



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 319815

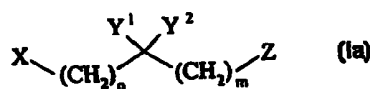
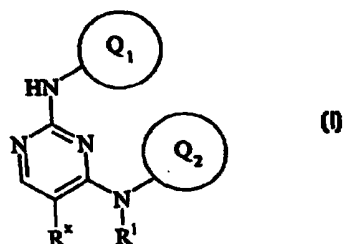
(13) B1

C 07 D 239/48, 401/12, A 61 K 31/505

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013038	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.12.20 PCT/GB99/04325
(22)	Inng.dag	2001.06.19	(85)	Videreføringsdag	2001.06.19
(24)	Løpedag	1999.12.20	(30)	Prioritet	1998.12.24, GB, 9828511
(41)	Alm.tilgj	2001.08.22			
(45)	Meddelt	2005.09.19			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB Global Intellectual Property, 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	Robert Hugh Bradbury, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Phillip John Jewsbury, Macclesfield, Cheshire, England, GB Elizabeth Janet Pease, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, England, GB Gloria Anne Breault, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, England, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Pyrimidinderivat, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk sammensetning.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet et pyrimidinderivat med formel (I):
hvor: R¹ er en eventuell substituent som definert deri;
R^x er valgt fra halogen, hydroksy, nitro, amino, cyano, merkapt, karboksy, sulfamoyl, formamido, ureido eller karbamoyl eller en gruppe med formel (Ib): A-B- C- som definert heri; Q₁ og Q₂ er uavhengig valgt fra aryl, en 5- eller 6-leddet monosyklisk gruppe; og en 9- eller 10-leddet bisyklisk heterosyklisk gruppe; og en eller begge Q₁ og Q₂ bærer på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom en substituent med formel (Ia) som definert heri; og Q₁ og Q₂ er eventuelt ytterligere substituert; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav; som er nyttige som anti-cancer midler; og fremgangsmåter for deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem.



Foreliggende oppfinnelse vedrører pyridinderivater eller farmasøytisk akseptable salter eller in vivo hydrolyserbare estere derav, som har celle-syklisk inhibitorisk aktivitet og som følgelig er nyttig for deres anti-cancer (så som anti-celle proliferative, anti-cellemigrerings og/eller apoptotisk) aktivitet og som derfor er nyttig i fremgangsmåte for behandling av menneske eller dyrelegemet. Oppfinnelsen vedrører også fremgangsmåter for fremstilling av nevnte pyrimidinderivater, farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem og deres anvendelse for fremstilling av medikamenter for anvendelse i dannelsen av en anti-cancer (anti-celle-proliferasjon/migrering og/eller apoptotisk) effekt i et varmblodig dyr så som mennesket.

En familie av intracellulære proteiner betegnet sykliner spiller en sentral rolle i cellesyklusen. Syntese og degradering av sykliner er tett regulert slik at deres nivå av ekspresjon varierer i løpet av cellesyklusen. Sykliner bindes til syklin-avhengig serin/treonin kinaser (CDK) og denne assosiasjonen er essensiell for CDK (så som CDK1, CDK2, CDK4 og/eller CDK6) aktiviteten innenfor cellen. Til tross for at de nøyaktige detaljene angående hvor hver av disse faktorene kombineres for å regulere CDK aktivitet ikke er fullstendig klarlagt dikterer balansen mellom de to om cellen vil forløpe gjennom cellesyklusen.

Nylig konvergens mellom onkogen og tumorsuppressor genforskning har identifisert regulering av innførsel i cellesyklusen så som nøkkelkontrollpunkt for mitogenese i tumorer. CDK ser ut til å være nedstrøms for et antall onkogene signaliseringsreaksjonsveier. Disregulering av CDK aktivitet ved oppregulering av sykliner og/eller delesjon av endogene inhibitorer ser ut til å være en viktig akse mellom mitogen signaliseringsvei og proliferasjon av tumorceller.

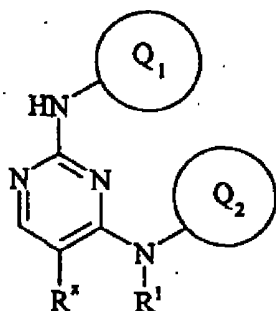
Det er derfor blitt anerkjent at en inhibitor av cellesyklus kinaser, spesielt inhibitorer av CDK2, CDK4 og/eller CDK6 (som opererer i S-fase, G1-S og G1-S fasen) bør være av verdi som en selektiv inhibitor for celleproliferasjon, så som vekst av pattedyrcancer celler.

Det antas videre at inhibisjon av fokal adhesjonskinase (FAK) som var involvert i signal transduksjonsreaksjonsveier induserer apoptose (celle-død) og/eller inhiberer celledifferensiering og en inhibitor av FAK kan derfor ha verdi som et anti-cancer middel.

- 5 Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av at visse 2,4-pyridin forbindelser overraskende inhiberer effekter av cellesykklusinaser som viser selektivitet for CDK2, CDK4 og CDK6, og som også inhiberer FAK og dermed innehar anti-cancer (anti-celledifferensierings/proliferasjons og/eller apoptotiske) egenskaper. Slike egenskaper er ventet å være av verdi for behandling av sykdomstilstander assosiert med feil celledifferensiering og celledifferensiering så som cancer (faste tumorer og leukemier), fibroproliferative og differensierende forstyrrelser, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi sarkom, haemangioma, akutte og kroniske nefropatier, ateroma, aterosklerose, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt og kronisk inflammasjon, bensykdommer og okkulerende sykdommer med retinal kar proliferasjon.

15

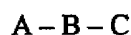
Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt et pyrimidinderivat med formel I:



20 hvor:

- R^1 er valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 alkyl [eventuelt substituert med en eller to substituent uavhengig valgt fra trifluormetyl, C_{3-5} -alkenyl [eventuelt substituert med opp til tre halogensubstituent, eller med en trifluormetylsubstituent, eller en fenylsubstituent], R^* er valgt fra halogen, nitro, amino, cyano, merkapt, karboksy, sulfamoyl, formamido, ureido eller karbamoyl eller en gruppe med formel (Ib):

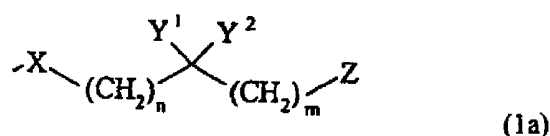
25



(Ib)

hvor:

- A er C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ sykloalkyl, fenyl, en mettet eller umettet monocyklisk ring inneholdende 5 eller 6 atomer eller en mettet bicyklisk ring inneholdende 9 eller 10 atomer, hvor minst en er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, hvori nevnte C₁₋₆alkyl og C₃₋₆alkenyl er eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra hydroksy, formamido, ureido, C₁₋₃alkylamino, di-(C₁₋₃alkyl)-amino, C₁₋₃alkoksy, C₃₋₈sykloalkyl, fenyl, en mettet eller umettet monocyklisk ring inneholdende 5 eller 6 atomer, idet minst ett er valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel, hvori en hvilken som helst fenyl eller 5- eller 6-leddet monocyklisk ring kan eventuelt være substituert med en eller flere halogen eller C₁₋₄alkyl;
- B er -O-, -S-, -C(O)- eller -NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, eller B er en direkte binding;
- C er C₁₋₄alkylen eller en direkte binding;
- Q₁ og Q₂ er uavhengig valgt fra fenyl eller en 5- eller 6-leddet monocyklisk gruppe (koblet via et ringkarbonatom og som inneholder en til tre heteroatomer uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen og svovel); eller Q₂ er en bicyklisk ring inneholdende 9 eller 10 atomer eller en 9- eller 10-leddet bicyklisk heterocyklisk gruppe (koblet via et ringkarbonatom og som inneholder en eller to nitrogenheteroatomer;
- og Q₁ bærer på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom en substituent ifølge formel (1a):



- [forutsatt at når tilstede i Q₁ er substituenten ifølge formel (1a) ikke ved siden av -NH-koblingen];

hvor:

- X er -O- eller -NH-;
- Y¹ er H, C₁₋₄alkyl eller OH;
- Y² er H eller C₁₋₄alkyl;
- Z er R^aO-, R^bR^cN-, R^eR^fNNR^g-, en nitrogen koblet mettet eller umettet monocyklisk heterocyklisk gruppe inneholdende 5 eller 6 atomer, idet minst en er valgt fra nitrogen,

[hvor nevnte heterocykliske gruppe er eventuelt substituert på et ringkarbon eller et ringnitrogen med C₁₋₄alkyl eller C₁₋₄-alkanoyl] hvor R^a, R^b, R^c, R^e, R^f og R^g er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₃₋₆sykloalkyl og hvor nevnte C₁₋₄ alkyl og C₂₋₄alkenyl er eventuelt substituert med fenyl;

5 n er 1, 2 eller 3;

m er 1, 2 eller 3;

og Q₁ kan eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom opp til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen;

10 og Q₂ kan eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom opp til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydrokso, tio, cyano, C₁₋₆alkyl, hydrokso-C₁₋₃alkyl, fluor-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkokso-C₁₋₃alkyl, morfolino, C₁₋₄alkokso, 2-morfolino-etokso, 2-imidazo-1-yl-etokso, C₁₋₄alkyltio, karbamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)karbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)karbamoyl, amino, C₂₋₄-alkanoylamino, sulfamoyl,

15 og også uavhengig, eller hvor hensiktsmessig i tillegg til overnevnte eventuelle substituenten, kan Q₂ eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbon-atom opp til to ytterligere substituenten uavhengig valgt fra fenyl-C₁₋₄alkyl, fenyl-C₁₋₄alkokso, fenyl, fenokso; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

20 Et egnet farmasøytisk akseptabelt salt av et pyrimidinderivat ifølge oppfinnelsen er for eksempel et syre-addisjonssalt av et pyrimidinderivat ifølge oppfinnelsen som er tilstrekkelig basisk, for eksempel, et syre-addisjonssalt med for eksempel en uorganisk eller organisk syre, for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, trifluoreddiksyre, sitronsyre eller maleinsyre. I tillegg er et ytterligere farmasøytisk
25 akseptabelt salt av et pyrimidinderivat ifølge oppfinnelsen som er tilstrekkelig surt et alkalimetallsalt, for eksempel et natrium eller kaliumsalt, et jordalkalisk metallsalt, for eksempel et kalsium eller magnesiumsalt, et ammoniumsalt eller et salt med en organisk base som tilveiebringer et fysiologisk akseptabelt kation, for eksempel et salt med metylamin, dimetylamin, trimetylamin, piperidin, morfolin eller tris-(2-
30 hydroksoetyl)amin.

Forbindelser ifølge formel (I) kan bli administrert i form av et promedikament som blir brutt ned i menneske eller dyrekroppen for å tilveiebringe en forbindelse ifølge formel

(I). Eksempler på promedikamenter innbefatter in vivo hydrolyserbare estere av en forbindelse ifølge formel (I).

