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, J= 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.54 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.18; LCMS: renhet: 99.45%; MS (m/e): 471.57 (MH+).

III-125: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.91 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.65 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.14 (br, 2H), 7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.87 (br, 2H), 9.55 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.11; LCMS: renhet: 100%; MS (m/e): 431.45 (M-42).

III-126: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.91 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.65 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.36 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (dd, J= 1.2, 3.6 Hz, 1H), 8.94 (br, 2H), 9.50 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.56; LCMS: renhet: 98.40%; MS (m/e): 431.15 (M-42).

III-127: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.90 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.66 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.24 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.47 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.7 Hz, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.02 (br, 2H), 9.65 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.58; LCMS: renhet: 96.79%; MS (m/e): 445.20 (M-42).

III-35: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.03 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.15 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 4.24 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.21 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 8.13 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.26 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.68; LCMS: renhet: 84.18%; MS (m/e): 445.55 (MH+).

III-36: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.03 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.14 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 4.22 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H),

7.95 (dt, J= 2.1, 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.23 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.05; LCMS: renhet: 90.32%; MS (m/e): 445.17 (MH+).

III-37: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.03 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.14 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.22 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, J= 2.1, 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.23 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.32 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.60; LCMS: renhet: 88.90%; MS (m/e): 459.62 (MH+).

III-113: N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.18 (s, 2H), 6.49 (br, 1H), 7.02 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.14 (br, 2H), 7.30 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.59 (br, 2H), 7.63 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.77 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.91; LCMS: renhet: 89.57%; MS (m/e): 432.18 (MH+).

III-114: N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.16 (s, 2H), 6.47 (br, 1H), 6.98 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.78 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.79; LCMS: renhet: 97.93%; MS (m/e): 432.14 (MH+).

III-115: N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.17 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 5.53 (br, 2H), 6.43 (t, 1H), 6.94 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.90 (dd, J= 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.31; LCMS: renhet: 86.53%; MS (m/e): 446.55 (MH+).

III-38: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.64-0.70 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.13 (br, 2H), 7.31 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.57 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.90; LCMS: renhet: 98.26%; MS (m/e): 457.49 (MH+).

III-39: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.64-0.71 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.27 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.55 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 9.67 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.98; LCMS: renhet: 93.15%; MS (m/e): 457.13 (MH+).

III-40: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.64-0.70 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 4.26 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.60 (br, 1H), 9.70 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.36; LCMS: renhet: 98.87%; MS (m/e): 471.61 (MH+).

III-122: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.67 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.98 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.50 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.40; LCMS: renhet: 98.96%; MS (m/e): 474.56 (MH+).

III-123: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.64 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 7.14 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.71 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.3 Hz, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.04; LCMS: renhet: 96.25%; MS (m/e): 474.55 (MH+).

III-124: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.64 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.98 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.66 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.67 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.42; LCMS: renhet: 90.25%; MS (m/e): 488.16 (MH+).

III-116: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.01 (p, J= 6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.90 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 6.31 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.12 (br, 2H), 7.28 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.7 Hz, 4H), 7.80 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.50; LCMS: renhet: 84.70%; MS (m/e): 460.19 (MH+).

III-117: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.97 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.02 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.32 (br, 1H), 6.96 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.93 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.70 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 200.97; LCMS: renhet: 94.77%; MS (m/e): 460.13 (MH+).

III-118: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.98 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.02 (p, J= 6.6 Hz, 2H), 4.19 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.86 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 6.26 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 7.8

Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.26 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (dd, J= 2.7, 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.34 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.30; LCMS: renhet: 98.09%; MS (m/e): 474.15 (MH+).

VII-13: N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.22 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.61 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.54; LCMS: renhet: 94.58%; MS (m/e): 507.37 (MH+).

VII-14: N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.22 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 3.49 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.36 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 201.96; LCMS: renhet: 82.10%; MS (m/e): 507.37 (MH+).

VII-15: N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.22 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.13 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.89 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 9.30 (br, 1H), 9.39 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6): δ - 202.55; LCMS: renhet: 97.17%; MS (m/e): 521.14 (MH+).

III-23: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.198 (s, 1H), 8.984 (s, 1H), 8.015 (bs, 2H), 7.722-7.695 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.259 (s, 1H), 7.179 (s, 2H), 7.126 (s, 1H), 7.098 (s, 1H), 6.965-6.938 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.865-2.792 (m, 4H), 2.438 (s, 3H), 2.171 (s, 3H), LCMS: 441.11 (MH+).

III-24: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.315 (s, 1H), 9.047 (s, 1H), 8.061-8.049 (d, J=3.6Hz, 2H), 7.985 (s, 1H), 7.805-7.778 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.259-7.106 (m, 6H), 2.866-2.816 (m, 4H), 2.173 (s, 3H), LCMS: 427.38 (MH+).

III-25: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.395 (s, 1H), 8.089 (s, 2H), 7.920-7.891 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.503-7.476 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.175-7.124 (t, 3H), 3.742 (s, 3H), 2.811-2.727 (m, 4H), LCMS: 457.07 (MH+).

III-26: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.512 (s, 1H), 9.400 (bs, 1H), 8.123-8.090 (t, 2H), 7.988-7.963 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.500-7.472 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.370-7.249 (m, 4H), 7.160-7.132 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.753 (s, 3H), 2.812-2.708 (m, 4H), LCMS: 443.08 (MH+).

IX-46: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.120 (s, 1H), 9.541 (s, 1H), 8.194-8.183 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.139 (s, 1H), 7.618-7.604 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.261-7.234 (m, 3H), 6.996-6.983 (d, J=3.9Hz, 1H), 3.773 (s, 3H), 2.527 (s, 3H), LCMS: 438.36 (MH+).

IX-47: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.158 (s, 1H), 9.642 (s, 1H), 8.228-8.218 (d, J=3Hz, 1H), 8.128 (s, 1H), 8.020-7.996 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.452-7.413 (m, 2H), 7.279 (s, 2H), 7.004-6.992 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.773 (s, 3H), LCMS: 424.32 (MH+).

IX-48: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.20 (bs, 1H), 9.332 (s, 1H), 8.075-8.057 (d, J=5.4Hz, 3H), 7.573-7.559 (d, J=4.2Hz, 3H), 7.304-7.244 (t, 1H), 6.789 (s, 1H), 3.740 (s, 3H), LCMS: 442.26 (MH+).

IX-49: N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.166 (s, 1H), 9.437 (s, 1H), 8.053 (s, 1H), 7.930-7.901 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.692-7.664 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.591 (s, 1H), 7.113 (s, 2H), 6.808 (s, 1H), 3.757 (s, 3H), LCMS: 423.97 (MH+).

III-28: N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.029 (s, 1H), 9.586 (s, 1H), 9.509 (s, 1H), 8.149-7.137 (m, 2H), 8.041-8.012 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.873 (s, 1H), 7.849-7.821 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.371-7.343 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.252-7.225 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.996-2.952 (t, 2H), 2.843-2.797 (t, 2H), 2.273-2.199 (q, 2H), 0.906-0.857 (t, 3H), LCMS: 517.38 (MH+).

III-29: N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.395 (s, 1H), 9.306 (s, 1H), 8.097-8.085 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.922-7.875 (m, 2H), 7.840 (s, 1H), 7.780-7.754 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.375-7.347 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.997-6.970 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.991-2.945 (t, 2H), 2.837-2.788 (t, 2H), 2.421 (s, 3H), 1.938-1.863 (q, 2H), 0.873-0.824 (t, 3H), LCMS: 514.83 (MH+).

VII-73: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.527 (s, 1H), 9.460 (s, 1H), 9.356 (s, 1H), 8.077 (s, 2H), 8.030-8.010 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.889 (s, 1H), 7.850 (s, 1H), 7.297-7.268 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.219 (s, 2H), 7.076-7.048 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.382 (s, 1H), 3.146 (s, 3H), 2.339 (s, 2H), 2.076 (s,1H), LCMS: 454.92 (MH+).

VII-74: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11.531 (s, 1H), 9.502 (s, 1H), 9.468 (s, 1H), 8.117-7.900 (m, 3H), 7.303-7.243 (m, 3H), 3.150 (s, 3H), 2.352 (s, 2H), 2.074 (s, 1H), LCMS: 440.94 (MH+).

III-30: N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.647 (s, 1H), 9.506 (s, 1H), 8.345-8.319 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.152-8.141 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.065 (s, 1H), 7.941 (s, 1H), 7.891-7.864 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.541-7.513 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.244 (s, 2H), 7.193-7.166 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.044-2.998 (t, 2H), 2.883-2.836 (t, 2H), LCMS: 495.62 (MH+).

III-31: N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.603 (s, 1H), 8.341-8.313 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.175-8.164 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.059 (s, 1H), 7.948 (s, 2H), 7.546-7.517 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.385-7.348 (m, 2H), 3.044-2.996 (t, 2H), 2.882-2.834 (t, 2H), LCMS: 481.55 (MH+).

III-47: N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)- 2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.374 (s, 1H), 9.258 (s, 1H), 8.115 (s, 1H), 8.056-8.044 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.909-7.881 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.699-7.670 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.269-7.128 (m, 6H), 6.740 (s, 1H), 2.799-2.748 (t, 2H), 2.370-2.319 (t, 2H), LCMS: 445.11 (MH+).

III-48: N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.486 (s, 1H), 9.301 (s, 1H), 8.094 (bs, 2H), 7.969-7.942 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.374-7.341 (m, 2H), 7.248 (bs, 3H), 7.164-7.137 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.743 (s, 1H), 2.800-2.750 (t, 2H), 2.370-2.321 (t, 2H), LCMS: 431.10 (MH+).

III-49: N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.594 (s, 1H), 9.372 (s, 1H), 8.125-8.112 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.818 (s, 1H), 7.788 (s, 1H), 7.627-7.591 (m, 4H), 7.283 (s, 1H), 7.191-7.163 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.735 (s, 1H), 2.821-2.773 (t, 2H), 2.391-2.342 (t, 2H), LCMS: 431.05 (MH+).

VII-21: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3,4-dihydro-(1H)-kinolin-2-one-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.981 (s, 1H), 9.306 (s, 1H), 8.042-8.017 (m, 2H), 7.898-7.869 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.565-7.515 (m, 2H), 7.148-7.120 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.817-6.789 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.863-2.814 (t, 2H), LCMS: 443.05 (MH+).

VII-75: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.393 (s, 2H), 8.270 (s, 1H), 8.081 (bs, 2H), 7.944-7.903 (m, 2H), 7.789-7.781 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.508-7.478 (d, J=9Hz, 1H), 7.124-7.065 (m, 3H), 3.146 (s, 6H), LCMS: 467.99 (MH+).

VII-76: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.518 (s, 1H), 9.446 (s, 1H), 8.266 (s, 1H), 8.118-8.017 (m, 3H), 7.953-7.921 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.516-7.485 (d, J=9.3Hz, 1H) 7.331 (s, 2H), 7.265 (s, 2H), 7.099-7.068 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.147 (s, 6H).

III-51: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.50 (s, 1H,), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.93 (bs, 2H), 7.75(d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 6.15(s, 1H), 3.98 (d, 2H, J= 7.8Hz), 3.66(s, 2H), 1.24(s, 3H): LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 511 (MH^+).

III-52: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J= 10.8Hz), 7.93 (d, 2H), 7.75(d, 2H, J= 7.8Hz), 7.29 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.98 (d, 2H, J= 6.9Hz), 3.66 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J= 6.3Hz): LCMS: renhet: 87%; MS (m/e): 525 (MH^+).