En in vivo hydrolyserbar ester av en forbindelse ifølge formel (I) inneholdende
 5 karboksy eller hydroksygruppe er for eksempel en farmasøytisk akseptabel ester som blir hydrolysert i menneske eller dyrekroppen for å produsere opphavssyren eller alkohol. Egnede farmasøytisk akseptable estere for karboksy innbefatter C_1 -alkoksymetylestere for eksempel metoksymetyl, C_{1-6} alkanoyloksymetylestere for eksempel pivaloyloksymetyl, ftalidylestere, C_{3-8} sykloalkoksykarbonyloksy- C_{1-6} alkyl
 10 estere for eksempel 1-sykloheksylkarbonyloksyetyl; 1,3-dioksolen-2-onylmetylestere for eksempel 5-metyl-1,3-dioksolen-2-onylmetyl og C_{1-6} alkoksykarbonyloksyetylestere for eksempel 1-metoksykarbonyloksyetyl og kan bli dannet ved en hvilken som helst karboksygruppe i forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen.

15 En in vivo hydrolyserbar ester av en forbindelse ifølge formel (I) inneholdende en hydroksygruppe innbefatter uorganiske estere så som fosfatestere og α -acyloksyalkyletere og beslektede forbindelser som et resultat av in vivo hydrolyse av esteredbrytningen for å tilveiebringe opphavshydroksygruppen. Eksempler på α -acyloksyalkyletere innbefatter acetoksymetoksy og 2,2-dimetylpropionyloksi-metoksy.
 20 Valg av in vivo hydrolyserbar esterdannende grupper for hydroksy innbefatter alkanoyl, benzoyl, fenylacetyl og substituert benzoyl og fenylacetyl, alkoksykarbonyl (for å tilveiebringe alkylkarbonatestere), dialkylkarbamoyl og N-(dialkylaminoetyl)-N-alkylkarbamoyl (for å tilveiebringe karbamater), dialkylaminoacetyl og karboksyacetyl. Eksempler på substituenten på benzoyl innbefatter morfolino og piperazino koblet fra et
 25 ringnitrogenatom via en metylengruppe til 3- eller 4-posisjonen av benzoylringen.

Noen forbindelser ifølge formel (I) kan ha chirale sentre og/eller geometriske isomeriske sentre (E- og Z-isomerer), og det er underforstått at oppfinnelsen omfatter alle slike optiske, diastereo-isomerer og geometriske isomerer som innehar CDK
 30 og/eller FAK inhibitorisk aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører hvilke som helst og alle tautomere former av forbindelsene ifølge formel (I) som innehar CDK og/eller FAK inhibitorisk aktivitet.

Det er også underforstått at visse forbindelser ifølge formel (I) kan eksistere i solvatiserte og også i ikke-solvatiserte former så som for eksempel hydrerte former. Det er underforstått at oppfinnelsen omfatter alle slike solvaterter former som innehar CDK og/eller FAK inhibitorisk aktivitet.

5

Ifølge et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt et pyrimidinderivat ifølge formel (I) (som angitt ovenfor) hvori:

R^1 er hydrogen, metyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

10

Spesielt foretrukket aspekt ifølge oppfinnelsen omfatter et pyrimidinderivat hvor R^x er valgt fra fluor, klor, brom, nitro, amino, cyano, karboksy, metyl, metoksy, etoksy, etoksymetyl, vinyl, allyloksymetyl, hydroksymetyl, 2-hydroksyetoksymetyl, 4-hydroksybutoksymetyl, dimetylaminometyl, dietylaminometyl, ureidometyl, formamidometyl, metylaminometyl, isopropylaminokarbonyl, fenyl, benzyl, fenetyl, 15 benzoylamino, 4-fenylbutyryl, 2-fenylvinyl (eventuelt substituert med fluor), benzyloksymetyl, sykloheksyloksymetyl, 3-syklopentylpropionyl, morfolino, furyl, imidazolylmetyl, isoksazolylmetyl (eventuelt substituert med metyl), quinolinyl-aminometyl, benzotienylaminometyl, pyrazolylaminometyl, isoksazolylaminometyl, 20 tiazolyltiometyl og tetrazolyltiometyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

25

Et foretrukket aspekt ifølge oppfinnelsen er et pyrimidinderivat hvor Q_1 og Q_2 er valgt fra fenyl, pyridyl, indanyl, indazolyl, indolyl, quinolyl, pyrazolyl eller tiazolyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

30

Et aspekt ifølge oppfinnelsen er et pyrimidinderivat ifølge formel (I) hvor substituenten ifølge formel (Ia) er 3-amino-2-hydroksypropoksy, 3-metyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-dimetylaminopropoksy, 3-dimetyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-etyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-dietyl-aminopropoksy, 3-isopropylaminopropoksy, 3-isopropylamino-2-hydroksy-propoksy, 3-isopropylamino-2-hydroksy-2-metylpropoksy, 3-isobutylamino-2-hydroksypropoksy, 3-t-butylamino-2-hydroksypropoksy, 3-etoksy-2-hydroksy-propoksy, 3-(N-isopropyl-N-benzylamino)-2-hydroksypropoksy, 3-(N-allyl-N-metyl-amino)-2-hydroksypropoksy, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy, 3-(4-metyl-

piperazin-1-yl)-2-hydroksypropoksy, 3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-2-hydroksy-propoksy, 3-morfolinopropoksy, 3-morfolino-2-hydroksypropoksy, 3-syklopentyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroksypropoksy, 3-imidazol-1-ylpropoksy, 3-(N',N'-dimetylhydrazino)-2-hydroksypropoksy, 3-N',N'-dimetyl-amino-propylamino, 3-N',N'-dimetylaminopropylamino, 3-N',N'-dimetyl-amino-2-hydroksy-N-metylpropylamino, 3-N'-isopropylaminopropylamino eller 3-imidazol-1-ylpropylamino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

- Et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er et pyrimidinderivat ifølge formel (I) Q₂ er eventuelt substituert med halogen, hydroksy, cyano, C₁₋₆alkyl, hydroksy-C₁₋₃alkyl, fluor-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy-C₁₋₃alkyl, morfolino, C₁₋₄alkoksy, 2-morfolino-etoksy, 2-imidazo-1-yl-etoksy, C₁₋₄alkyltio, karbamoyl, amino, C₂₋₄alkanoylamino, sulfamoyl, fenyl-C₁₋₄alkyl, fenyl-C₁₋₄alkoksy, fenyl og fenoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

Et annet aspekt av oppfinnelsen er et pyrimidinderivat med formel (I) Q₁ er eventuelt substituert med halogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

20

Et spesifikt foretrukket pyrimidinderivat er:

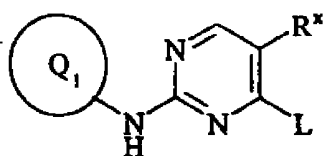
- 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]}-4-anilinopyrimidin;
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]}-4-(pyrid-2-yl-amino)pyrimidin;
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(isopropylaminopropoksy)anilino]}-4-(6-metylpyrid-2-yl-amino)pyrimidin;
 5-brom-2-{4-[3-isopropylaminopropoksy)anilino]}-4-anilinopyrimidin;
 5-brom-2-{4-[3-imidazol-1-yl)propoksy)anilino]}-4-(6-metylpyrid-2-ylamino)pyrimidin;
 4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylaminopropoksy)anilino]}-pyrimidin;
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]}-4-(4-kloranilino)-pyrimidin; eller
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]}-4-[N-(4,4,4-trifluorbutyl)anilino]pyrimidin;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

Et pyrimidinderivat ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en in vivo hydrolyserbar ester derav kan bli fremstilt ved en hvilke som helst fremgangsmåte kjent for å kunne anvendes for fremstilling av kjemisk beslektede forbindelser. Slike prosesser, når anvendt for å fremstille et pyrimidinderivat ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en in vivo hydrolyserbar ester derav, er gitt som et ytterligere trekk ifølge oppfinnelsen og er illustrert i følgende representative eksempler hvor dersom ikke annet er angitt R^1 , Q_1 , Q_2 , R^x , X , Y^1 , Y^2 , X , m og n har hvilke som helst av betydningene definert ovenfor for et pyrimidin derivat ifølge formel (I) dersom ikke en annen substituent er tegnet på ring Q_1 eller Q_2 kan ringen bære hvilke som helst av substituentene beskrevet ovenfor (eventuelt beskyttet etter behov). Når en substituent er tegnet på ring Q_1 innbefatter (dersom ikke annet er angitt) muligheter for at substituenten er på ring Q_2 , i tillegg til, eller i stedet for at substituenten er på ring Q_1 . Når X i dette avsnittet er definert som en $-NH-$ er det å bemerke at dette også innbefatter muligheten av X som $-NR^y-$. Nødvendig utgangsmateriale kan bli oppnådd ifølge standardprosedyrer innen organisk kjemi (se for eksempel Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March – også nyttig for generell rettleiding på reaksjonsbetingelser og reagenser). Fremstilling av slike utgangsmaterialer er beskrevet i vedlagte fremgangsmåter og eksempler. Alternative nødvendige utgangsmaterialer kan oppnås ved analoge prosedyrer som de illustrert og som er kjent for fagfolk innen organisk kjemi.

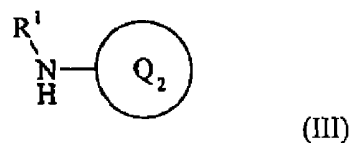
Som et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det følgelig tilveiebrakt følgende fremgangsmåte som omfatter:

a) omsetning av et pyrimidin ifølge formel (II):

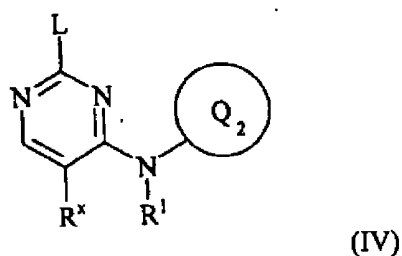


(II)

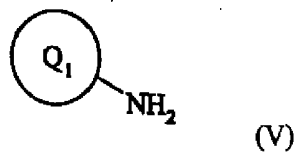
hvor L er en avspaltbar gruppe, med en forbindelse ifølge formel (III)



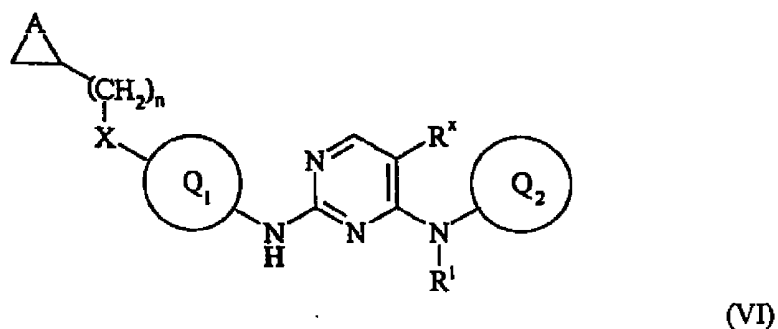
b) omsetning av et pyrimidin ifølge formel (IV):



hvor L er en forflyttbar gruppe, med en forbindelse ifølge formel (V):



c) for forbindelser ifølge formel (I) hvor n er 1, 2 eller 3, m = 1, Y² er H og Y¹ er OH, NH₂ eller SH ved omsetning av en 3-leddet heteroalkylring ifølge formel (VI):

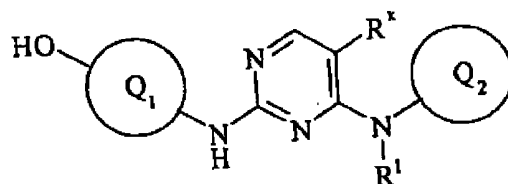


hvor A er O, S eller NH; med en nukleofil ifølge formel (VII):



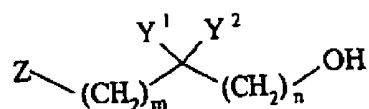
hvor D er H eller et egnet mot-ion;

d) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er oksygen:
ved omsetning av en alkohol ifølge formel (VIII):



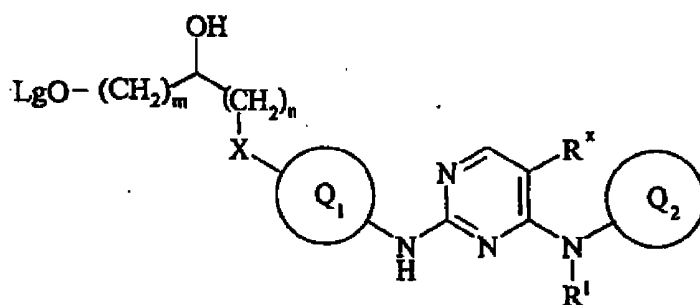
(VII)

med en alkohol ifølge formel (IX):



(IX)

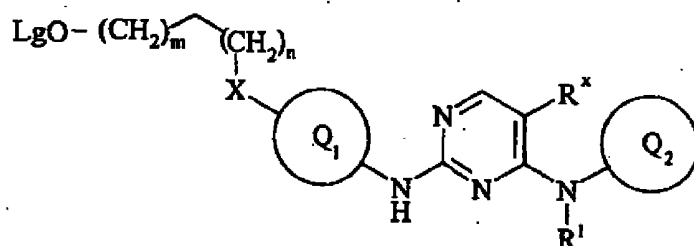
- e) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{S}-$, Y^1 er OH, Y^2 er H og m er 2 eller 3; omsetning af en forbindelse ifølge formel (X):



(X)

hvor LgO er en avspaltbar gruppe; med en nukleofil ifølge formel (VII);

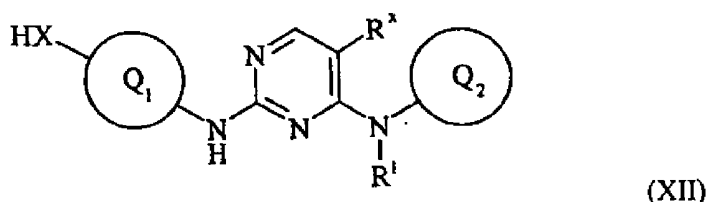
- f) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{S}-$; Y^1 og Y^2 er H; n er 1, 2 eller 3 og m er 1, 2 eller 3; omsetning af en forbindelse ifølge formel (XI):



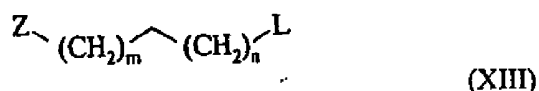
(XI)

hvor LgO er en avspaltbar gruppe; med en nukleofil ifølge formel (VII);

- g) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{S}-$; Y^1 og Y^2 er H; n er 1, 2 eller 3 og m er 1, 2 eller 3; omsetning af en forbindelse ifølge formel (XII):



med en forbindelse ifølge formel (XIII)



hvor L er en avspaltbar gruppe;

- 5 h) for forbindelser ifølge formel (I) hvor Z er HS-, ved omdanning av en tioacetat gruppe til en tilsvarende forbindelse;
- og deretter om nødvendig:
- i) omdanning av en forbindelse ifølge formel (I) til en annen forbindelse ifølge formel (I);
- 10 ii) fjerning av eventuelle beskyttelsesgrupper;
- iii) dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester.

L er en forflyttbar gruppe, egnede verdier for L er for eksempel, en halogen eller en sulfonyloksygruppe, for eksempel en klor, brom, metansulfonyloksy eller toluen-4-sulfonyloksygruppe. Alternative egnede grupper for L innbefatter halogen, mesyl, 15 metyltio og metylsulfinyl.

D er hydrogen eller et metion. Når D er et metion utgjør egnede verdier for D natrium og kalium.

20

LgO er en avspaltbar gruppe. Egnede verdier for LgO innbefatter mesylat og tosylat. Spesifikke reaksjonsbetingelser for ovennevnte reaksjoner er som følger:

Fremgangsmåte a)

- 25 Pyrimidiner ifølge formel (II) og aniliner ifølge formel (III) kan bli omsatt sammen:
- i) eventuelt i nærvær av en egnet syre, for eksempel en uorganisk syre så som saltsyre eller svovelsyre, eller en organisk syre så som eddiksyre eller maursyre. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel

diklormetan (DCM), acetonitril, butanol, tetrametylsulfom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid eller N-metylpyrrolidin-2-one og ved en temperatur i området, for eksempel, 0° til 150°C, hensigtsmæssig ved eller nær ved tilbakeløpstemperaturen; eller

- 5 ii) under standard Buchwald betingelser (se for eksempel J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 og 6066) for eksempel i nærvær av palladiumacetat, i et egnet løsningsmiddel for eksempel et aromatisk løsningsmiddel så som toluen, benzen eller xylen, med en egnet base for eksempel en uorganisk base så som cesiumkarbonat eller en organisk base så som kalium-t-butoksid, i nærvær av en
10 egnet ligand så som 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl og ved en temperatur i området 25-80°C.

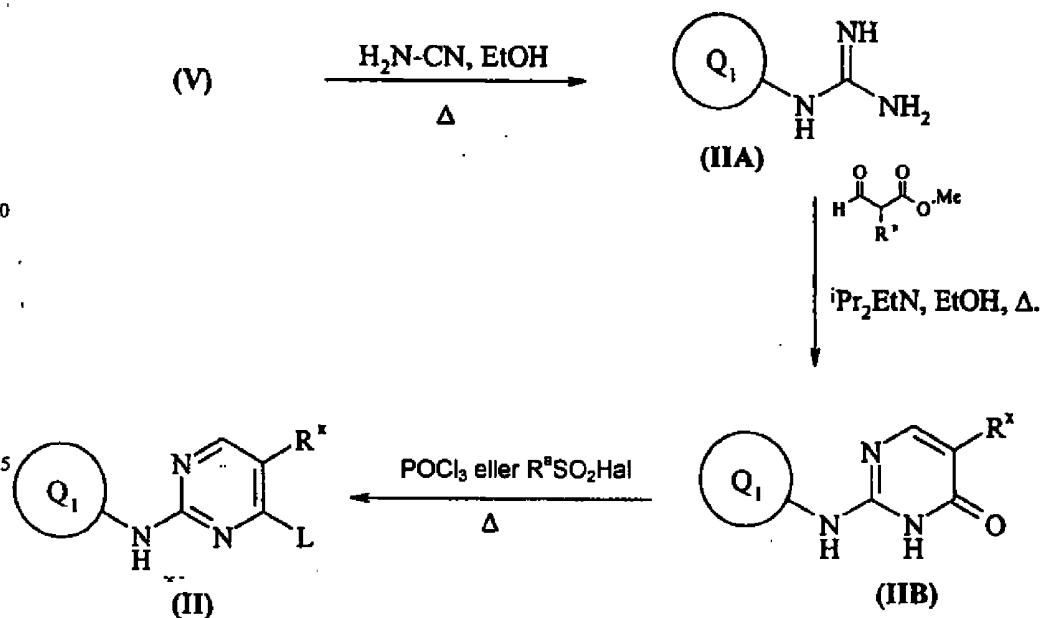
Pyrimidiner ifølge formel (II) kan bli fremstilt ifølge følgende skjema:

15

20

25

30



hvor R^a er en eventuell substituert alkyl eller arylgruppe og L er en forflyttbar gruppe som definert ovenfor. Det er foretrukket at R^a er metyl, etyl eller p-tolyl.

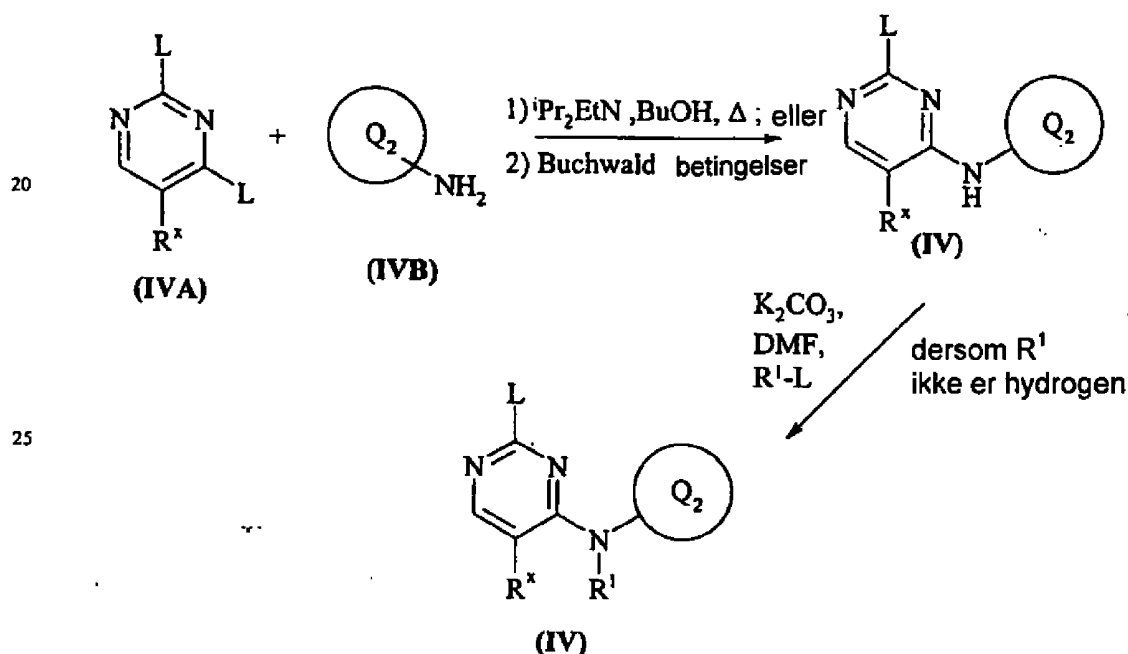
Aniliner med formel (III) er kommersielt tilgjengelig eller kan bli fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

Fremgangsmåte b)

Pyrimidiner ifølge formel (IV) og aniliner med formel (V) kan bli omsatt sammen, i) i nærvær av et egnet løsningsmiddel for eksempel et keton så som aceton eller en alkohol så som metanol eller butanol eller en organisk hydrokarbon så som toluen eller N-metylpyrrolidin, eventuelt i nærvær av en egnet syre så som de definert ovenfor (eller en egnet Lewis syre) og ved en temperatur i området 0°C til tilbakebøl, fortrinnsvis tilbakebøl; eller ii) under standard Buchwald betingelser som beskrevet ovenfor.

15

Pyrimidiner med formel (IV) blir fremstilt ifølge følgende skjema:



30 hvor L er en avspaltbar gruppe som definert ovenfor og R^1 er ikke hydrogen.