III-50: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N-4-[4(1-metylpyrazolyl-3-aminokarbonylmetylen)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.09 (s, 2H), 7.96 (d, 1H, J= 6.6Hz), 7.69 (d, 2H, J= 8.1Hz), 7.49 (s, 1H), 7.31(m, 4H), 6.39 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 2H): LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 497 (MH^+).

IV-12: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 8.40 (d, 1H, J= 7.8Hz), 8.15 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, J= 7.8Hz), 7.44 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) : LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 467 (MH^+).

IV-9: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H, J= 2.7Hz), 8.10 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.38 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 2.62 (s, 6H): LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 467 (MH^+).

IV-10: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J= 8.4Hz), 8.16 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.11 (d, 1H, J= 2.4Hz), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, J= 8.1Hz), 7.39 (d, 1H, 8.7Hz), 7.21 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.48 (s, 3H) : LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 481 (MH^+).

IV-11: N2-(3-Aminosulfonylhenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}HNMR (DMSO-d6): δ 9.73 (s, 1H), 9.53 (σ, 1H), 8.40 (d, 1H, J= 8.7Hz),8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) : LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 453 (MH^+).

VI-34: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J= 9 Hz), 7.80 (s, 2H), 7.30 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.03 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 488 (MH^+).

VI-35: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.47 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.94 (bd, 1H, J= 6.9 Hz), 7.69 (d, 2H, J= 9 Hz), 7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 1.28 (s, 9H); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 416 (MH^+)

VI-36: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.35 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, J= 3.3 Hz), 7.86 (bdd, 1H, J= 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.21 (bs, 2H), 7.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 430 (MH^+).

VI-37: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.28 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.75 (bd, 1H), 7.64 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.33 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 460 (MH^+).

VI-38: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.78 (s, 1H), 8.36 (bdd, 1H, J= 9 Hz), 8.21 (bd, 1H, J= 2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.89 (bd, 1H, J= 6.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 2H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-39: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.74 (s,1H), 9.51 (s, 1H), 8.38 (bd, 1H, J= 8.7 Hz), 8.17 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.09 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 477 (MH^+).

VI-40: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.74 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.38 (bd, 1H, J= 9 Hz), 8.17 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.04 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (s, 1H); LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 507 (MH^+).

VI-41: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 463 (MH^+).

VI-42: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.66 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.15 (bdd, 1H, J= 2.7 Hz), 8.00 (bdd, 1H, J= 1.5 and 9.0 Hz), 7.91 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.47 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.32 (d, 2H, J= 8.7 Hz); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 478 (M^+).

IX-21: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 460 (MH^+).

VI-43: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 8.09 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.00 (dd, 1H, J= 2.7 and 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.44 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 451 (MH^+).

VI-44: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 87%; MS (m/e): 497 (MH^+).

III-62: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 8.02 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.69 (bdd, 1H, J= 9.3 Hz), 7.47-7.31 (m, 9H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J= 9 Hz); LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 450 (M^+).

III-63: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.70 (bd, 1H, J= 8.7 Hz), 7.46-7.14 (m, 10 H), 5.19 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 465 (MH^+).

III-64: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.65 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.02 (dd, 1H, J= 2.7 and 9 Hz), 7.81 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.70 (dd, 1H, J= 2.7 and 9 Hz), 7.39 (m, 8H), 7.19 (d, 2H, J= 9 Hz), 5.20 (s, 2H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 485 (MH^+).

III-65: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.37 (s, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (bd, 1H, J= 8.7 Hz), 7.37 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 495 (MH^+).

VI-45: N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksy-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.25 (s, 2H), 8.25 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.57)dd, 1H, J= 1.8 and 8.7 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, J= 6.9 Hz); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 467 (MH^+).

RIX-22: N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.70 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.32 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, J= 6.6 Hz); LCMS: renhet: 95%; MS (m/e): 467 (MH^+).

I-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.71 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.95 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J= 2.1 and 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.40 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.36 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J= 9.3 Hz), 5.25 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, J= 6.9 Hz); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 457 (MH^+).

N4-(4-Aminosulfonylmetylenfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, J= 2.4 and 8.4 Hz), 7.82 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.29 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); LCMS: renhet: 99%; MS (m/e): 468 (MH^+).

VI-46: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.26 (bs, 2H), 8.24 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.70 (bd, 1H, J= 8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 9 Hz), 7.34 (bs, 2H), 7.25 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.04 (d, 2H, J= 9 Hz), 4.75 (q, 2H, J= 8.7 Hz); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 472 (MH^+).

VI-47: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.20 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 7.03 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 4.75 (q, 2H, J= 9 Hz); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 458 (MH^+).

VI-48: N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.23 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.87 (dd, 1H, J= 2.4 and 9 Hz), 7.62 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.54 (bs, 2H), 7.47 (d, 1H, J= 9 Hz), 7.05 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 4.75 (q, 2H, J= 6 Hz); LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 492 (M^+).

V-16: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanoetylen-benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.423 (s, 2H), 8.305 (s, 1H), 8.096-8.070 (m, 2H), 7.938-7.903 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.846-7.818 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.670-7.634 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.233-7.217 (m, 3H), 7.154-7.127 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.238-3.192 (t, 2H), 2.974-2.928 (t, 3H), 2.065 (s, 3H), LCMS: 482.90 (MH+).

IX-45: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(4R)-1-(2-cyanoacetyl)-pyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.324 (s, 1H), 8.540 (s, 1H), 7.904-7.891 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.670-7.650 (d, J=6Hz, 1H), 7.579-7.557 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.185 (s, 1H), 7.158 (s, 1H), 4.673 (bs, 1H), 3.705 (bs, 1H), 3.552-3.457 (m, 2H), 3.371-3.355 (m, 1H), 2.186 (bs, 1H), 2.032-1.979 (m, 1H), LCMS: 434.42 (MH+).

VI-113: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.75 (s, 1H), 9.52 (s,1H), 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, 2H, J= 7.2Hz), 7.94 (d, 1H, J= 8.1Hz), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.27 (s, 2H): LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 440 (MH^+).

VI-114: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.61 (s, 1H), 9.33 (s,1H), 8.23 (d, 2H, J= 2.1Hz), 8.11 (d, 2H, J= 1.8Hz), 8.02 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.31 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.24 (s, 2H), 7.21 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 2.55 (s, 6H): LCMS: renhet: 89%; MS (m/e): 468 (MH^+).

VI-115: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.86 (s, 1H), 9.64 (s,1H), 8.34 (d, 1H, J= 2.7Hz), 8.28 (d, 1H, J= 3.0Hz), 8.24 (d, 1H, J= 2.7Hz), 8.20 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.01 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J= 8.7Hz), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H): LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 508 (MH^+).

IX-17: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 94%; MS (m/e): 537 (MH^+).

IX-18: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 537 (MH^+).

VI-116: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 523 (MH^+).

IX-19: N4-(3-cyanometylen-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-N2-[3-(1-metyl-4-aminopiperadin)sulfonyl-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin

LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 549 (MH^+).

I-78: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.10 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.88 (s, 2H): LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 442 (MH^+).

I-79: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.50 (d, 2H, J= 8.7Hz), 7.17 (m, 3H), 3.88 (s, 2H): LCMS: renhet: 91%; MS (m/e): 456 (MH^+).

I-80: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.11 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=6.6Hz), 7.58 (s, 2H), 7.35 (d, 2H, J= 9.0Hz), 7.26 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.19 (s, 3H): LCMS: renhet: 92%; MS (m/e): 456 (MH^+).

I-81: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H): LCMS: renhet: 98%; MS (m/e): 470 (MH^+).

I-82: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H, J= 3.6Hz), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J= 5.4Hz), 7.85 (d, 1H, J= 8.7Hz)), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J= 8.1Hz), 7.26 (s, 1H), 3.97 (s, 2H) : LCMS: renhet: 97%; MS (m/e): 476 (MH^+).

I-83: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.13 (d, 1H, J= 3.3), 7.89 (d, 1H, J= 2.1) 7.85 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J= 9.0Hz), 7.21 (m, 2H), 3.97 (s, 2H),2.49 s, 3H): LCMS: renhet: 90%; MS (m/e): 490 (MH^+).

I-84: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.55 (s, 1H), .50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H) 7.98 (d, 1H, J= 7.2Hz), 7.81 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.53 (d, 1H, J= 9.3Hz),7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (s,1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H): LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 472 (MH^+).

I-85: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 9.55 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.08 (t, 3H, J= 2.4) 7.92 (d, 1H, J= 8.1Hz), 7.81 (d, 1H, J= 8.7Hz), 7.53 (d, 1H, J= 9.6Hz),7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.17 (d,1H, J= 7.8Hz), 3.96 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H): LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 486 (MH^+).

I-86: N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H, J= 3.6Hz)), 8.13 (s, 1H),7.92 (t, 3H, J= 8.1Hz), 7.40 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.17(s, 3H): LCMS: renhet: 96%; MS (m/e): 457 (MH^+).

I-87: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 8.12 (s, 2H), 7.94 (d, 2H, J= 8.7Hz), 7.86 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 7.31 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.28 (d, 3H, J= 8.4Hz), 3.60 (s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.49(s, 3H): LCMS: renhet: 93%; MS (m/e): 471 (MH^+).

Eksempel 41

Undersøkelse for Ramos B-cellelinje stimulert med IL-4

B-celler stimulert med cytokin interleukin-4 (IL-4) aktiverer JAK/Stat reaksjonsveien gjennom fosforylering av JAK-familiekinaser, JAK-1 og JAK-3, som i sin tur fosforylerer og aktiverer transkripsjonsfaktoren Stat-6. Et av genene oppregulert ved aktivert Stat-6 er lavaffinitets IgE-reseptoren, CD23. For å studere effekten av inhibtorer på JAK-familiekinaser blir humane Ramos B-celler stimulert med human IL-4.

Ramos B-cellelinjen ble oppnådd fra ATCC (ATCC katalognr. CRL-1596). Cellene dyrkes i RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, katnr. 10-040-CM) med

10 % fosterbovineserum (FBS), varmeinnaktivert (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, katnr. 12106-500M) i henhold til ATCC propageringsprotokoll. Cellene ble holdt ved en tetthet på 3.5 x 10^5. Dagen før eksperimentet ble Ramos B-celler fortynnet til 3.5 x 10^5 celler/ml for å forsikre at de var i en logarytmisk vekstfase.

Cellene ble spunnet ned og suspendert i RPMI med 5% serum. 5 x 10^4 celler ble anvendt per punkt i en 96-brønns vevdyrkningsplate. Celler ble preinkubert med forbindelse eller DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, kat.nr. D2650) vehikkelkontroll i 1 time i en 37°C inkubator. Celler ble deretter stimulert med IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, kat.nr. 200-04) for en sluttkonsentrasjon på 50 enheter/ml i 20-24 timer. Cellene ble deretter spunnet ned og farget med anti-CD23-PE(BD Pharmingen, San Diego, CA, kat.nr. 555711) og analysert med FACS. Deteksjonen ble utført med anvendelse av et BD LSR I-system strømningscytometer, levert fra Becton Dickinson Biosciences of San Jose, California. IC_{50} verdien beregnet basert på resultatene av denne undersøkelsen er tilveiebragt i TABELL XII.

Eksempel 42

Primær human T-celleproliferasjonsundersøkelse stimulert med IL-2

Primære humane T-celler avledet fra periferalt blod og forhåndsaktivert ved stimulering av T-cellereseptoren og CD28, proliferer *in vitro* som respons på cytokin Interleukin-2 (IL-2). Denne proliferative responsen er avhengig av aktivering av JAK-1 og JAK-3 tyrosinkinaser, som fosforylerer og aktiverer transkripsjonsfaktoren Stat-5.