Aniliner med formel (V) er kommersielt tilgjengelig eller kan bli fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

Pyrimidiner med formel (IVA) er kommersielt tilgjengelig eller kan bli fremstilt ved for eksempel omsetning av en forbindelse ifølge formel (IVA) hvor L er $-\text{OH}$ (dvs. en uracil), med POCl_3 for å tilveiebringe en forbindelse ifølge formel (IVA) hvor L er $-\text{Cl}$.

5 Fremgangsmåte c)

Treleddete heteroarylringer ifølge formel (VI) og nukleofiler ifølge formel (VII) blir omsatt sammen ved en temperatur i området 20° til 100°C , fortrinnsvis 20° til 50°C , eventuelt i nærvær av et egnet løsningsmiddel, for eksempel N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller tetrahydrofuran.

10

Forbindelser ifølge formel (VI) kan bli fremstilt ifølge følgende skjemaer:

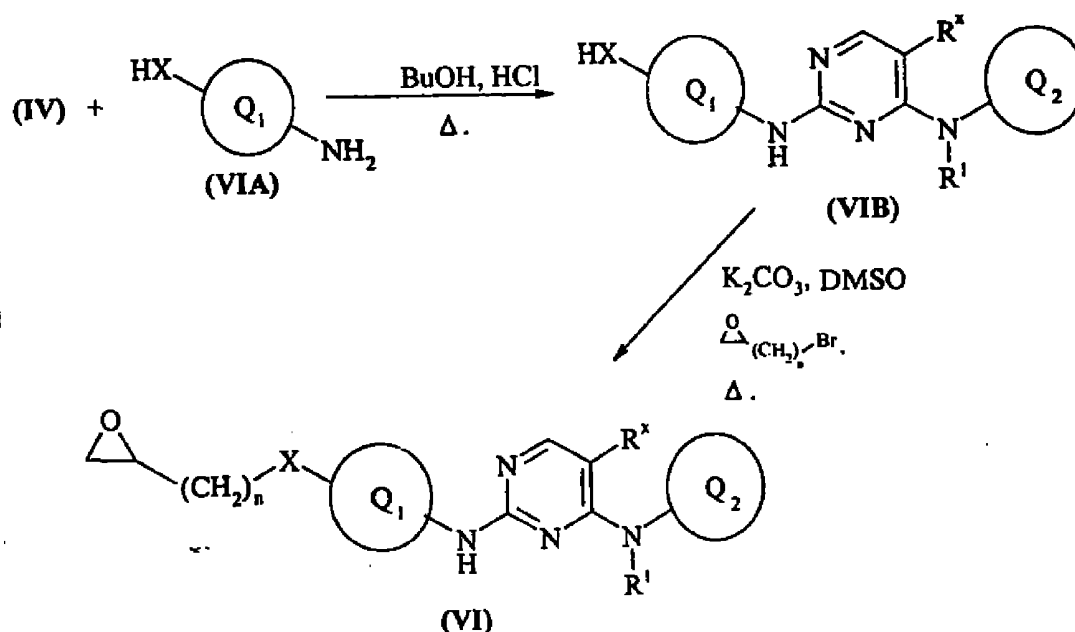
Skjema I):

For forbindelser ifølge formel (VI) hvor A er O, er X ikke karbon:

15

20

25

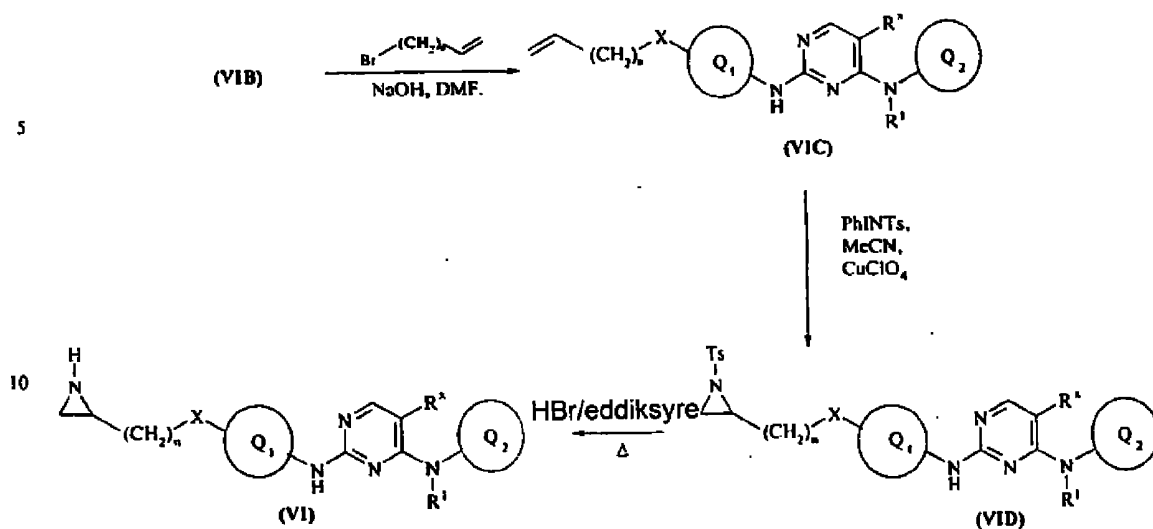


30

Omdanning av (VIB) til (VI) kan også bli oppnådd ved omsetning med $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$, eller en ekvivalent ester i DMF og tilstedeværelse av en base, etterfulgt av omsetning med et svovelylid så som $(\text{Me}_2\text{SOCH}_2)_2$ i et inert løsningsmiddel så som THF (se skjema V).

Skjema II):

For forbindelser ifølge formel (VI) hvor A er NH og X ikke er karbon:

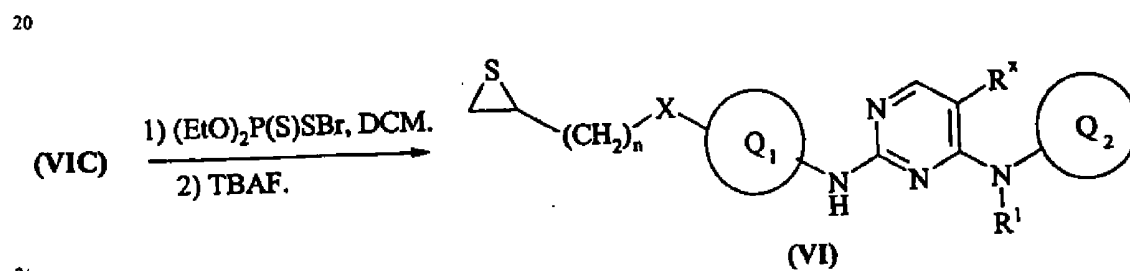


(for PhINT se for eksempel, Tet. Let., 1997, 38(39), 6897-6900; forbindelser ifølge

15 formel (VIC) kan også bli oksidert til epoksidet ved anvendelse av betingelser som ligner de i skjema IV) nedenfor);

Skjema III):

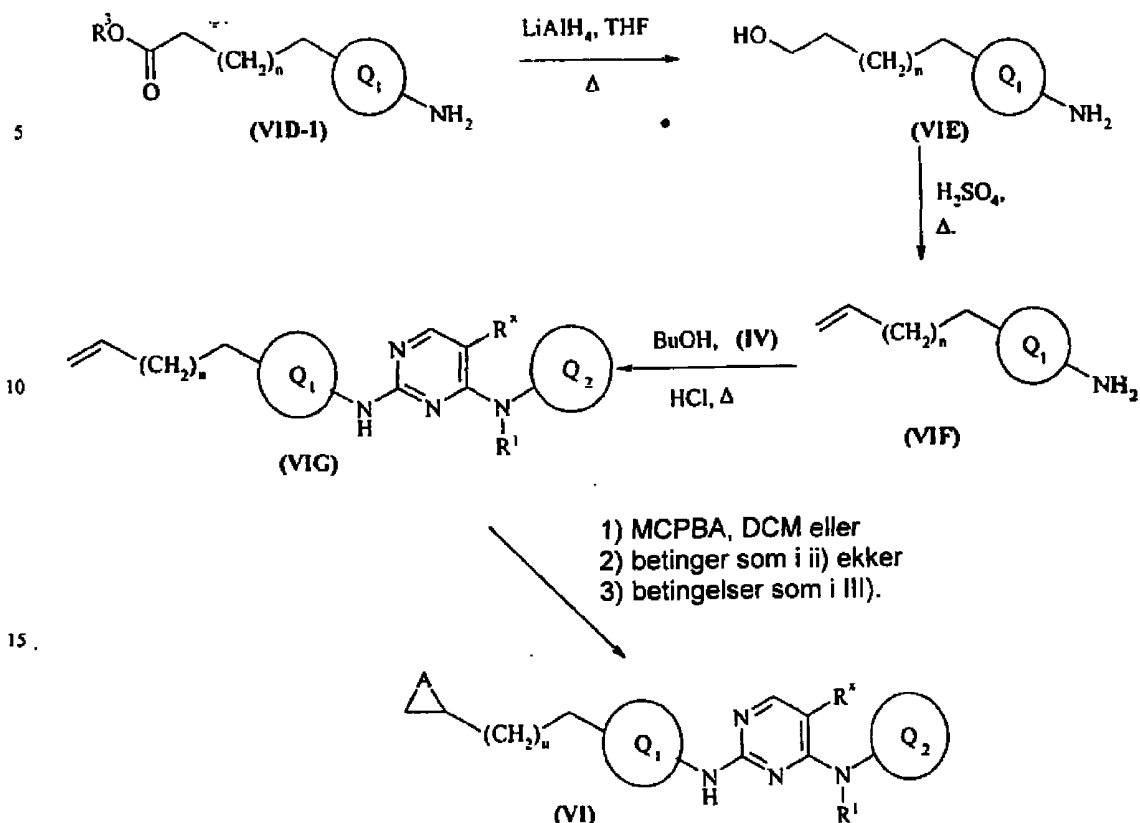
For forbindelser ifølge formel (VI) hvor A er S og X ikke er karbon:



(se for eksempel Synlett, 1994, 267-268);

Skjema IV):

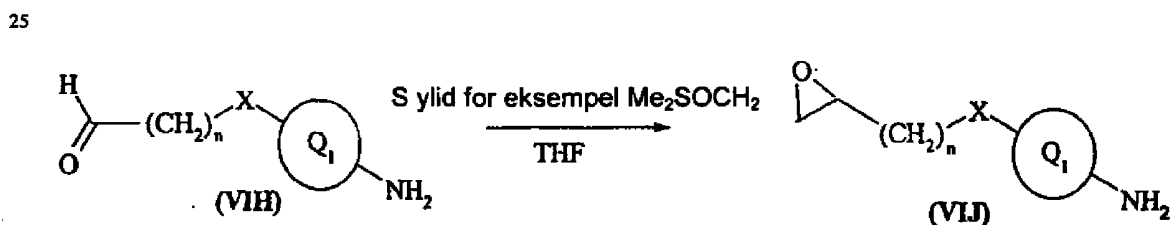
For forbindelser med formel (VI) hvor X er karbon



20 hvor R^3 sammen med $-\text{COO}-$ gruppen som de er koblet til danner en estergruppe, for eksempel en metylester eller en etylester.

Skjema V)

For forbindelser ifølge formel (VI) hvor X er CH_2 , O, NH eller S; Y er OH; n er 1, 2 eller 3 og m er 1:



(XB) blir omsatt med (IV) (se skjema I) for å tilveiebringe (VI).

En ekvivalent ester av (VIH) kan også bli anvendt. Se også Russ. Chem. Rev. 47, 975-990, 1978.

Forbindelser ifølge formel (VIH), (VII), (VIA) og (VID-1) er kommersielt tilgjengelig
5 eller blir fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

Fremgangsmåte d)

Alkoholer (for eksempel fenoler) ifølge formel (VIII) og alkoholer ifølge formel (IX)
kan bli omsatt sammen under standard Mitsunobu betingelser. For eksempel i nærvær
10 av dietylazodikarboksylat og trifenyfosfin, i et egnet løsningsmiddel så som
diklormetan, toluen eller tetrahydrofuran, ved en temperatur i området 0 til 80°C,
fortrinnsvis i området 20 til 60°C. Alternativt kan alkoholer (fenoler) ifølge formel
(VIII) bli alkylert med en egnet forbindelse ifølge formel (IX) hvor den terminale
hydroksygruppen er blitt erstattet av en egnet avspaltbar gruppe.

15

Alkoholer ifølge formel (VIII) blir dannet ifølge fremgangsmåten i I) ovenfor for
syntese av mellomproduktet (VIB) (hvor X er oksygen).

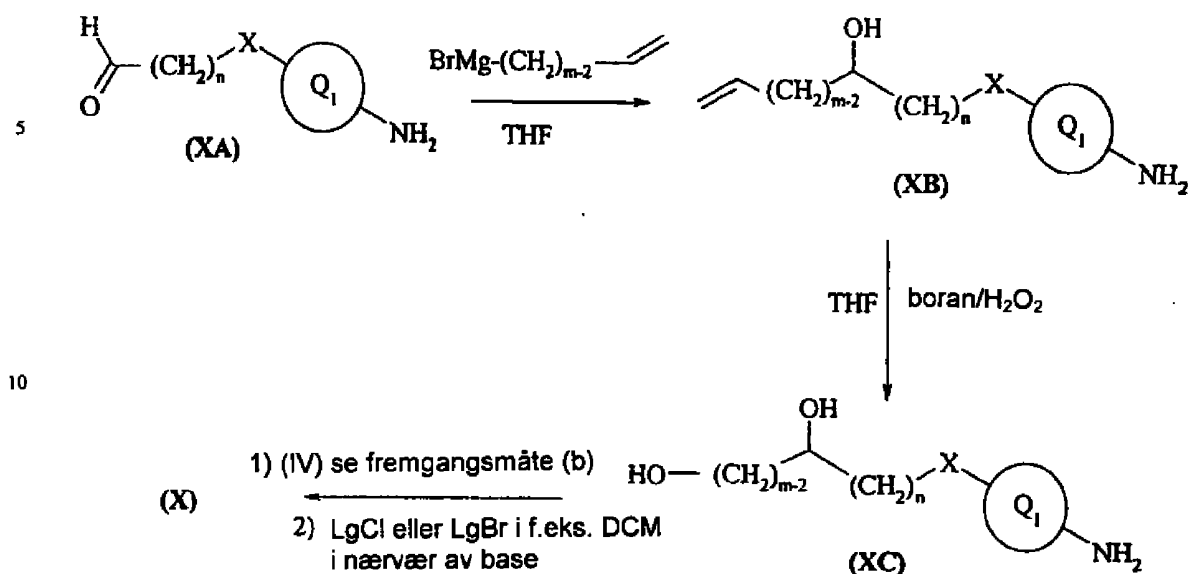
Alkoholer med formel (IX) er kommersielt tilgjengelig eller blir dannet ved
20 fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

I en fremgangsmåte analog med fremgangsmåte d) kan forbindelser hvor X er
-S- bli fremstilt ved omsetning av en forbindelse ifølge formel (VIII) hvor
hydroksygruppen er -SH, med en forbindelse ifølge formel (IX) hvori hydroksygruppen
25 er en avspaltbar gruppe så som mesylat eller tosylat.

Fremgangsmåte e)

Forbindelser ifølge formel (X) hvor X er -CH₂-, -O-, -NH- eller -S-; Y¹ er OH, Y² er H
og m er 2 eller 3 og nukleofiler ifølge formel (VII) blir omsatt sammen ved en
30 temperatur i området på 20° til 100°C, eventuelt i nærvær av et egnet løsningsmiddel,
for eksempel N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid eller tetrahydrofuran og eventuelt
i nærvær av en egnet base, så som kaliumkarbonat.

Forbindelser ifølge formel (X) blir fremstilt ifølge følgende skjema (m er 2 eller 3):



Rekkefølgen av trinnene 1) og 2) i det endelige trinnet kan bli reversert. En egnet base for trinn 2) er trietylamin.

Forbindelser ifølge formel (XA) og (VII) er kommersielt tilgjengelige eller blir fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet. For eksempel forbindelser ifølge formel (XA) hvor X er -NH-, -O- eller -S- kan bli fremstilt ved omsetning av en forbindelse ifølge formel (VIA) med et egnet halogenaldehyd eller tilsvarende ester under standardbetingelser for slike reaksjoner.

25 Fremgangsmåte f)

Forbindelser ifølge formel (XI) og nukleofiler ifølge formel (VII) blir omsatt sammen som beskrevet for fremgangsmåte e) ovenfor.

Forbindelser ifølge formel (XI) blir fremstilt på en analog måte til trinn 2) i det endelige trinnet ifølge fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser ifølge formel (X) ovenfor. Nødvendige primære alkoholutgangsmaterialer er kommersielt tilgjengelige eller blir fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

30 Fremgangsmåte g)

Forbindelser ifølge formel (XII) og (XIII) blir omsatt i et inert løsningsmiddel så som DMF i nærvær av en base så som kaliumkarbonat.

Forbindelser ifølge formel (XII) har samme generiske formel som forbindelser ifølge formel (VIB) beskrevet heri og blir fremstilt som beskrevet for forbindelsene (se skjema I). Forbindelser ifølge formel (XIII) er kommersielt tilgjengelige eller blir fremstilt ved fremgangsmåter kjent innenfor fagområdet.

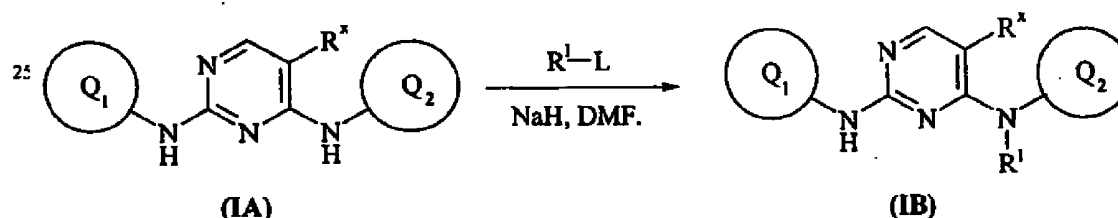
Fremgangsmåte h)

For forbindelser ifølge formel (I) hvor Z er SH blir omdanning av en tioacetatgruppe til en tilsvarende forbindelse utført som beskrevet heri for omdanning av forbindelser ifølge formel (IJ) til (IK).

Egnede utgangsmaterialer inneholdende en tioacetatgruppe blir fremstilt fra tilsvarende forbindelser inneholdende en avspaltbar gruppe så som mesylat eller tosylat (fremstilt ved anvendelse av standardbetingelser fra tilsvarende hydroksyforbindelse) ved anvendelse av tioleddiksyre som beskrevet heri for omdanning av forbindelser ifølge formel (IG) til (IJ).

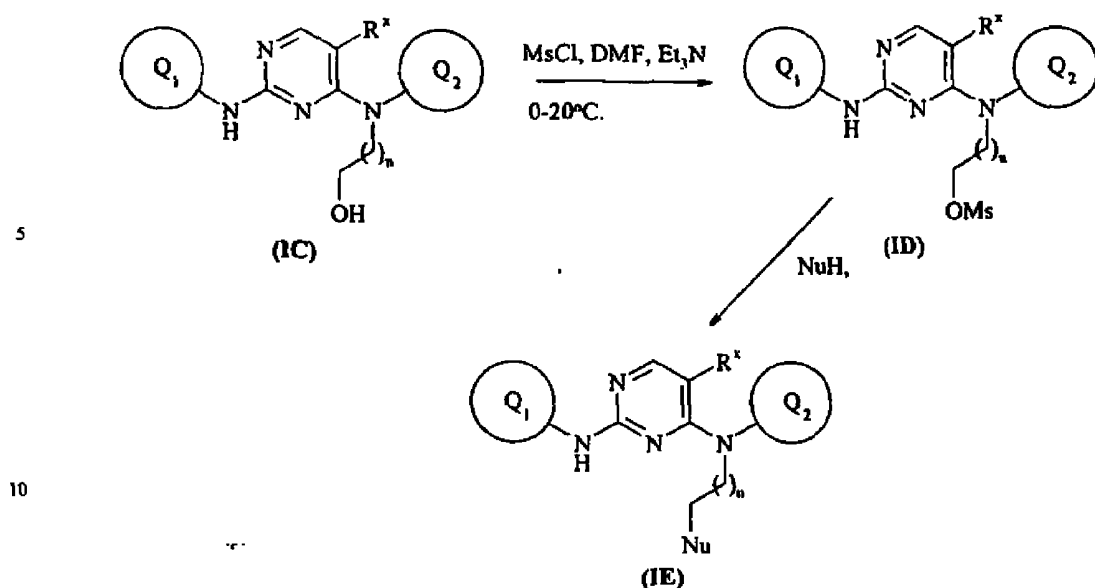
Eksempler på omdanninger av en forbindelse ifølge formel (I) til en annen forbindelse med formel (I) er:

i) omdanning av R^1 som hydrogen til en annen R^1 for eksempel:



30 hvor L er en forflyttbar gruppe som definert ovenfor og R^1 i ovennevnte diagram er ikke lik hydrogen:

ii) omdanning av R^1 som en substituert sidekjede til en annen substituert sidekjede, for eksempel:

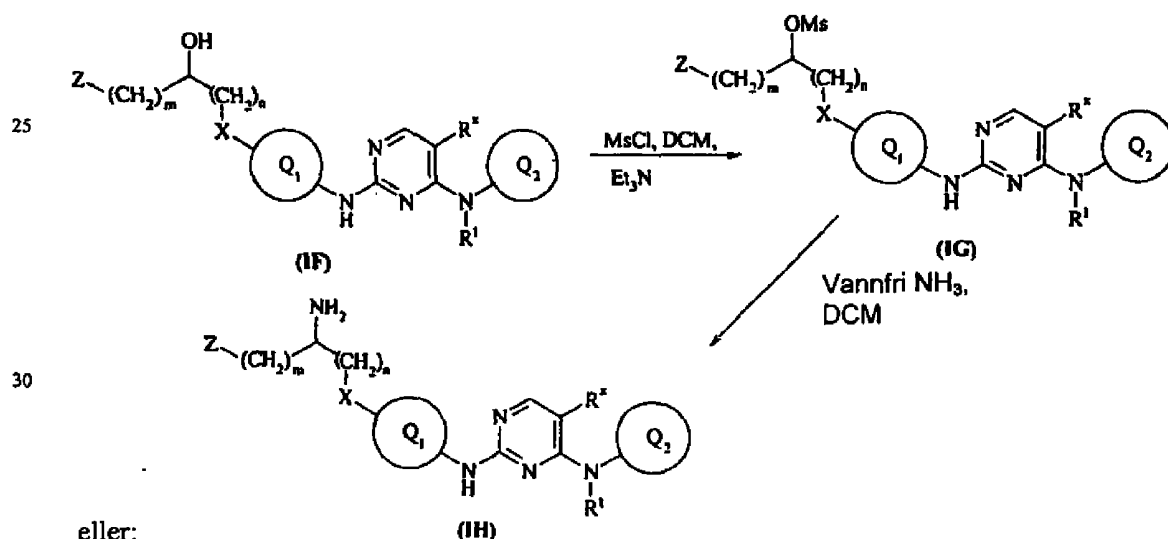


hvor Ms er metansulfonyl, og Nu er en nukleofil som introduserer en substituent som er en valgfri substituent for R^1 som definert i formel (I), så som Nu er $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_1$.