Humane primære T-celler blir fremstilt som følger. Helt blod ble oppnådd fra en frisk frivillig, blandet 1:1 med PBS, tilsatt som lag på Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, katalognr. 7-1440-03) i 2:1 blod/PBS:ficollforhold og sentrifugert i 30 min ved 4°C ved 1 750 rpm. Lymfocyttene ved serumkolonfikolgrenseflaten ble utvunnet og vasket to ganger med 5 volum PBS. Cellene ble resuspendert Yssel's medium (Gemini Bio-products, Woodland, CA, katalognr. 400-103) inneholdende 40 U/ml rekombinant IL2 (R og D systemer, Minneapolis, MN, katalognr. 02-IL (20 µg)) og sådd i en kolbe forhåndsbehandlet med 1 µg/ml anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, katalognr. 555336) og 5 µg/ml anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea California, katalognr. IM1376). De primære T-cellene ble stimulert i 3-4 dager, og deretter overført til en ny kolbe og holdt i RPMI med 10% FBS og 40 U/ml IL-2.

Primære T-celler ble vasket to ganger med pellets for å fjerne IL-2 og resuspendert i Yssel's medium ved 2 x 10^6 celler/ml. 50 µL av cellesuspensjonen som inneholder 80 U/ml IL-2 ble tilsatt til hver brønn i en flatbundet 96 brønns sort plate. For ikke-stimulert kontroll ble IL-2 utelatt fra siste kolonne på platen. Forbindelsene ble seriefortynnet i dimetylsulfoksid (DMSO, 99.7% renhet, celledyrkingstestet, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, katalognr. D2650) fra 5 mM i 3-ganger fortynninger, og deretter fortynnet 1:250 i Yssel's medium. 50 µL av 2X forbindelse ble tilsatt per brønn i duplikat og cellene ble proliferert i 72 timer ved 37°C.

Proliferasjon ble målt ved anvendelse av CellTiter-Glo® Luminescent celle Viability Assay (Promega), som bestemmer antallet levedyktige celler i kultur basert på kvantifisering av ATP tilstede, som en indikator på metabolitisk aktive celler. Substratet ble tinet og fikk komme til romtemperatur. Etter sammenblanding av Cell Titer-Glo reagenset og fortynning sammen ble 100 µL tilsatt til hver brønn. Platene ble blandet på en orbitalrister i 2 minutter for å indusere lysering og blandingen ble inkubert ved romtemperatur i ytterligere 10 minutter for å muliggjøre at signalet ble likevektsinnstilg. Deteksjon ble utført ved anvendelse av Wallac Victor2 1420 multilabelteller levert fra Perkin Elmer, Shelton, CT. IC_{50} beregnet basert på resutlatene av denne undersøkelsen er tilveiebragt i TABELL XII.

Eksempel 43

A549 epitellinje stimulert med IFNγ

A549 lungeepitelceller oppregulerer ICAM-1 (CD54) overflateekspresjon som respons på et antall forskjellige stimuli. Derfor, ved anvendelse av ICAM-1-ekspresjon som avlesning, kan forbindelseeffekter på forskjellige signaliseringsreaksjonsveier bestemmes i samme celletype. IFNγ, oppregulerer ICAM-1 gjennom aktivering av JAK/Stat reaksjonsveien. I dette eksemplet ble oppreguleringen av ICAM-1 med IFNγ bestemt.

A549 lungeepitel karcinomcellelinjen stammet fra "The American Type Culture Collection". Rutinemessig dyrkning ble gjort med F12K-media (Mediatech Inc., Lenexa, KS, kat.nr. 10-025-CV) med 10% fosterbovineserum, 100 I.U. penicillin og 100 ng/ml streptomycin (fullstendig F12k media). Cellene ble inkubert i en fuktighetsinnstilt atmosfære ved 5% CO_2 ved 37°C. Før anvendelse i undersøkelsen ble A549-celler vasket med PBS og trypsinisert (Mediatech Inc., kat.nr. 25-052-CI) for å

løfte cellene. Trypsincellesuspensjonen ble nøytralisert med fullstendig F12K-media og sentrifugert for å pelletisere cellene. Cellepellets ble resuspendert i fullstendig F12K-media ved en konsentrasjon på $2.0x10^5$/ml. Celler ble sådd ved 20,000 per brønn, 100 µL totalvolum i en flatbundet vevdyrkningsplate og fikk feste seg over natten.

På dag to ble A549-celler preinkubert med 2,4-substituert pyrimidindiamin testforbindelse eller DMSO (kontroll) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, katalognr. D2650) i 1 time. Cellene ble deretter stimulert med IFNγ (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, kat.nr. 300-02) og ble inkubert i 24 timer. Det endelige testforbindelsedoseringsområdet var 30 µM til 14 nM i 200 µL F12K-media som inneholder 5% FBS, 0.3% DMSO.

På dag 3 ble cellemedia fjernet og cellene ble vasket med 200 µL PBS (fosfatbuffret saltvann). Hver brønn ble trypsinisert for å dissosiere cellene, deretter nøytralisert ved tilsetting av 200 µL fullstendig F12K-media. Cellene ble pelletisert og farget med et APC-konjugert muse anti-human ICAM-1 (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, katalognr. 559771) antistoff i 20 minutter ved 4°C. Cellene ble vasket med iskald FACS-buffer (PBS + 2% FBS) og overflate ICAM-1-ekspresjon ble analysert ved strømningscytometri. Deteksjon ble utført ved anvendelse av et BD LSR I System Flow Cytometer, levert fra BD Biosciences fra San Jose, California. Hendelsene ble fort styrt for levende spredning og den geometriske middelverdien ble beregnet (Becton-Dickinson CellQuest software versjon 3.3, Franklin Lakes, NJ). Geometriske middelverdier ble plottet mot forbindelseskonsentrasjon for å generere en doseresponskurve. IC_{50} beregnet basert på resultatene av undersøkelsen er tilveiebragt i TABELL XII.

Eksempel 44

U937 IFNγ ICAM1 FACS undersøkelse

U937 humane monocytiske celler oppregulerer ICAM-1 (CD54) overflateekspresjon som respons på et antall forskjellige stimuli. Derfor, ved anvendelse av ICAM-1 ekspresjon som avlesning, kan forbindelseeffekter på forskjellige signaliseringsreaksjonsveier bestemmes i samme celletype. IFNγ oppregulerer ICAM-1 gjennom aktivering av JAK/Stat reaksjonsveien. I dette eksemplet ble oppregulering av ICAM-1 med IFNγ bestemt.

U937-human monocytcellelinje ble oppnådd fra ATCC av Rockville Maryland, katalognr. CRL-1593.2, og dyrket i RPM1-1640 medium som inneholder 10% (v/v) FCS. U937-celler ble dyrket i 10% RPMI. Cellene ble deretter tilsatt plater ved en konsentrasjon på 100 000 celler per 160 µL i 96 brønns flatbundede plater. Testforbindelsene ble deretter fortynnet som følger: 10 mM testforbindelse ble fortynnet 1:5 i DMSO (3µL 10 mM testforbindelse i 12 µL DMSO), fulgt av en 1:3 seriefortynning av testforbindelse i DMSO (6 µL testforbindelse seriefortynnet i 12 µL DMSO for å gi 3-ganger fortynninger). Deretter ble 4 µL testforbindelse overført til 76 µL 10% RPMI som resulterer i en 10X-løsning (100 µM testforbindelse, 5% DMSO). For kontrollbrønner ble 4 µL DMSO fortynnet i 76 µL 10% RPMI.

Undersøkelsen ble utført i duplikat med 8 punkter (8 3-gangers fortynningskonsentrasjoner fra 10 µl) og med 4 brønner DMSO alene (kontrollbrønner) under stimulerte betingelser og 4 brønner DMSO alene under ikke-stimulerte betingelser.

Den fortynnede forbindelsesplaten ble blandet 2X ved anvendelse av en multimek (Beckman Coulter of Brea, California) og deretter ble 20 µL av de fortynnede forbindelsene overført til 96 brønnsplaten som inneholder 160 µL celler, som deretter ble blandet igjen to ganger ved lav hastighet. Cellene og forbindelsene ble deretter preinkubert i 30 minutter ved 37°C med 5% CO_2.

10X stimuleringsblandingen ble fremstilt ved å preparere en 100 ng/ml løsning av human IFNγ i 10% RPMI. Cellene og forbindelsen ble deretter stimulert med 20 µL IFNγ stimuleringsblanding for å gi en sluttkonsentrasjon på 10 ng/ml IFNγ, 10 µM testforbindelse og 0.5% DMSO. Cellene ble holdt under stimuleringsbetingelsene i 18-24 timer ved 37°C med 5% CO_2.

Cellene ble overført til en 96 brønns rundbundet plate for farging og deretter holdt på is iløpet av fargingsprosedyren. Cellene ble spunnet ned med 1 000 rpm i 5 minutter ved 4°C, og deretter ble supernatanten fjernet. Etterfølgende fjerning av supernatanten ble 1 µL APC konjugert museanti-human ICAM-1 antistoff tilsatt per 100 µL FACS-buffer. Cellene ble deretter inkubert på is i mørke i 30 minutter. Etterfølgende inkubering ble 150 µL FACS-buffer tilsatt og cellene ble sentrifugert ved 1 000 rpm i 5 minutter ved 4°C, og deretter ble supernatanten fjernet. Etter fjerning av supernatanten ble 200 µL FACS-buffer tilsatt og cellene ble resuspendert. Etter suspendering ble cellene

sentrifugert ved 1 000 rpm i 5 min ved 4°C. Supernatanten ble deretter fjernet før resuspendering av cellene i 150 µL FACS-buffer.

Deteksjon ble utført ved anvendelse av et BD LSR I System Flow Cytometer, levert fra BD Biosciences of San Jose, California. Levende celler ble fort styrt i forhold til levende spredning og den geometriske middelverdien til ICAM-APC ble målt (Becton-Dickinson CellQuest software versjon 3.3, Franklin Lakes, NJ). Både % levende celler og ICAM-1 ekspresjon ble analysert. Undersøkelsene for testforbindelsene ble utført i parallell med en kontrollforbindelse med ukjent aktivitet. EC_{50} for kontrollforbindelsen var typisk 40-100 nM. IC_{50} beregnet basert på resultatene av denne undersøkelsen er tilveiebragt i TABELL XII.

TABELL XII

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-1	0.36551	9.89222	18.4509	35.3335
I-2	0.53194			
I-3	0.10738	0.98708	9999	
I-4	0.04905	0.17843	4.85721	
I-5	1.64619		29.901	
I-6	0.52212		20.9805	9999
I-7	0.12002	0.50172		
I-8	0.0587	0.1743	9999	0.41
I-9	0.23306	0.48494	15.6334	0.78723
I-10	0.02551	0.09568	6.54622	0.26124
I-11	0.02333	0.03929	17.6237	0.3294
I-12	0.03694	0.05968	3.19514	0.22195
I-13	0.00627	0.00505	1.34069	0.0435
I-14	0.01296	0.01149	0.61167	0.04176
I-15	0.30896	1.18318		4.96519
I-16	0.12424	0.4356	7777	
I-17	0.0487	0.04318	2.34513	0.36534
I-18	0.28251	1.48925	8888	2505.23
I-19	0.50856	1.04177	24.8675	10.0825
I-20	0.03672	0.06619	6.53867	0.33882
I-21	0.09302	0.25767	22.7159	0.8223
I-22	0.23636	0.94439	14.3679	4.43304
I-23	0.03013	0.08823	9999	0.45476
I-24	0.05422	0.29639	9999	1.04466
I-25	0.05582	1.6129	25.3098	8888
I-26	0.03781	0.40073	4.23449	0.42446
I-27	0.06186	0.91443	3.48033	0.53438
I-28	0.06454	0.5598	7777	1.89233
I-29	0.1196	0.50183		
I-30	5.43333	3.57085		

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-31	4.62505			
I-32	0.16136	2.78095	5.49713	1.96749
I-33	0.0965	0.1705	8888	0.89708
I-34	0.06229	0.80566	7777	1.05493
I-35	0.04696	1.1331	8.58425	1.82151
I-36	8.80466	9999		
I-37	0.49851	3.68499		5.73717
I-38	6.44228			
I-39	0.84081			9.32297
I-40	0.30838		31.0382	3345.23
I-41	0.03738		10.15	
I-42	0.02408		8888	
I-43	0.01826	0.18317	36.6502	0.77073
I-44	0.05316	0.34166	9999	5.06833
I-45	0.1036	0.83377	17.0422	3.63512
I-46	0.11322	0.40872	9999	0.75129
I-47	0.12011	0.55068		0.75908
I-48	1.40357			
I-49	2.31794	5.55983		
I-50	0.37337			25.1264
I-51	0.26268	2.11715		32.1941
I-52	0.15228	5.30087	9999	68.6571
I-53	0.23595			12.2055
I-54	0.27682			7.15982
I-55	9999			
I-56	0.10355	0.2618	4.97271	0.42424
I-57	0.02161	0.05314	9999	0.13971
I-58	0.00505	0.01925	0.73026	0.06599
I-59	0.00655	0.02487	0.94741	0.05766
I-60	0.10288	2.17439	7.89243	0.84765
I-61	0.04586	0.12299	8888	0.42748
I-62	0.10056	0.37599	3.52859	0.73487
I-63	0.16924	1.31421	34.3138	0.69103

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-64	0.11281	1.87772	5.16607	1.15237
I-65	0.09651	0.04731	8888	0.31629
I-66	0.10306	0.28704	9999	0.68933
I-67	0.03322	0.15663	4.61611	0.23869
I-68	0.18704	0.48243	4.96049	0.91274
I-69	0.11784	1.02837	5.64408	5000.08
I-70	0.06138	0.57305	3.43038	0.384
I-71	0.06178	0.13591	3.26769	0.32803
I-72	0.05239	0.30295	3.30881	0.57377
I-73	0.11976	0.7281	5.55843	1.06264
I-74	0.24475	1.49815	10.7945	1.75731
I-75	0.19865	3.3	7777	3.1
I-76	0.10102	0.19585	5.13601	1.12224
I-77	0.14716	1.61795		
I-78	0.6349	1.2051		
I-79	0.4606	1.0611		
I-80	0.3649	0.4697		
I-81	0.3597	0.9566		
I-82	0.2439	1.3819		
I-83	0.158	1.7561	14.9	
I-84	1.4005			
I-85	0.7913			
I-86	0.9162			
I-87	1.0381			
I-88	1.07518			
I-89	5.49992		9999	
I-90	0.40109	2.19063		6.16341
I-91	2.03142			
I-92	0.16624	0.54302	9999	15.59
I-93	0.26489	1.17393	23.774	11.0701
I-94	0.34492	0.56287		5.66845
I-95	0.11825	0.32508	9999	6.3
I-96	0.13177	0.77151	40.8692	3.30063

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-97	0.21244	0.86883	31.0729	27.4081
I-98	0.29451		37.2587	10.9783
I-99	0.06863	0.14752	9999	3.77549
I-100	0.38027		9999	6670.09
I-101	0.32832		51.1576	36.6028
I-102	0.21893	0.21079	43.7663	15.5943
I-103	1.24843		9999	
I-104	1.42542		9999	
I-105	1.1675		9999	
I-106	2.95316			
I-107	1.51103			
I-108	0.14545	0.14758	9999	3.97385
I-109	0.30527	0.20336	25.9633	9.93933
I-110	0.35788	0.25307	20.584	3.92933
I-111	0.89035		9999	
I-112	2.36464		9999	
I-113	0.16466	1.6854	9999	13.5121
I-114	0.44754	6.70638	9999	9999
I-115	0.79259		7777	
I-116	0.27394	0.97166	9999	4455.33
I-117	0.35266	0.30095	36.4268	14.5685
I-118	0.292	0.55723		2.42563
I-119	0.21095	2.43898	9.67128	11.8985
I-120	0.20071	0.27964	19.9754	4.45634
I-121	0.18382	0.63384	14.5419	2.98512
I-122	0.29151	3.5	9999	15.6681
I-123	0.15927	0.22497	12.8283	2.2221
I-124	0.10241	0.34199	10.373	1.33026
I-125	0.53802			
I-126	0.35476	0.60989		7.20132
I-127	0.2333	0.50965		2.5105
I-128	0.87135			
I-129	0.61228			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-130	0.60114	1.73251		
I-131	0.26226	3.78086		2.99277
I-132	0.35129	0.46431		2.71959
I-133	0.23656	1.34872		9999
I-134	0.17762	0.50998	9999	3.23999
I-135	0.11208	0.10418	3.24251	1.82933
I-136	0.13205	0.19642	8.11382	1.64002
I-137	0.38672	1.09918	9999	29.5795
I-138	0.4607	0.22286	91.4861	9.46799
I-139	0.37466	0.24038	11.5578	3.26019
I-140	0.38751			
I-141	0.1625	0.66903	15.6032	
I-142	0.15485	0.85438	9999	
I-143	1.19256			
I-144	1.00541			
I-145	0.54156	0.3493		
I-146	0.36436		7777	9999
I-147	0.07985	0.17442	7777	9999
I-148	0.06117	0.24003	9999	9999
I-149	0.1613	0.19724		14.7293
I-150	0.06569	0.06806	7777	10.5387
I-151	0.06185	0.07829	9999	8888
I-152	0.30174	1.5412		
I-153	0.11405	0.33375	9999	
I-154	0.27631	0.9925	9999	
I-155	0.11775	0.09932	9999	65.0584
I-156	0.06549	0.14151	9999	2.62254
I-157	0.24574	1.8906		9999
I-158	0.2967	0.44535		1.38012
I-159	0.33805	0.53944		1.63449
I-160	0.13042	0.2484		0.92282
I-161	0.31398			2.41123
I-162	0.05105	0.13566	9999	0.59381

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-163	0.17656	0.4391		1.40511
I-164	9999			
I-165	0.24517	0.44644		1.63555
I-166	0.61646			
I-167	0.14175		7777	
I-168	0.15437	1.17511	9999	
I-169	0.0546	0.1373		8888
I-170	0.4507			
I-171	0.11717	0.41497		
I-172	0.04734	0.2771	38.674	1.09663
I-173	0.11513	0.907	9999	15.5343
I-174	0.11681	1.23383	8888	
I-175	0.14696	3.0806	9999	
I-176	0.25875	1.69038		
I-177	8888	0.5		
I-178	0.0235	0.0293		0.11756
I-179	0.02427	0.01178		0.11711
I-180	0.0624	0.02868		0.4558
I-181	0.01301			
I-182	0.18961	1.12876		8888
I-183	0.24913	1.83159		2.27747
I-184	0.48571	2.57372		6.62465
I-185	0.29773			9999
I-186	0.18828	1.08437		3.53394
I-187	2.91228			
I-188	0.0427	0.0642	15.0825	0.50022
I-189	0.13708	0.14331	6.74171	0.50811
I-190	0.14533	0.24207	9.30992	1.5006
I-191	0.13487	0.29228		0.79644
I-192	0.13748	0.15499		0.97787
I-193	0.03822	0.05562	9999	
I-194	0.02858	0.09935	5.02722	
I-195	0.08263	0.12705	9999	9999

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-196	0.12446	0.13926	9999	0.75397
I-197	0.13477	0.32885		1.2782
I-198	0.10154	0.46016	9999	0.80536
I-199	0.23967	3.02692		2.68752
I-200	9999			
I-201	9999			
I-202	3.075			
I-203	0.26472	0.68359	5.77164	3.1332
I-204	0.25571	1.6463		3.92821
I-205	0.31543	1.8632	9.4856	3341.09
I-206	0.72572			
I-207	8888			
I-208	1.39961			
I-209	0.58003	4.46766	2.96679	9999
I-210	0.86614			
I-211	1.05253			
I-212	0.75778			
I-213	11.4811			
I-214	0.14442	1.32831		1.30455
I-215	0.97626			
I-216	0.20482	0.49337		1.56836
I-217	0.02498	0.21692	36.591	0.4785
I-218	0.07262	0.11588	3.26785	0.43399
I-219	0.03162	0.12305	7.16246	0.58776
I-220	0.12138	1.06662	7777	8888
I-221	0.34372	2.68161		4.43571
I-222	0.03308	0.58244	9999	0.84
I-223	0.08803	0.62525	9.08836	1.20989
I-224	0.03615	0.19417	11.324	0.4936
I-225	0.69987			
I-226	0.49797			
I-227	1.48242			
I-228	3.80514			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-229	3.75639			
I-230	0.08426	0.06925	10.477	0.46548
I-231	0.09468	0.29003	9999	8.40421
I-232	1.42979			
I-233	0.14834	0.37693	9999	1.74874
I-234	0.10247	1.00762	8.15676	2.01923
I-235	0.17818	0.4695	9999	2.55555
I-236	1.98037			
I-237	0.14699	2.04005	9999	3.57746
I-238	0.16477	0.45567	9999	1.12717
I-239	0.23965		9999	7.05758
I-240	0.20499	5.25922		8888
I-241	0.26564	0.44243		2.87423
I-242	0.52009			
I-243	0.91747			
I-244	0.28501	1.40668	14.7078	3.11959
I-245	0.20153	1.74332	16.6871	4.1888
I-246	0.10624	0.18232	8.87569	0.87257
I-247	0.225	0.1187	11.115	1.0767
I-248	0.38838	0.13774		2.65851
I-249	0.51223			11.0003
I-250	0.67255			
I-251	0.16719	0.15516	34.8518	1.09204
I-252	0.0906	0.55777	74.2104	2.46619
I-253	0.12662	2.56423		
I-254	0.15452	1.91498	8.95614	1.82459
I-255	0.25614	2.86397	39.3342	5.52062
I-256	0.28206	38.2034	9999	15.9307
I-257	0.14527	0.10222	3.07682	0.95888
I-258	0.02798	0.05539	9999	0.3241
I-259	0.02793	0.06575	7.50745	0.3147
I-260	0.09477	0.22271	8.44012	0.98515
I-261	5031.28			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
I-262	0.07832	0.16396	3.67509	1.04486
I-263	0.12368	0.06443		0.66548
I-264	0.59917			14.9995
I-265	0.04232	0.0397	4.08382	0.41479
I-266	0.08513	0.20071	9999	0.824
I-267	0.32828	2.01965		5.06578
I-268	0.06074	0.13983	5.0785	0.21895
I-269	0.91657			
I-270	0.77962			
I-271	9999			
I-272	0.78775			
I-273	0.47773	0.19296	12.8791	5.10428
I-274	1.17189			
I-275	0.22313	0.57744	9999	1.9
I-276	0.13508	0.10582	8.0902	0.8217
I-277	0.15065	0.09153	6.91127	1.47355
I-278	0.19343	0.41215	11.0338	2.26901
I-279	0.12274	0.16744	9999	0.9178
I-280	0.14472	0.9783		1.45628
I-281	0.09321	0.09036	9999	0.97459
I-282	0.33926	0.69745		3.10495
I-283	0.51821	0.3617		2.94063
I-284	0.13587	0.42105		1.54787
I-285	0.13257	0.31358		1.485
II-1	0.18176	1.13989		8.32597
II-2	0.24439	1.51926		4.59317
II-3	0.08404	0.91766	11.921	6.50431
II-4	0.31643	2.37109		3.51083
II-5	2.20619			
II-6	0.11067	1.2178		6.38785
II-7	0.14372	0.52156		1.62567
II-8	0.03878	0.56414	9999	
II-9	0.23159	1.31747		2.7171