15 4alkyl, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$ eller $-\text{CN}$ (NB hydroksylgruppen behøver ikke nødvendigvis være på terminal karbon som angitt ovenfor);

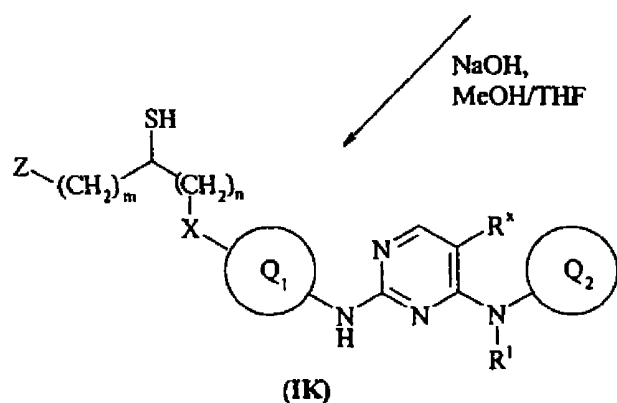
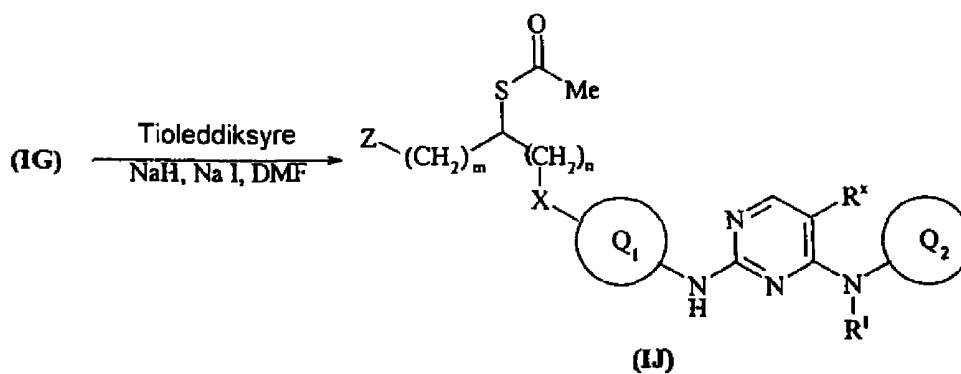
iii) omdanning av en sidekjede ifølge formel (Ia) til en annen sidekjede ifølge formel (Ia) for eksempel:

I) for forbindelser ifølge formel (I) hvor Y^2 er H og Y^1 er NH_2 (angitt nedenfor ved anvendelse av ammoniakk), C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkyltio, $-\text{NHC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{3-8}\text{sykloalkyl}$, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, morfolino eller tiomorfolino;

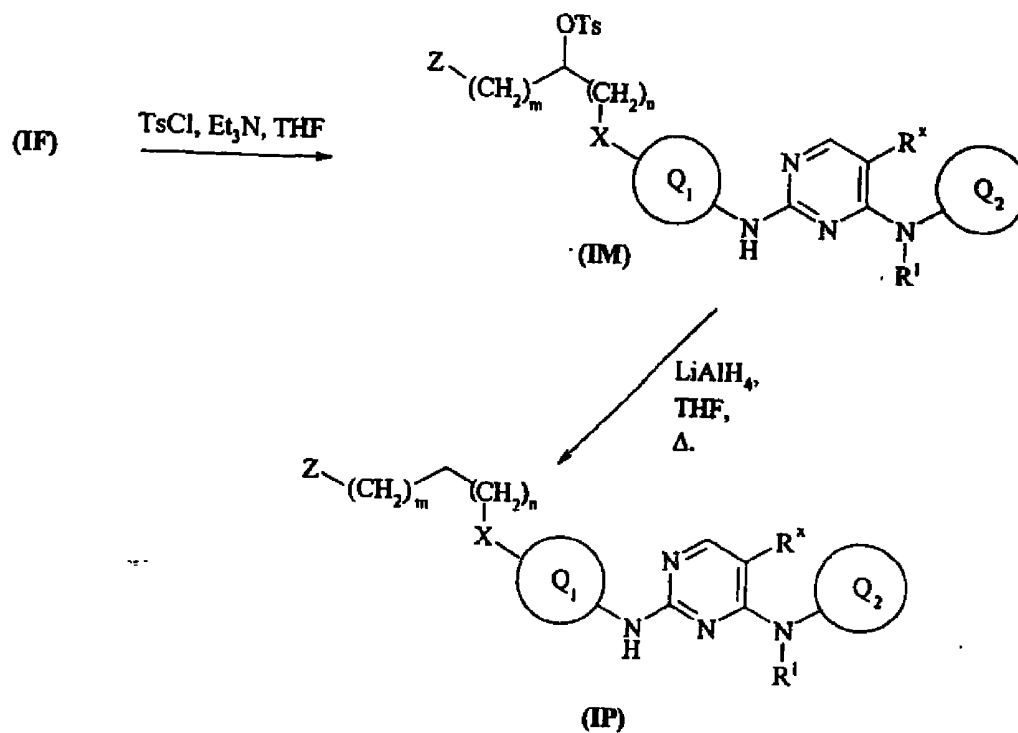


eller:

for forbindelser ifølge formel (I) hvor Y^2 er H og Y^1 er S:



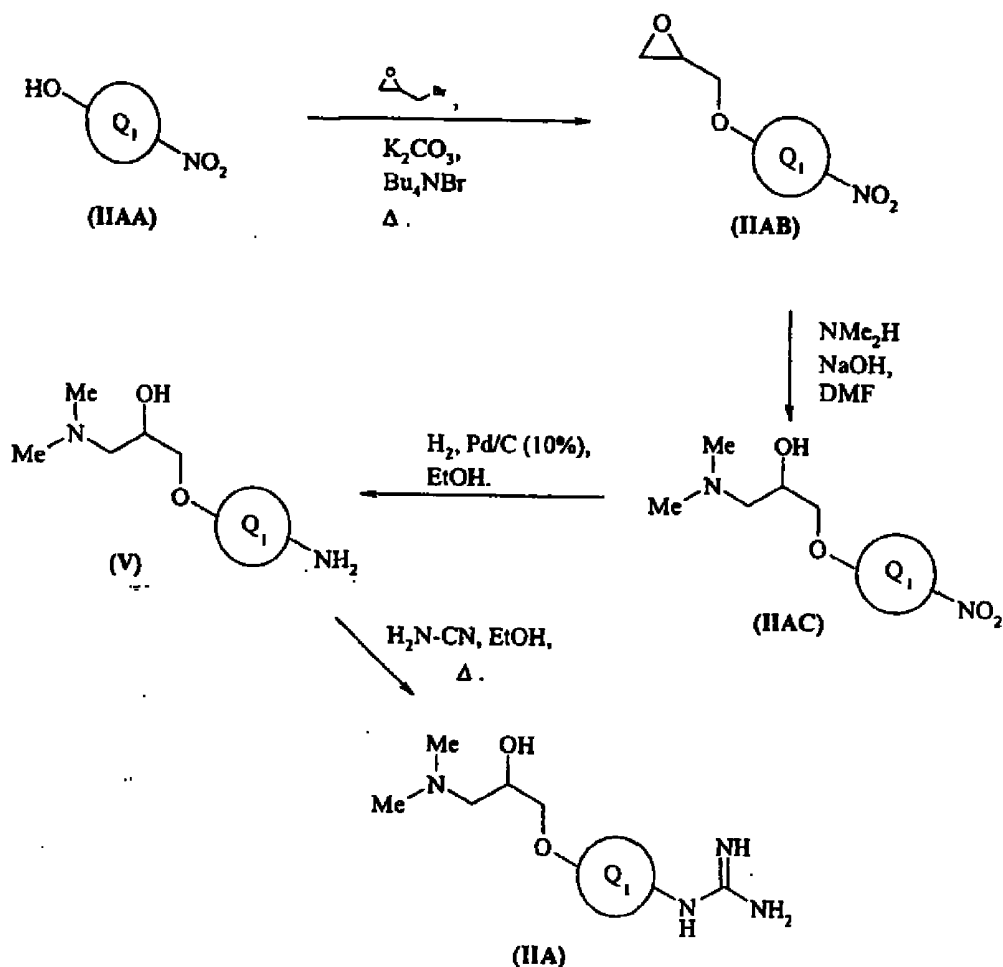
III) for forbindelser ifølge formel (I) hvor Y^2 er H og Y^1 er H:



Det er å bemerke at disse reaksjonene er også egnede for omdanning av en sidekjede ifølge formel (Ia') til en annen sidekjede ifølge formel (Ia').

- iv) Omdanning av en verdi for R^x til en annen verdi for R^x ved anvendelse av standardteknikker, for eksempel, omdanning av R^x som hydroksy til C_{1-3} alkoksy.

Fagfolk som leser dette vil bemerke at manipulering av sidekjeden (Ia) eller (Ia') beskrevet i fremgangsmåtene c), d), e), f), g) og h) og iii) ovenfor og av sidekjeden R^1 i i) og ii) ovenfor kan også bli utført på mellomprodukter, for eksempel for å danne mellomprodukter ifølge formlene (II), (IIA), (IIB) eller (V). For eksempel:



En foretrukket fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen er fremgangsmåte b).

Det er å bemerke at visse av de forskjellige ringsubstituentene i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli introdusert ved standardaromatiske substitusjonsreaksjoner eller dannet ved konvensjonelle funksjonell gruppemodifikasjoner enten før eller rett etter fremgangsmåtene beskrevet ovenfor, og er i dette henseendet innbefattet i fremgangsmåteaspektet ifølge oppfinnelsen. Slike reaksjoner og modifikasjoner innbefatter, for eksempel, innføring av en substituent ved hjelp av en aromatisk substitusjonsreaksjon, reduksjon av substituent, alkylering av substituent og oksidasjon av substituent. Reagenser og reaksjonsbetingelsene for slike prosedyrer er velkjent innenfor det kjemiske området. Spesielle eksempler på aromatiske substitusjonsreaksjoner innbefatter innføring av en nitrogruppe ved anvendelse av konsentrert salpetersyre, innføring av en acylgruppe ved anvendelse av for eksempel et acylhalid og Lewis syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts betingelser; innføring av en alkylgruppe ved anvendelse av et alkylhalid og Lewis syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts betingelser; og innføring av en halogengruppe. Spesielle eksempler på modifikasjoner innbefatter reduksjon av en nitrogruppe til en aminogruppe ved for eksempel katalytisk hydrogenering med en nikkelkatalysator eller behandling med jern i nærvær av saltsyre med oppvarming; oksidasjon av alkyltio til alkylsulfenyl eller alkylsulfonfyl.