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
II-10	0.36923	0.8756		1.39632
II-11	0.10669	0.19762		0.91162
II-12	0.05626	0.40891	5.52004	1.19102
II-13	0.32334			
II-14	0.04685	0.57852		
II-15	0.98189	1.10065		
II-16	18.3048	3.71528		
II-17	21.2024	8.20964		
II-18	2.04279	3.30797		
II-19	0.39546	8888		9999
II-20	0.42846	0.96892		11.5294
II-21	0.69755	1.76163		41.7481
II-22	0.85847	7.48812		
III-1	0.15102	0.54475		1.11685
III-2	0.22374	3.43534		6.71592
III-3	0.53624			
III-4	0.01872	0.17102	8.36734	1.71666
III-5	4.9773		9999	
III-6	0.78109		30.674	
III-7	0.0851	0.19544	12.3228	1.08953
III-8	0.13823	0.92083	14.4636	2.2522
III-9	0.21457	1.80396	23.6063	6.98319
III-10	0.22461	0.92188	9999	3.52348
III-11	0.0642	0.04604	2.24405	0.16825
III-12	0.07001	0.10746	3.51838	0.32092
III-13	0.2953	0.70092		
III-14	0.13985	0.05263	3.60147	0.58483
III-15	0.07596	0.10691	4.65521	0.55294
III-16	0.2733	0.34222	7.23576	1.79675
III-17	0.05674	0.1974		0.78205
III-18	0.03659	0.13567		0.54387
III-19	0.07229	0.17392	21.8899	0.05559
III-20	0.04299	0.76298	6.63588	3.33323

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
III-21	0.0303	0.11378		0.33867
III-22	0.04545	0.07611	8888	0.44428
III-23	0.39727			
III-24	0.25751	1.62056		
III-25	0.27162	1.25963		
III-26	0.16196	0.58276		
III-27	0.05834	0.11898	7777	0.25737
III-28	3.74795	17.4221		
III-29	3.63333	12.3622	9999	
III-30	0.06455	0.31911		9999
III-31	0.09536	0.32762		1.70465
III-32	4.40366	3.31651	9999	
III-33	1.68071	0.85213		
III-34	0.47276	0.38085		
III-35	1.0814			
III-36	0.3944	0.3819		
III-37	0.2997			0.834
III-38	0.1976	1.127		
III-39	0.1171	0.1297	4.15	1.435
III-40	0.1341	0.2286		1.116
III-41	1.0134			
III-42	0.2936	0.6406		
III-43	0.2705	0.8975		
III-44	1.43012			
III-45	0.29277	0.38431		
III-46	0.21144	1.05234		
III-47	0.21084	0.36642		9999
III-48	0.20373	0.21773		9999
III-49	0.17801			
III-50	0.30572	1.96867		
III-51	1.00749			
III-52	0.18299	1.20459		
III-53	0.0977	0.28629		1.13155

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
III-54	0.13522	0.13989	9999	1.59326
III-55	0.14436	0.97312		
III-56	0.19581	0.49929		
III-57	0.05356	0.16996	55.5368	0.83776
III-58	0.15671	1.25684		
III-59	0.14965	0.45792		
III-60	0.13462	0.17751	25.5295	1.01469
III-61	0.25873	1.08295		
III-62	0.1715	0.699		
III-63	0.3153	1.8768		
III-64	0.4473	5.9565		
III-65	0.209	0.9359		
III-66	0.14152	1.15034		0.96668
III-67	0.34745			3.05467
III-68	3.23069			
III-69	3.31825			
III-70	0.06446	0.16921	9999	1.64984
III-71	0.09785	0.36848	8.25586	1.70255
III-72	1.95167			
III-73	0.13087	0.43435		
III-74	0.09524	0.17541	9999	0.93514
III-75	0.16969	0.22009	10.0944	1.77125
III-76	0.1042	0.1348		0.447
III-77	0.1774	0.2095		0.681
III-78	0.2754	0.2041	7777	22.9
III-79	0.16853	0.96749		
III-80	3.15582	0.84435		
III-81	0.18003	0.20392	48.3461	3.42825
III-82	0.12695	0.15998	24.1674	2.27381
III-83	0.09874	0.09622	9999	1.35976
III-84	0.4428	1.8956		
III-85	0.07272	0.12242	9999	3.62044
III-86	0.0976	0.09394	9999	6.44528

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
III-87	0.14099	0.14172	76.2393	2.94666
III-88	0.14065	0.16557	10.6231	2.03999
III-89	0.11498			
III-90	0.35751	0.46822		2.6323
III-91	0.14274	0.46742		
III-92	0.32272	1.89757		
III-93	0.17308	0.81891		
III-94	0.16161	0.71606		
III-95	0.1494	0.37003		29.7109
III-96	3.32588	2.18995		
III-97	0.27887	1.02568		
III-98	0.11654	0.45747		
III-99	1.03465	2.17142		
III-100	0.16233	0.19656		1.9107
III-101	0.2401	0.4464		
III-102	0.30171	0.48559		
III-103	0.23001	1.05998		2.42638
III-104	0.24173	1.19132		2.1621
III-105	1.27754			
III-106	0.04277	0.07508	5.89649	0.49188
III-107	0.21914	0.5404		1.52384
III-108	0.18343	1.21503		1.50897
III-109	0.14312	0.25198		0.53111
III-110	0.24698	0.99788		13.5631
III-111	0.32121	0.92557		5.34359
III-112	2.47605			
III-113	1.0305			0.345
III-114	2.6833			
III-115	1.6524			
III-116	0.19663	3.94714	7777	
III-117	0.39696			
III-118	0.62434	2.29421		
III-119	1.29867			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
III-120	0.65536	0.5542		
III-121	0.57495	1.0202		
III-122	0.53873			
III-123	0.17252	1.38789		
III-124	0.29523			
III-125	0.8356			
III-126	0.1972	0.4701		
III-127	0.1982	0.6123		
III-128	0.14513	0.13942	28.0649	1.43941
III-129	0.17355	0.1799	31.2977	1.187
IV-1	0.07356	0.28652		0.27169
IV-2	0.08002	0.36242		0.70488
IV-3	0.09325			
IV-4	0.15095	0.3032		2.42396
IV-5	0.09767	0.11589	16.0697	0.50367
IV-6	0.10292	0.13159		0.88048
IV-7	0.11241	0.20304		1.23784
IV-8	0.16592	0.62672		
IV-9	0.19023	1		
IV-10	0.13472	0.71395		
IV-11	0.3672			
IV-12	0.25666	1.21823		
V-1	2.00456	9.77279		9999
V-2	1.17796			
V-3	0.66409			13.7306
V-4	0.10843	1.53933	9.24355	
V-5	0.69624			
V-6	0.02185	0.07083	7777	0.57206
V-7	0.05877	0.12703	5.00173	0.82053
V-8	0.02908	0.22532	5.20729	0.61971
V-9	1.11064			
V-10	0.26102	8.26777		2.69871
V-11	0.0698	0.79519	8888	1.41593

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
V-12	0.18817	0.95693	54.0071	3.03787
V-13	0.05289	0.46847	6.86738	1.19717
V-14	0.19711	2.59168		6.84803
V-15	0.17289	9.30756		8888
V-16	8.3722			
VI-1	0.20474			
VI-2	0.08925	3.57169		9999
VI-3	0.20565	8.79279	9999	9999
VI-4	0.02107	0.2312	9999	9999
VI-5	0.04047	0.71837	8888	1.3851
VI-6	0.03747	1.44938	14.9708	7.70441
VI-7	0.76592			
VI-8	2.28135			
VI-9	0.05327	0.94453	9.95895	14.5216
VI-10	0.22022	2.39519	24.9026	9999
VI-11	0.25923	4.61735	47.0634	7.13718
VI-12	0.14575	1.3099	9999	8888
VI-13	0.09654	1.34867	8.2263	1.3926
VI-14	0.41325		7777	9.26616
VI-15	0.045	0.46887		0.76722
VI-16	0.25935	3.91458		8888
VI-17	0.04344	0.2436	6.42231	0.45391
VI-18	0.25733	4.36513		6.06278
VI-19	1.02551			
VI-20	0.72602			
VI-21	11.321			
VI-22	0.66268			
VI-23	0.59672			
VI-24	8.61565			
VI-25	9.91092			
VI-26	0.04444	0.0289	1.70264	0.257
VI-27	0.07613		3.7609	0.5446
VI-28	0.75443			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VI-29	0.04982	0.36201		8888
VI-30	0.01324	0.1702		9999
VI-31	18.2541			
VI-32	0.33323	1.65819		
VI-33	0.27207	0.66049		
VI-34	0.1567	0.8386		
VI-35	0.1583	1.2589		
VI-36	0.3743	4.4975		
VI-37	0.0692	1.0785	12.4	
VI-38	0.4143	2.0675		
VI-39	0.401	3.139		
VI-40	0.2883	1.2369		
VI-41	0.3425	6.2401		
VI-42	0.4515	6.1678		
VI-43	0.7393	6.1404		
VI-44	0.4293	7.3093		
VI-45	0.1081	1.3279	10.53	
VI-46	0.1435	1.2558		
VI-47	0.0828	0.2589	9999	0.596
VI-48	0.3153	2.2429		
VI-49	0.26786	1.26457		2.09896
VI-50	0.21701	0.94365		1.87806
VI-51	0.15225	0.54688	9999	2.13363
VI-52	0.16844	0.16223	5.91841	1.73898
VI-53	0.05631	0.18115	11.3381	0.56491
VI-54	0.14667	0.96651	31.0319	1.61592
VI-55	0.12204	0.62467		1.36955
VI-56	9.6557			
VI-57	0.20172	1.18287		
VI-58	0.16427	0.72381	9999	
VI-59	0.07598	0.33972	4.98157	
VI-60	0.08692	0.18673	3.84551	0.40964
VI-61	0.09897	0.18455	3.11335	0.36684

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VI-62	3.9717			
VI-63	0.15987	0.36325		1.74329
VI-64	5.80304			
VI-65	0.09062	0.20944	4.12861	0.9643
VI-66	6.0949			
VI-67	0.14725	0.7175		
VI-68	0.1016	0.74156	26.8087	1.80963
VI-69	0.19376	1.34478	18.7049	
VI-70	0.07056	0.31112	8888	0.65688
VI-71	1.07371			
VI-72	0.45477			
VI-73	0.25111	2.01413		
VI-74	0.09458	0.34829	9999	3.85373
VI-75	0.90444	0.92854		
VI-76	0.54911	0.78345		
VI-77	9999	43.2745		
VI-78	0.16137			
VI-79	0.096			
VI-80	0.3601			
VI-81	3.1748			
VI-82	0.21184	1.63499	8888	
VI-83	0.11255	0.29326	7.29592	0.53506
VI-84	0.13247	0.51438	4.58337	
VI-85	0.12862	0.76235	24.7027	
VI-86	0.1531	0.17808	4.43831	0.48745
VI-87	0.5411	1.24269		
VI-88	0.21559	1.18558	24.6776	
VI-89	0.13188	0.17139	5.75508	2.04395
VI-90	1.075	3.9664		
VI-91	0.22118	1.23424	9999	
VI-92	0.0835	0.10732	12.9834	1.1583
VI-93	0.10988	0.5602		
VI-94	0.9442			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VI-95	1.0032			
VI-96	0.80335			
VI-97	3.00715			
VI-98	0.13555	0.9859	9999	9999
VI-99	0.06845	0.6166	9999	9999
VI-100	0.32107	0.07427	9.1817	4.89859
VI-101	0.91914			
VI-102	0.18285	0.13496	14.7259	2.7967
VI-103	3.07902			
VI-104	1.98452			
VI-105	10.2998			
VI-106	0.06219	1.19886	9999	9999
VI-107	0.15912	0.07409	8888	0.85644
VI-108	9999			
VI-109	0.13553	2.86926	7777	9999
VI-110	0.08364	0.34532	9999	5.46321
VI-111	0.31375	1.09272		3.43245
VI-112	0.15223	0.77009		1.25566
VI-113	0.6995			
VI-114	0.2095	2.2419	9999	33.19
VI-115	0.8899			
VI-116	0.0311	0.1742	8.101	0.673
VII-1	6.653			
VII-2	36.2228			
VII-3	14.0844	16.5455		
VII-4	2.49292	9999		
VII-5	4.12527			
VII-6	0.10208	1.99812	23.4363	3.6535
VII-7	0.50186	3.91608		9999
VII-8	0.39911	8.63335	7777	7777
VII-9	0.24627	2.71965	17.0751	5.34695
VII-10	0.86258			
VII-11	0.60232			