Det er også å bemerke at i noen av reaksjonene nevnt heri kan det være nødvendig/ønskelig å beskytte eventuelt sensitive grupper i forbindelsene. I de tilfellene hvor beskyttelse er nødvendig eller ønskelig og egnede metoder for beskyttelse er kjent for fagfolk innenfor dette området. Konvensjonelle beskyttelsesgrupper kan bli anvendt i henhold til standardpraksis (for illustrasjon se T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Dersom reaktantene innbefatter grupper så som amino, karboksy eller hydroksy kan det være ønskelig å beskytte gruppen i noen av reaksjonene nevnt heri.

30

En egnet beskyttelsesgruppe for en amino eller alkylaminogruppe er for eksempel en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en alkoksykarbonylgruppe, for eksempel en metoksykarbonyl, etoksykarbonyl eller t-butoksykarbonylgruppe, en arylmetoksykarbonylgruppe, for eksempel benzyloksykarbonyl, eller en aroylgruppe,

- for eksempel benzoyl. Avbeskyttelsesbetingelser for ovennevnte beskyttelsesgrupper varierer nødvendigvis med valg av beskyttelsesgruppe. En acylgruppe så som en alkanoyl eller alkoksykarbonylgruppe eller en aroylgruppe kan dermed for eksempel bli fjernet for eksempel ved hydrolyse med en egnet base så som alkalimetallhydroksid, for eksempel litium eller natriumhydroksid. Alternativt kan en acylgruppe så som en t-butoksykarbonylgruppe for eksempel bli fjernet ved behandling med en egnet syre så som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre eller trifluoreddiksyre og en arylmetoksykarbonylgruppe så som en benzyloksykarbonylgruppe kan for eksempel bli fjernet ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon, eller ved behandling med en Lewis syre for eksempel bortris(trifluoracetat). En egnet alternativ beskyttelsesgruppe for en primær aminogruppe er for eksempel en ftaloylgruppe som kan bli fjernet ved behandling med et alkylamin, for eksempel dimetylaminopropylamin, eller med hydrazin.
- En egnet beskyttelsesgruppe for en hydroksygruppe er for eksempel en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en aroylgruppe, for eksempel benzoyl, eller en arylmetylgruppe, for eksempel benzyl. Avbeskyttelsesbetingelser for ovennevnte beskyttelsesgrupper vil nødvendigvis variere med valg av beskyttelsesgruppe. For eksempel vil følgelig en acylgruppe så som en alkanoyl eller en aroylgruppe for eksempel bli fjernet ved hydrolyse med en egnet base så som et alkalimetallhydroksid, for eksempel litium eller natriumhydroksid. Alternativt kan en arylmetylgruppe så som en benzylgruppe for eksempel bli fjernet ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.
- En egnet beskyttelsesgruppe for en karboksygruppe er for eksempel en forestringsgruppe, for eksempel en metyl eller en etylgruppe som kan bli fjernet, for eksempel ved hydrolyse med en base så som natriumhydroksid, eller for eksempel en t-butylgruppe som for eksempel kan bli fjernet ved behandling med en syre, for eksempel en organisk syre så som trifluoreddiksyre, eller for eksempel en benzylgruppe som for eksempel kan bli fjernet ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.

Beskyttelsesgrupper kan bli fjernet ved et hvilket som helst hensiktsmessig trinn i syntesen ved anvendelse av konvensjonelle teknikker velkjente innenfor det kjemiske området.

- 5 Mange av mellomproduktene definert heri er nye, for eksempel de ifølge formel II og IV og de er gitt som ytterligere trekk ved oppfinnelsen.

ANALYSE

- Som angitt nedenfor innehar pyrimidinderivatet definert i foreliggende oppfinnelse anti-
 10 celle-prolifereringsaktivitet så som anti-cancer aktivitet som antas å oppstå for CDK og/eller FAK inhibitorisk aktivitet til forbindelsen. Disse egenskapene kan for eksempel bli vurdert ved anvendelse av prosedyren angitt nedenfor:

CDK4 inhibisjonsanalyse

- 15 Følgende forkortelser er blitt anvendt:

HEPES er N-(2-hydroksyetyl)piperazin-N'-(2-etansulfonsyre)

DTT er ditiotreitol

PMSF er fenylmetylsulfonylchlorid

- 20 Forbindelsene ble testet i en in vitro kinase analyse i 96 brønn format ved anvendelse av scintillasjonsproksimitetsanalyse (SPA – oppnådd fra Amersham) for måling av innkorporering av [γ -33-P]-adenosin trifosfat inn i et testsubstrat (GST-retinoblastom). I hver brønn ble det plassert forbindelsen som skulle bli testet (fortynnet i DMSO og vann for korrekte konsentrasjoner) og i kontrollbrønnene ble enten p16 som en
 25 inhibitor kontroll eller DMSO som en positiv kontroll.

- Omtrent 0,5 μ l CDK4/syklin D1 delvis-renset enzym (mengde avhengig av enzymaktivitet) fortynnet i 25 μ l inkubasjonsbuffer tilsatt til hver brønn og deretter 20 μ l GST-Rb/ATP/ATP33 blanding (inneholdende 0,5 μ g GST-Rb og 0,2 μ M ATP og
 30 0,14 μ Ci [γ -33-P]-adenosin trifosfat), og den resulterende blandingen ble forsiktig ristet og deretter inkubert ved romtemperatur i 60 minutter. Til hver brønn ble det deretter tilsatt 150 μ l stoppløsning inneholdende (0,8 mg/brønn protein A-PVT SPA bead (Amersham)), 20 pM/brønn anti-glutation transferase, kanin IgG (oppnådd fra

Molecular Probes), 61 mM EDTA og 50 mM HEPES pH 7,5 inneholdende 0,05% natriumazid.

Platene ble forseglet med Topseal-S plateforseglere, latt stå i to timer og deretter
 5 sentrifugert ved 2500 rpm, 1124xg i 5 minutter. Platene ble avleset på en Topcount i 30 sekunder pr brønn.

Inkubasjonsbufferen anvendt for å tynne enzymet og substratblandingene inneholdt 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 µM natriumvanadat, 100 µM NaF,
 10 10 mM natrium glycerofosfat, BSA (1 mg/ml totalt).

Som en kontroll kan en annen kjent inhibitor av CDK4 bli anvendt i stedet for p16.

Testsubstrat

15 I denne analysen ble bare del av retinoblastom (Science 1987 Mar13;235(4794):1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., L. J., Shew J.Y., Lee E.Y.) anvendt, fusjonert til en GST tag. PCR av retinoblastom aminosyrene 379-928 (oppnådd fra retinoblastom plasmid ATCC pLRbRNL) ble utført og sekvensen klonet inn i pGEX 2T fusjonsvektor (Smith D. B. And Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); som inneholdt en tac promoter for
 20 induserbar ekspresjon. Indre lac I^q gen for anvendelse i en hvilke som helst E. coli vert, og en kodende region for trombin spaltning – oppnådd fra Pharmacia Biotech) som ble anvendt for å amplifisere aminosyrene 792-928. Denne sekvensen ble igjen klonet inn i pGEX 2T.

25 Retinoblastom 792-928 sekvensen oppnådd på denne måten ble uttrykt i E. Coli (BL21 (DE3) pLysS celler) ved anvendelse av standard induserbare ekspresjonsteknikker, og renset som følger.

E. coli pasta ble resuspendert i 10 ml/g NETN buffer (50 mM Tris pH 7,5, 120 mM
 30 NaCl, 1 mM EDTA, 0,5% v/v NP-40, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml aprotinin og 1 µg/ml pepstatin) og sonikert i 2 x 45 sekunder per 100 ml homogenat. Etter sentrifugering ble supernatanten applisert på en 10 ml glutation Sepharose kolonne (Pharmacia Biotech, Herts, UK), og vasket med NETN buffer. Etter vasking med kinase

buffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml aprotinin og 1 µg/ml pepstatin) ble proteinet eluert med 50 mM redusert glutation i kinasebuffer. Fraksjoner inneholdende GST-Rb(792-927) ble slått sammen og dialysert mot kinase buffer. Det endelige produktet ble analysert ved
 5 Sodium Dodeca Sulfate (SDS) PAGE (Polyacrylamide gel) ved anvendelse av 8-16% tris-glycin geler (Novex, San Diego, USA).

CDK4 og syklin D1

CDK4 og syklin D1 ble klonet fra RNA fra MCF-7 cellelinje (oppnådd fra ATCC
 10 nummer:HTB22, bryst adenocarcinomlinje) som følger. RNA ble dannet fra MCF-7 celler deretter revers transkribert ved anvendelse av oligo dT primere. PCR ble anvendt for å amplifisere den fullstendige kodende sekvensen til hvert gen [CDK4 aminosyrer 1-303; Ref. Cell 1992 Oct 16; 71(2): 323-334; Matsumine H. Ewen M.E., Stron D.K., Kato J.Y., Hanks S. K., Roussel M.F., Sherr C.J. and Cyclin D1 aminosyrer 1-296;
 15 Ref.Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1991; 56:93-97; Arnold A., Motokura T., Bloom T., Kronenberg, Ruderman J., Juppner H., Kim H.G.].

Etter sekvensering ble PCR produktene klonet ved anvendelse av standardteknikker inn i insektspresjonsvektor pVL1393 (oppnådd fra Invitrogen 1995 katalog nr: V1392-
 20 20). PCR produktene ble deretter uttrykt dobbelt (ved anvendelse av en standard virus Baculogold ko-infeksjonsteknikk] inn i insekt SF21 celledsystemet (Spodoptera Frugiperda celler avledet fra ovarieev fra Fall Army Worm – kommersielt tilgjengelig).

25 Følgende eksempel tilveiebringer detaljer angående produksjon av Cyclin D1/CDK4 i SF21 celler (i TC100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic) som har dobbelinfeksjon MOI3 for hvert virus av Cyclin D1 & CDK4.

Eksempel på produksjon av Cyclin D1/CDK4

30 SF21 celler dyrket i rulleflaskekultur til $2,33 \times 10^6$ celler/ml ble anvendt for å inokulere 10 x 500 ml rulleflasker med $0,2 \times 10^6$ celler/ml. Rulleflaskene ble inkubert på en rulleinnretning ved 28°C.

Etter 3 dager (72 timer) ble cellene telt og et gjennomsnitt fra to flasker funnet å inneholde $1,86 \times 10^6$ celler/ml. (99% levedyktighet). Kulturene ble deretter infisert med dobbeltvirus med en MOI3 for hvert virus.

- 5 10 x 500 ml ble infisert med JS303 Cyclin D1 virus titer – 9×10^7 pfu/ml. JS304 CDK4 virus titer – 1×10^8 pfu/ml.

$$\text{Syklin D1} \quad \frac{1,86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{0,9 \times 10^8} = 31 \text{ ml virus for hver 500 ml flaske.}$$

10 $\text{CDK4} \quad \frac{1,86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{1 \times 10^8} = 28 \text{ ml virus for hver 500 ml flaske.}$

Virusene ble blandet sammen før tilsetning til kulturene og kulturene ble returnert til rulleinnretning 28°C.