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VII-12	0.60208	6.68655		31.7728
VII-13	0.13967	0.38047	7777	1.28577
VII-14	0.10259	0.17683	9.92695	0.87716
VII-15	0.06662	0.12058	13.1417	0.56816
VII-16	0.27544	1.07422		24.3537
VII-17	0.35301	2.09765		6.96416
VII-18	0.22688	0.83852		1.29055
VII-19	0.08753	0.51424	12.53	1.25627
VII-20	0.28603	0.69758		
VII-21	0.54792			
VII-22	0.1114	0.1276	9999	0.84875
VII-23	0.12929	0.16124	61.259	0.59644
VII-24	0.62303			
VII-25	0.21695			
VII-26	0.54544	1.20006		9.26107
VII-27	0.41342	2.05177		6.2489
VII-28	0.0367	0.70906	16.5843	8888
VII-29	0.0476	1.46279	30.5071	38.4779
VII-30	0.0358	0.02682	8.91572	0.70135
VII-31	0.12467	0.17419	9999	7.27828
VII-32	0.1071	0.0321	8888	2.057
VII-33	0.02891	0.01839		
VII-34	0.04504	0.02248		
VII-35	0.0448	0.0461	8888	0.245
VII-36	0.02945	0.11909	82.8107	1.08605
VII-37	0.02814			
VII-38	0.06234	0.41674		
VII-39	0.77157	0.91901		
VII-40	0.23602	6.48486	9999	
VII-41	0.04694	0.26426	9999	9999
VII-42	0.6688	7.28447		45.547
VII-43	0.60291			9999
VII-44	0.03299	0.54552	9.12322	1.22643

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VII-45	0.04385	0.28169	4.03246	0.47741
VII-46	0.96115			
VII-47	2.67352			
VII-48	0.03083	0.3365	9999	0.66
VII-49	0.03778	0.05493	3.06481	0.57652
VII-50	0.34963	0.85602	4.41963	5.0643
VII-51	0.54109	1.79232		9999
VII-52	47.0815			
VII-53	0.16792	0.48379	5.46124	
VII-54	0.29487	0.59608		64.6261
VII-55	0.18411	0.59857		1.66866
VII-56	0.18495	1.28469		1.92946
VII-57	0.10717	0.8182	10.6982	0.73524
VII-58	0.13577	0.26518		1.09844
VII-59	0.83147	2.98692		
VII-60	0.06501	0.15195	2.60397	0.56965
VII-61	3333.23	0.14031	2.69156	0.35591
VII-62	0.10412	0.14422	9999	0.49561
VII-63	0.23311	0.30064		6.02744
VII-64	0.36258	3.8097		
VII-65	0.38533	3.05525		
VII-66	0.36866	2.87032		
VII-67	0.31467	0.76791		
VII-68	0.81157	1.30092		
VII-69	0.07673	0.69583	7.50321	0.98982
VII-70	0.06542	0.37513	6.47721	2.76015
VII-71	0.14944	0.56875	5.47023	
VII-72	0.08484	0.41516	9.93038	1.18433
VII-73	6.08963	4444.5		
VII-74	4.56128	8888		
VII-75	0.54401			
VII-76	0.67316			
VII-77	0.12407	1.78366		3.53562

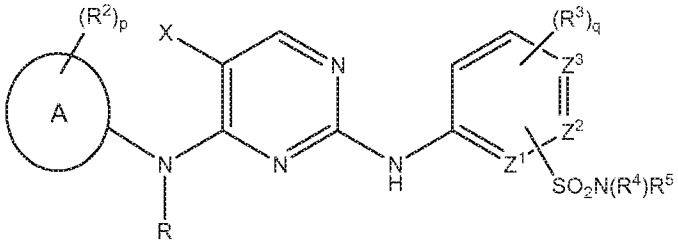
Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
VII-78	0.08583	0.6825	9999	8888
VII-79	0.20627	3.20167		7777
VII-80	2.03294			
VII-81	3.07323			
VII-82	0.3126	1.07552		8888
VII-83	0.0775	0.93655		9999
VIII-1	1.58839			
VIII-2	0.1777	0.40901		8.54969
VIII-3	0.15335	1.84224		10.0847
IX-1	0.08928	0.58079	4.88106	1.13251
IX-2	0.0795	0.28213	8888	1.76728
IX-3	0.11457			
IX-4	0.12037			
IX-5	0.02962	0.07382	6.09872	1.84617
IX-6	0.08403	0.53531	36.7836	8888
IX-7	0.10867	0.7509	9999	4.73418
IX-8	0.04643	0.12398	5.24218	0.54254
IX-9	8.87638	5016.37		
IX-10	6.40728			
IX-11	0.1146	0.21538	7777	2.23698
IX-12	0.09731	0.11725	7777	3.47525
IX-13	0.13847	0.43042	30.2755	1.84616
IX-14	0.05744	0.65645	3.37992	1.08814
IX-15	0.21708	0.15678	7777	5.36404
IX-16	0.20966	0.22281	7777	2.50539
IX-17	0.1084	0.8151	21.95	1.98
IX-18	0.1684	2.4	55.18	6.659
IX-19	0.1179	1.5963		3.368
IX-20	0.12232	1.79208		2.89558
IX-21	0.2709	2.7359		
IX-22	0.2953	1.59		
IX-23	9.57788			
IX-24	6.33149	38.3916		

Forbindelse	Eksempel 41	Eksempel 42	Eksempel 43	Eksempel 44
IX-25	6.3071			
IX-26	9999			
IX-27	1.37969	7.62931		
IX-28	1.66076	10.0529		
IX-29	3.45769			
IX-30	1.93529	6.79992		
IX-31	1.4025			
IX-32	9999		9999	
IX-33	0.52102			
IX-34	0.58245	0.57557		3.95135
IX-35	0.45471	0.8665	9999	2.09598
IX-36	1.03601		9999	
IX-37	3.70466			
IX-38	2.31392			
IX-39	1.39641			
IX-40	9999		9999	
IX-41	0.13318	6.25787	9999	
IX-42	0.29236	2.17331	9999	
IX-43	0.52347	2.80149		
IX-44	0.22324	0.78907	8.16963	2.93981
IX-45	3.615			
IX-46	0.07388	1.38897	7777	
IX-47	0.22282	2.38854		
IX-48	0.25834	2.62415	9.56437	
IX-49	0.0965	61.8954	9999	
IX-50	0.17891	9999		
IX-51	0.23983	9999		
IX-52	0.11677			
IX-53	0.24002			
IX-54	0.17434	2.47371	9999	
X-1	8.24549			
X-2	1.84451			
X-3	0.34839	1.09444	4.97666	1.3837

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel III:



III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori:

X er valgt fra gruppen bestående av metyl eller fluor;

R er hydrogen;

ring A er fenyl;

p er 0, 1, 2 eller 3;

hver R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl, alkoksy, substituert alkoksy og halo;

hver av Z^1, Z^2 og Z^3 er karbon;

q er 0, 1, 2 eller 3;

hver R^3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl, alkoksy og substituert alkoksy;

R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-10}alkyl, substituert C_{1-10}alkyl og acyl; eller

R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet bundet til, danner en C_{1-10}heterocyklyl som inkluderer 1-4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel eller substituert C_{1-10}heterocyklyl som inkluderer 1-4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel; og

$-SO_2NR^4R^5$ er *meta* til aminogruppen ved 2-posisjon av pyrimidinet;

hvori:

"substituert alkyl" refererer til en alkylgruppe som har fra 1 til 5 hydrogener erstattet med substituenter valgt fra gruppen bestående av alkoksy, acyl, acylamino, acyloksy, amino, substituert amino, aminokarbonyl, substituert aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_6aryl, karboksyl, karboksylester, cyano, C_2-C_6alkynyl, halo, hydroksy, heteroaryl valgt fra pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridizinyl, triazin, pyrrolyl, indolyl, tiofenyl og furanyl;

"alkoksy" refererer til gruppene –O-C_1-C_{10}alkyl;

"substituert alkoksy" refererer til gruppene –O-(substituert C_1-C_{10} alkyl);

"acyl" refererer til gruppene H-C(O)-, C_1-C_{10}alkyl-C(O)-, C_2-C_6alkenyl-C(O)-;

"acylamino" refererer til gruppene $-NR^{20}C(O)$ C_1-C_{10}alkyl, $-NR^{20}C(O)C_3$-C_{10}cykloalkyl, $-NR^{20}C(O)$ C_3-C_{10}cykloalkenyl, $-NR^{20}C(O)$ C_2-C_6alkenyl;

"acyloksy" refererer til gruppene C_1-C_{10}alkyl-C(O)O-, C_2-C_6alkenyl-C(O)O-;

"amino" refererer til gruppen $–NH_2$;

"substituert amino" refererer til gruppen $–NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonyl" refererer til gruppen $–C(O)$-NH_2;

"substituert aminokarbonyl" refererer til gruppen $–C(O)NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonyloksy" refererer til gruppen –O-C(O)$NR^{21}R^{22}$;

"aminokarbonylamino" refererer til gruppen -NR^{20}C(O)$NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonyl" refererer til gruppen –$SO_2NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonylamino" refererer til gruppen –NR^{20}–$SO_2NR^{21}R^{22}$;

"karboksylester" refererer til -C(O)O-C_1-C_{10}alkyl;

"substituert heterocyklyl" refererer til en heterocyklylgruppe som er substituert med 1 til 5 C_1-C_{10}alkylsubstituenter;

R^{20} er hydrogen eller C_1-C_{10}alkyl;

R^{21} og R^{22} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1-C_{10}alkyl, C_2-C_6alkenyl, eller R^{21} og R^{22} er eventuelt bundet sammen med nitrogenet bundet dertil for å danne en heterosyklisk gruppe med fra 1 til 10 karbonatomer, 1 nitrogenatom og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt fra gruppen bestående av nitrogen, svovel eller oksygen;

forutsatt at:

hvis p = 2 og hver av R^2 er metoksy, halo, trihalometyl eller trihalometoksy, da er R^4 og R^5 ikke et hydrogen og en metyl; og

hvis p = 1 og R^2 er klor, da er R^4 og R^5 ikke et hydrogen og en metyl;

eller som er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

I-9 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-10 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-33 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-34 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-35 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-68 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-69 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-74 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-78 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin.

I-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-80 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-81 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metyl4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-82 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-83 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-84 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-85 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoroN4-[3-metoksy-4-(N-cyanoacetyl)aminofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-86 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-87 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(N-cyanoacetyl-N-metyl)aminofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-129 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-130 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-132 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-133 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-135 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-136 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-138 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-139 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-140 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-141 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-142 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-144 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-145 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-147 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-148 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-150 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-151 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-152 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-153 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-155 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-156 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-158 N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-159 N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-197 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-198 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,3-dimetyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-199 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1-benzyl-3-metyl-(1H)-pyrazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-200 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (76);

I-201 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-202 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihydro-3-okso-1,2,4-triazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-208 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-211 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-212 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-213 5-Fluoro-N4-(4-metoksykarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-214 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-215 5-Fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-216 N2- (3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro- N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-217 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-218 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-219 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-220 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-221 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-222 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-223 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-224 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-225 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-226 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-227 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-metoksykarbonylmetyl-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-228 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-229 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(4-metyl-3-(2-metylpropionyl)aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-230 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-232 N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-233 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-234 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-235 5-Fluoro-N2-[3-(N-metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-236 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-237 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-238 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-239 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-241 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-242 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-243 N2-(3-Acetamidosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-244 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-247 N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-248 N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-249 N2-{3-[*N*-*N*-Di-[(5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-250 N2-{3-[(*N*-5-*t*-Butyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-251 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-252 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-254 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-255 5-Fluoro-N2-[3-(N-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-257 N2-{3-[(*N*-5-Metyl-1,3-dioksolen-2-one-4-yl)metylen]aminosulfonylfenyl}-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-258 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-259 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-260 5-Fluoro-N2-[3-N-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-261 N2-[3-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-262 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-264 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-265 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-266 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-267 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-271 N2-(5-N,N-Dietylaminosulfonyl-2-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-273 5-Fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;

I-274 5-Fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-276 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-277 N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin (71);

I-278 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-279 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-280 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-281 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-282 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-283 N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-1 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-3 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

II-4 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-6 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]-3-trifluorometylfenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{3-klor-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

II-9 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

II-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(N-metylpyrrolidin-3-yloksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

II-11 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-13 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metylaminosulfonyl)-4-metylfenyl]-N4-[4-(3-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-17 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

II-18 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-13 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-36 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-37 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-39 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-40 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-42 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-43 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-45 N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-46 N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-50 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N-4-[4(1-metylpyrazolyl-3-aminokarbonylmetylen)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-51 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-52 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-N4-[(1-etylpyrazolyl-5-aminokarbonylmetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-55 N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-56 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-57 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-58 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-{4-[2-(dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-59 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-60 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-64 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-80 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-91 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-93 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-94 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-106 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)etylenfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-107 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-108 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-109 N2-(3-Aminosulfonyl-4-methyoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometylenfenyl)-2, 4-pyrimidindiamin;

III-110 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-111 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-112 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyloksyfenyl)-5-fluoro- N4-{4-[(1,1-dioksotiomorfolin-4-yl-)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-117 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-118 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-120 N2-(3-Aminosulfonylfenyl]-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-121 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindia;

III-123 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-124 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-126 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-127 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IV-1 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-4 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-5 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-6 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-7 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-9 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-11 N2-(3-Aminosulfonylhenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-12 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(N-metylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksypyridin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-5 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-7 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-9 (R/S)-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

V-13 N2-(3-Aminosulfonyl4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

V-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4-cyanometyl-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanoetylen-benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

V-17 N-2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-18 N-2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

V-19 (4R)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin) eller (4S)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin);

VIII-1 5-Fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-N2-(sakrin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin; og

VIII-2 N4-(3-Klor-4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-dioksid-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-12 N2-[3-(N-Acetyl)aminosulfonyl-4-klorfenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-13 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-14 N2-(3-Aminosulfonyl-5-klor-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-17 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-18 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klor-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-23 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-propyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-41 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-42 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-43 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-44 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(3-klor-4-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-48 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-49 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(metylaminokarbonyloksymetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-55 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-64 N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylamino)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-67 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-{4-[bis(prop-2-ynyl)amino]fenyl}-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-70 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(1-metylpiperazin-4-yl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-73 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

VI-74 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-ynyloksy)karbonylaminometyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

VI-75 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-76 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-81 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-95 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-98 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-99 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-100 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-101 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-102 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-hydroksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-111 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin;

VI-113 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-115 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-116 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cyanoacetyl)-2-metoksykarbonylpyrrolidin-4-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-3 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-4 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylpiperidin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-5 Rasemisk N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenkarbonyl-4-metylpiperidin-3-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-6 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metoksypyrid-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-7 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-amino-3-metoksypyrid-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-9 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-amino-3-metoksypyrid-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin (66);

VII-10 N4-(2-Amino-3-metoksypyrid-6-yl)-N2-[3-(etoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-11 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-trioksobenzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-14 N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-15 N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-17 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-18 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-(dimetylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-19 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-20 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(metylaminokarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrokin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3,4-dihydro-(1H)-kinolin-2-one-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-22 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoksypropyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-23 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoksyetyl)indazolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-26 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-27 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-[2-(N,N-dimetylaminokarbonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-28 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-30 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-32 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-33 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-35 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-36 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-38 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oksazin-3-on-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-39 5-Amino-N2-(3-amionsulfonylfenyl)-N4-(2,2-dimetyl-3-okso-4H-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-41 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-42 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-44 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-45 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4H-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-46 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-49 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-51 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-53 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-54 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-aminokarbonylbenzofurane-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-55 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-56 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinylmetyl)benzo[1,4]oksazin-7-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-57 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-58 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(benzotiofen-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-64 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-66 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-3-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-67 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-68 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-69 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-70 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-71 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-72 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-73 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

VII-74 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-hydroksy-4-metylkinolin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

VII-75 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-76 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(2-N,N'-dimetylamin-kinolin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-77 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-78 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-79 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(kinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-80 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-81 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylkinolin-8-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-82 (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-83 (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)- N4-(3-aminokarbonylbicyklo[2.2.1]hept-5-ene-2-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VIII-3 N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-(5-metyl-2H-1,1-diokso-1,2,4-benzotiadiazin-7-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IX-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-22 N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(2-cyanobenzofuran-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-23 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-24 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-25 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-27 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-28 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-29 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-30 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-31 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-33 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-34 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-35 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-37 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-38 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-39 N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-42 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-43 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-45 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[(4R)-1-(2-cyanoacetyl)-pyrrolidin-4-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

IX-46 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

IX-47 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin

IX-48 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IX-54 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-6 N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-18 N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-40 N4-(4-Cyanometoksy-3,5-dimetylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-55 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-164 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-175 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-176 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-177 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-210 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-231 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-240 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-245 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-246 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-253 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-256 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-263 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-268 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-272 5-Fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-N2-(5-piperidinsulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-275 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-284 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-285 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-2 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-6 N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-35 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-38 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-41 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-79 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-84 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-90 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-92 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-96 N2-4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-99 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-125 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IV-3 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-8 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-4 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-10 (R/S)-N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-11 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-31 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-77 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl) fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-80 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-94 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

VII-12 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-13 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-24 N4-(3,4-Etylendioksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-29 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-31 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-34 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-43 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-47 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-cyanometyl-5-fluoro-N4-[3-okso-4-metyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-48 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-50 5-Fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-N2-(3-piperidinosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-59 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-N-tert-butoksykarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-60 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-62 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-63 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-2 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-4 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-5 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-9 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-10 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;

IX-13 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-15 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-17 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-18 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-19 N4-(3-cyanometylen-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-N2-[3-(1-metyl-4-aminopiperadin)sulfonyl-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1-metyl-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-26 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-32 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-36 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-41 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-44 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3,5-dimetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl]fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-49 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-1 6-karbonylmetoksy-N4-(3,4-diklorfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-2 6-karbonylmetoksy-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-N4-[3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin; og

X-3 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylindol-6-ylmetylen)-2,4-pyrimidindiamin.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er 5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

I-2 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;

I-4 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-5 N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylenoksy-3-fluorofenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-13 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-15 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometylenoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin;

I-17 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-19 N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-23 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-24 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-26 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-27 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-30 N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-31 N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-36 N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-37 N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-38 N2-(3-Acetylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-39 N4-(4-Cyanometylenoksy)fenyl-5-fluoro-N2-(3-isobutyrylaminosulfonyl-4-metyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

I-42 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-43 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksypheny)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-46 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-47 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-48 N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-49 N4-(4-Cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;

I-50 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-51 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-hydroksymetylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-53 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-54 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-56 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-58 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-59 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-61 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-62 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-65 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-67 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-71 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-72 Rasemisk N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-73 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-76 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-88 N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-89 N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-90 N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-92 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-93 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-94 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-95 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-96 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-98 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-99 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-101 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-102 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-104 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-105 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-106 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-107 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-hydroksymetylfenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-109 N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-110 N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-111 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-112 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-117 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-118 N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-120 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-121 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-123 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-124 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-126 N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-127 N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-160 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-161 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-162 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-166 N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-167 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-168 N2-(3-Amino-4-metylsulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[(4-((pyridin-2-yl)metoksy)-3-metylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

I-169 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-170 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-171 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-172 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-173 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-174 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-178 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)- 5-fluoro-N4-[4-(3-pyridylmetoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-179 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-180 5-Metyl-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-182 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-183 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-184 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-187 N2-[3-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-188 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-189 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-190 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-192 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)-metylentiofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-193 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-194 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-195 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-196 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-4-[(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin hydrokloridsalt;

I-203 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-204 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]2,4-pyrimidindiamin;

I-206 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-207 5-Fluoro-N2-(3-morfolinosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-1 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-4 N2-(3-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-5 N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-14 N2-(3-aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(cyanoetylen)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-17 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-18 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-fluorofenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-19 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-20 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(2-cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-21 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-22 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3-klor-4-(2-cyanoetyl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-23 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-24 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-25 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-26 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylen-2-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-28 N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

III-29 N4-(3-Klor-4-cyanoetylen-fenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt

III-30 N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

III-31 N4-(4-Cyanoetylen-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin

III-33 N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-34 N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-47 N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-aminosulfonylfenyl)- 2,4-pyrimidindiamin;

III-48 N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-53 N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-54 N4-{4-[2-(Aminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-62 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-63 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-benzylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-66 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-68 5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin;

III-69 5-Fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonylfenyl)]-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt;

III-70 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-73 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin Hydroklorid Salt;

III-74 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-75 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-76 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-77 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-78 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metyl)aminosulfonyl-4-metylfenyl]-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-81 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-82 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-83 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-85 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin hydroklorid

III-86 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin dihydroklorid

III-87 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-88 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-89 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-95 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-97 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-98 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-100 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-101 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-102 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-103 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-104 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-105 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylenoksyfenyl)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometylenfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-114 N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-115 N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(3-aminosulfonyl-4-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-128 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin *p*-Toluensulfonsyresalt; og

III-129 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin Metansulfonsyresalt.

5.

Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

VI-4 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-klor-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-6 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-7 N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-8 N4-(3,4-Diklorfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoksykarbonylmetylen)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-9 N4-(3-Klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-10 N4-(3,4-Diklorfenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-metylpiperidin-1-yl)aminosulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-19 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-22 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-N4-propyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-24 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-25 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-karboetoksy-N4-(N-karboetoksymetylen-N-3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-26 N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-27 2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-brom-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-28 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-trimetylsilylacetylen-2,4-pyrimidindiamin;

VI-29 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-30 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-32 N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-33 N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-34 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-35 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-36 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-37 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-tert-butylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-38 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-39 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metyl-fenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-40 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksy-5-metylfenyl)-N4-(4-klor-3-trifluorometyl-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-45 N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylfenyl)-N4-(3-klor-4-metoksy-fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-46 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-47 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylmetylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-50 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-51 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-52 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-hydroksymetylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-54 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-vinylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-57 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-58 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-59 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[3-klor-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-60 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-[4-(but-2-ynyloksy)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-62 N2-[3-propionylaminosulfonyl-4-metylfenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-63 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(2-propyl)fenyl]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-66 N4-{4-[2-(Dimetylaminokarbonyloksy)etyl]fenyl}-5-fluoro-N2-(3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin natriumsalt

VI-68 5-Fluoro-N2-(4-metyl-3-metylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-69 5-Fluoro-N2-{[4-metyl-3-((1-metylpiperidin-4-yl)aminosulfonyl)]fenyl}- N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-71 N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-72 N4-{4-[2-(Aminokarbonylamino)etyl]fenyl}-N2-(3-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-78 5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-83 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-84 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-86 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-87 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-89 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-90 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-92 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-93 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-96 N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyano-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-97 N2-(3-Butylaminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-fluorofenyl)5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-103 N4-[4(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-104 N4-[4-(2-Cyanoetyl)-3-metylfenyl]-5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin Natriumsalt;

VI-105 N4-(3,4-diklorfenyl)-N4-metyl-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietyl)aminosulfonyl-4-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-107 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metoksy-3-klorfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-108 N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-110 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-112 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoksyetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimdinediamin; og

VI-114 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin.

6.

Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

I-1 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometoksy-4,5-dimetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-3 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-6 N4-(3-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-7 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(3-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-16 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-18 N4-(4-Cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-22 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-25 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-28 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksyfenyl)-N4-(4-cyanometoksy)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-29 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3-metyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-32 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometoksy-3,5-dimetyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-40 N4-(4-Cyanometoksy-3,5-dimetylfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-41 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-44 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-fluorofenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-45 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksy-3-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-cyanometoksy-3-(1-cyanometylpyrazol-3-yl)fenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-55 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-57 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanometoksyfenyl-5)-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-60 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-63 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-64 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy-3-metyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-66 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-70 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-75 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-77 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-[4-(1-cyano-1-metyl)etoksy]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-91 N4-(3-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-97 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-klorfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-100 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-103 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-108 N4-(4-Aminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-113 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3-metyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-114 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy-3,5-dimetyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-115 N4-(4-Aminokarbonylmetoksy)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-116 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-119 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3-metyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-122 Rasemisk N4-[4-(1-Aminokarbonyl)etoksy-3,5-dimetyl]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-125 N4-[4-(1-Aminokarbonyl-1-metyl)etoksy]fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-128 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-131 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-134 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-dimetylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-137 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-dimetylaminokarbonylmetoksy-3-fluorofenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-143 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-146 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-149 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-klor-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-154 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-fluoro-4-metylaminokarbonylmetoksyfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-157 N4-(4-Allylaminokarbonylmetoksyfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

I-163 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-164 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-165 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-175 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-klormetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-176 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-metylmetylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-177 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-pyridinyl)-3-fluorometylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-181 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-[4-(2-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-185 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-186 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-191 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-pyridinyl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-205 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetyloksy)fenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-209 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-metyl-3-(2-morfolinokarbonylmetylenoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-210 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-yl-2-okso-etoksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-231 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-240 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-245 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-metyl-4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-246 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metylisoksazol-3-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-253 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-256 N2-[4-(2-N,N-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-263 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-268 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-269 5-fluoro-N2-(4-N-metylaminosulfonyl)-3-metoksyfenyl-N4-(4-trifluorometoksy-3-klorfenyl)- 2,4-pyrimidindiamin;

I-270 5-fluoro-N4-(3-hydroksyfenyl)- N2-(4-N-metylaminosulfonyl)-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-272 5-Fluoro-N4-(4-[3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl]metylenoksyfenyl)-N2-(5-piperidinsulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

I-275 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-[4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

I-284 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metylthizol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

I-285 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyltiazol-4-yl)metylenoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-2 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanometylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

III-3 N2-(4-Aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-6 N4-(4-Cyanometyl)fenyl-5-fluoro-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

III-9 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoksy)fenyl-N4-(4-cyanometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-27 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-cyanoetylenfenyl)-5-metyl-2,4-pyrimidindiamin and its prodrug

III-32 N4-(4-Aminokarbonylaminometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-35 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-etylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-38 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-41 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(4-cyklopropylkarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-44 N4-(4-Akrylamidometylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-49 N4-[4-(2-Aminokarboksyletylen)fenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

III-67 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-71 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-72 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-79 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-pyridinyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-84 N2-[4-(2-*N*,*N*-Dietylaminoetyl)aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-90 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolyl)fenetyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-92 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(2-metyl-1-imidazolylmetyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

III-96 N2-4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,3-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-99 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-{4-[1-(1,2,4-triazolyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

III-113 N4-(3-aminokarbonylaminometyl)fenyl-N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-116 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-(3-etylaminokarbonylaminometyl)fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-119 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-etylaminokarbonylaminometylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-122 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(2-etylaminokarbonylamino)etyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

III-125 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[4-(N-karbamoyl-N-propyl)aminometyl]fenyl-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IV-3 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IV-8 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-okso-4-(2-pyridylmethy)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-4 Rasemisk N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-10 (R/S)-N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[2-metyl-3-okso-4-(4-metoksybenzyl)-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

V-11 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(3-okso-4-cyanometyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VI-1 5-Fluoro-N4-(3-hydroksyfenyl)-N2-[4-(N-metyl)aminosulfonyl-3-metoksyfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-31 N2-(3-Aminosulfonylpyrid-4-yl)-N4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VI-77 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynylaminosulfonyl) fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-80 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-ynylaminosulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-82 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-85 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(3-hydroksypropyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-88 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-hydroksybutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-91 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-94 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-5-fluoro-N4-(4-tiometylkarbonyl)fenyl-2,4-pyrimidindiamin;

VI-106 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metoksy-3-klorfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VI-109 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3,4-diklorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-12 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetyl-1,1,3-triokso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-13 N2-(4-aminosulfonyl)fenyl-N4-[(N-etylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin

VII-24 N4-(3,4-Etylendioksyfenyl)-5-fluoro-N2-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-29 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(kroman-4-amin-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-31 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-34 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-metyl-N4-(4-metyl-3-okso-benzo[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-43 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2,4-trimetyl-3-okso-5-pyrid[1,4]oksazin-5-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-47 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-cyanometyl-5-fluoro-N4-[3-okso-4-metyl-benzo[1,4]tiazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-48 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-50 5-Fluoro-N4-(4-metyl-3-okso-benz[1,4]tiazin-6-yl)-N2-(3-piperidinosulfonylfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

VII-52 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[2,2-dimetyl-3-okso-4H-5-pyrid[1,4]oksazin-7-yl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-59 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(4-N-tert-butoksykarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

VII-60 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-61 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-62 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metylaminosulfony)-4-metylfenyl]-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

VII-63 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metylsulfonyl)indolin-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-1 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-2 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-5-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-3 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-4 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[1-(propyn-3-yl)indol-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-5 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-6 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-7 N2-(3-Aminosulfonyl-4-klorfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-8 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(1-cyanometylenindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-9 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-10 N4-[3-(Aminokarbonyl)-1H-indol-6-yl]-N2-(3-aminosulfonyl-4-klorfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-11 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-12 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-6-yl)-5-fluoro- 2,4-pyrimidindiamin;

IX-13 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-14 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-15 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-16 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-17 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-6-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-18 N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]-N4-(3-cyanometylen-1H-indol-7-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-19 N4-(3-cyanometylen-1H-indol-5-yl)-5-fluoro-N2-[3-(1-metyl-4-aminopiperadin)sulfonyl-4-metylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-20 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metylfenyl)-N4-(3-cyanometyl-1-metyl-indol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-26 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperizinyl)karbonylfenyl]-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-32 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-metansulfonyl-4-piperazinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-36 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

IX-40 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[4-(1,1-diokso-4-tiomorfolinyl)karbonylfenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-41 N4-(4-Acetyltiometylkarbonylfenyl)-N2-(4-aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-44 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-N4-[3,5-dimetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl]fenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamin;

IX-49 N2-(4-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(5-metoksykarbonyl-tiofen-2-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-1 6-karbonylmetoksy-N4-(3,4-diklorfenyl)-N2-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

X-2 6-karbonylmetoksy-(3-N,N-dietylaminosulfonyl-6-metoksyfenyl)-N4-[3-okso-benz[1,4]oksazin-6-yl]-2,4-pyrimidindiamin; og

X-3 N2-(3-Aminosulfonylfenyl)-5-fluoro-N4-(2-metylindol-6-ylmetylen)-2,4-pyrimidindiamin.

7.

Farmasøytisk formulering som innbefatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, og minst en farmasøytisk askeptabel eksipient, fortynningsmiddel, konserveringsmiddel eller stabilisator, eller blandinger derav.

8.

Farmasøytisk formulering ifølge krav 7, der forbindelsen er N2-(3-aminosulfonyl-4-metylfenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin.

9.

Farmasøytisk formulering ifølge krav 7, der forbindelsen er 5-fluoro-N2-(4-metyl-3-propionylaminosulfonylfenyl)-N4-[4-(prop-2-ynyloksy)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin.

10.

Fremgangsmåte for å inhibere en aktivitet av en JAK-kinase, som innbefatter å bringe *in vitro* JAK-kinasen i kontakt med en mengde av en forbindelse som er effektiv til å inhibere en aktivitet av JAK-kinasen hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6.

11.

Fremgangangsmåte for inhibering av en signaltransduksjonskaskade hvori JAK3-kinase spiller en rolle, som innbefatter å bringe *in vitro* en celle som uttrykker en reseptor involvert i en slik signaliseringskaskade i kontakt med en forbindelse hvori forbindelsen er valgt fra forbindelsene ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6.

12.

Forbindelse som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 6, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en T-cellemediert autoimmun sykdom, eller for behandling eller hindring av en allografttransplantatrejeksjon hos en

transplantatresipient, eller for behandling eller hindring av en Type IV hypersensitivitetsreaksjon, som innbefatter å administrere til en pasient som lider av en slik autoimmun sykdom eller til transplantatresipienten, eller til en pasient som lider av en Type IV hypersensitivitetsreaksjon, en mengde av en forbindelse som er effektiv til å behandle den autoimmune sykdommen, behandle eller hindre transplantatrejeksjonen, eller behandle eller hindre Type IV hypersensitivitetsreaksjonen.

13.
Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en T-cellemediert autoimmun sykdom ifølge krav 12, som administreres i kombinasjon med, eller supplerende med, en forbindelse som inhiberer Syk-kinase med en IC_{50} i området på minst 10 μM.

14.
Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograftransplantatrejeksjon ifølge krav 12, der rejeksjonen er akutt allograftrejeksjon.

15.
Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograftransplantatrejeksjon ifølge krav 12, der rejeksjonen er kronisk allograftrejeksjon.

16.
Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograftransplantatrejeksjon ifølge krav 12, der allograftransplantatet er valgt fra en nyre, et hjerte, en lever og en lunge.

17.
Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av allograftransplantatrejeksjon ifølge krav 12, der forbindelsen administreres i kombinasjon med, eller supplerende med, et annet immunosuppressivt middel.

18.
Forbindelse for anvendelse ifølge krav 17, der det immunosuppressive middelet er valgt fra cyklosporinn, takrolimus, sirolimus, en inhibitor av IMPDH, mycofenolat, mycofanolat mofetil, et anti-T-celle antistoff og OKT3.

19.

Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en Type IV hypersensitivitetsreaksjon ifølge krav 12, der fremgangsmåten praktiseres profylaktisk.