15

Etter 3 dager (72 timer) etter infeksjon ble 5 liter av kulturen høstet. Det totale celletallet ved høsting var $1,58 \times 10^6$ celler/ml (99% levedyktige). Cellene ble sentrifugert ved 2500 rpm, 30 min. 4°C i Heraeus Omnifuge 2,0 RS i 250 ml. blandinger. Supernatanten ble kastet.

20

20 palleter med ca 4×10^8 celler/pellet ble hurtigfrosset i LN₂ og lagret ved -80°C i CCRF kaldt rom. SF21 cellene ble deretter hypotonisk lysert ved resuspending i lyseringsbuffer (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM magnesiumklorid, 1 mM DTT, 10 mM glycerofosfat, 0,1 mM PMSF, 0,1 mM natriumfluorid, 0,1 mM natrium ortovanadat, 5

25 $\mu\text{g/ml}$ aprotinin, 5 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin og 20% w/v sukrose) og tilsetning av iskaldt deionisert vann. Etter sentrifugering ble supernatanten applisert på en Poros HQ/M 1,4/100 anionbyttekolonne (PE Biosystems, Hertford, UK). CDK4 og Cyclin D1 ble koeluert med 375 mM NaCl

30

i lyseringsbuffer og nærvær derav undersøkt ved Western blot ved anvendelse av egnede anti-CDK4 og anti-Cyclin D1 antistoffer (oppnådd fra Santa Cruz Biotechnology, California, US). P16 kontroll (Nature 366:704-707; 1993; Serrano M, Hannon GJ, Beach D)

p16 (naturlig inhibitor av CDK4/Cyclin D1) ble amplifisert fra HeLa cDNA (Hela celler oppnådd fra ATCC CCL2, human epiteloid carcinom fra cerviks; Cancer Res. 12: 264, 1952), klonet inn i pTB 375 NBSE som hadde en 5' His tag, og transformert ved anvendelse av standardteknikker inn i BL21 (DE3) pLysS celler (oppnådd fra Promega; 5 Ref. Studier F. W. And Moffat B. A., J. Mol. Biol., 189, 113, 1986). En 1 liter kultur ble dyrket til hensiktsmessig OD og deretter induisert med IPTG for å uttrykke p16 over natt. Cellene ble deretter lysert ved sonikering i 50 mM natriumfosfat, 0,5M natriumklorid, PMSF, 0,5 µg/ml leupeptin og 0,5 µg/ml aprotinin. Blandingen ble sentrifugert ned, supernatant tilsatt til nikkelchelatkuler og blandet i 1 ½ time. Kulene 10 ble vasket i natriumfosfat, NaCl pH 6,0 og p16 produkt eluert i natriumfosfat, NaCl pH 7,4 med 200 mM imidazol.

PTB NBSE ble konstruert fra pTB 375 NBPE som følger:

15 PTB375

Bakgrunnsvektoren anvendt for produksjon av pTB 375 var pZEN0042 (se UK patent 2253852) og inneholdt tetA/tetR induserbar tetrasyklin resistent sekvens fra plasmid RP4 og cer stabilitetssekvens fra plasmid pKS492 i en pAT153 avledet bakgrunn. PTB375 ble dannet ved tilsetning av en ekspresjonskassetten bestående av T7 gen 10 20 promoter, multipl kloningssete og T7 gen 10 termineringssekvens. I tillegg ble en terminatorsekvens konstruert for å redusere transkripsjonell gjennomlesning fra bakgrunnsvektoren inkludert oppstrøms for ekspresjonskassetten.

PTB 375 NBPE

25 Unikt EcoRI restriksjonssete tilstede i pTB 375 ble fjernet. Et multipl kloningssete inneholdende gjenkjenningsssekvenser for restriksjonsenzymene NdeI, BamHI, PstI og EcoRI ble introdusert inn i pTB 375 mellom NdeI og BamHI seter som ødelegger opprinnelig BamHI sete tilstede i pTB 375.

30 PTB 375 NBSE

Et nytt multipl kloningssete inneholdende gjenkjenningsssekvenser for restriksjonsenzymene NdeI, BamHI, SmaI og EcoRI ble introdusert inn i pTB 375 NBPE mellom NdeI og EcoRI setene. Oligonukleotidet inneholdende disse

restriksjonssetene inneholdt også 6 histidinkodoner beliggende mellom NdeI og BamHI setene i samme leseramme som initiator-kodonet (ATG) tilstede innenfor NdeI setet.

Analogt med det ovennevnte kan analyser konstruert for å vurdere inhibisjonen av CDK2 og CDK6 bli konstruert. CDK2 (EMBL aksesjonsnr. X62071) kan anvendt sammen med Cyclin A eller Cyclin E (se EMBL aksesjonsnr. M73812), og ytterligere detaljer for slike analyser er innbefattet i PCT internasjonale publikasjon nr. WO99/21845, relevante Biochemical & Biological Evaluation deler er herved innkorporert som referanse.

Dersom CDK2 anvendes med syklin E kan delvis ko-rensning bli oppnådd som følger: Sf21 celler blir resuspendert i lyseringsbuffer (50 mM Tris pH 8,2, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM glycerofosfat, 0,1 mM natriumortovanadat, 0,1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptin og 1 µg/ml aprotinin) og homogenisert i 2 minutter i en 10 ml Dounce homogenisator. Etter sentrifugering blir supernatanten applisert på en Poros HQ/M 1,4/100 anionutvekslingskolonne (PE Biosystems, Hertford, UK). CDK2 og syklin E blir koeluert ved begynnelsen av en 0-1M NaCl gradient (kjørt i lyseringsbuffer minus protease inhibitorer) over 20 kolonnevolum. Ko-eluering blir undersøkt ved western blot anvendelse av både anti-CDK2 og anti-syklin E antistoffer (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

FAK3 kinase inhibisjonsanalyse

Denne analysen bestemmer evenen som en testforbindelse har til å inhibere tyrosin kinase aktiviteten til human Focal Adhesion Kinase (FAK).

DNA kodende for FAK blir oppnådd ved total gensyntese (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) eller ved kloning. Disse blir deretter uttrykt i et egnet ekspresjonssystem for å oppnå polypeptid med tyrosinkinase aktivitet. For eksempel ble FAK, oppnådd ved ekspresjon av rekombinant protein i insektsceller funnet å utvise intrinsisk tyrosin kinase aktivitet.

FAK (full-lengde human cDNA beskrevet av Andre et al. (Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 190(1): 140-147; EMBL/GenBank aksesjonsnr. L05186)) ble modifisert slik at det resulterende proteinet når translatert hadde en 6-

histidin tag ved den N-terminale enden rett etter startmetionin. Aktivt FAK protein er tidligere blitt uttrykt i et bakulovirussystem ved anvendelse av en lignende N-terminal 6-histidin tag (Protein Expression And Purification, 1996, 7:12-18). Human FAK cDNA ble klonet inn i bakulovirus transplacement vektor, pFastbac 1 (Life Technologies) og rekombinant konstruksjon ble kotransfektet inn i insektsceller (for eksempel *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21)) med viral DNA for å danne rekombinant bakulovirus (detaljer ifølge metode for oppstilling av rekombinante DNA molekyler og fremstilling og anvendelse av rekombinant bakulovirus kan finnes i standardtekster for eksempel Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning – A Laboratory Manual* 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al, 1992, *Baculovirus Expression Vectors – A Laboratory Manual*, W. H. Freeman and Co., New York. Detaljer spesifikke for anvendelse av pFastbac ('Bac to Bac') systemet er angitt i Anderson et al., 1995, *FOCUS* (Life Technologies Bulletin Magazine), 17, s53).

For ekspresjon av biologisk aktivt humant FAK protein ble Sf21 celler infisert med plakk-rent FAK rekombinant virus ved en multiplisitet av infeksjon på 3 høstet 48 timer senere. Høstede celler ble vakset med iskaldt fosfatbufret saltvannsløsning (PBS) (10 mM natriumfosfat pH 7,4, 138 mM natriumklorid, 2,7 mM kaliumklorid) og deretter resuspendert i iskald lyseringsbuffer (50 med mer HEPES pH 7,5, 1 mM ditiotritol, 100 µM natriumfluorid, 100 µM natriumortovanadat, 10 mM glycerofosfat, 100 µM fenylmerylsulfonylfluorid (PMSF), 5 µg/ml aprotinin, 5 µg/ml leupeptin, 1% Tween; PMSF ble tilsatt like før anvendelse av fra en frisktdannet 100 mM løsning i metanol) ved anvendelse av 250 µl lyseringsbuffer per 10 millioner celler. Suspensjonen ble deretter inkubert på is i 15 minutter og sentrifugert i 10 minutter ved 13.000 rpm ved 4°C. Supernatanten (enzymstamløsning) ble fjernet og alikvoter dannet som ble hurtig frosset i flytende nitrogen og deretter lagret ved -70°C. For en typisk batch ble stamløsningenzym fortynnet 1 i 250 med enzymfortynningsmiddel ((100 mM HEPES pH 7,4, 0,2 mM ditiotritol, 200 µM natriumortovanadat, 0,1% Triton X-100) og 50 ml av friskt fortynnet enzym ble anvendt for hver analysebrønn (se FAK3 protokoll, nedenfor).

FAK 3: In vitro enzymanalyse protokoll

En stamløsning av substratløsning ble dannet fra tilfeldig kopolymer inneholdende tyrosin, for eksempel Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), lagret som 1 mg/ml stamløsning i PBS ved -20°C og fortynnet 1 i 500 med PBS for belegging av platen.

5

Dagen før analysen ble 100 µl fortynnet substratløsning dispensert inn i alle brønnene til analyseplater (Maxisorp 96 brønn immunoplater Life technologies, Cat. No. 439454A) som var forseglet med plateforseglere og latt stå over natt ved 4°C.

- 10 På dagen for analysering ble substratløsning kastet og analyseplatebrønnene ble vasket en gang med 200µl PBST (PBS inneholdende 0,05% v/v Tween 20) og en gang med 200µl 50mM Hepes pH 7,4.

- 15 Testforbindelsene ble dannet i 10 mM eller 30 med mer stamløsninger i DMSO og deretter ytterligere fortynnet i glassdestillert vann fortynnet til en konsentrasjon på 10 ganger høyere enn den endelige analysekonsentrasjonen. 10 µl fortynnet forbindelse ble overført til brønner i vaskede analyseplater. "Ingen forbindelse" kontrollbrønner inneholdt 10 µl glassdestillert vann i stedet for forbindelse.

- 20 Førte mikroliter 25 mM manganklorid inneholdende 6,25 µm adenosin-5'-trifosfat (ATP) ble tilsatt til alle testbrønnene. For å starte reaksjonene ble 50 µl friskt fortynnet enzym tilsatt til brønn og platene ble inkubert ved 23°C i 90 minutter. Deretter ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av 100 µl PBS inneholdende 20 mM EDTA. Væsken ble deretter kastet og brønnene ble vasket to ganger med PBST.

25

- 100 mikroliter muse HRP-koblet anti-fosfotyrosin antistoff (Santa Cruz, Product SC 7020-HRP), fortynnet 1 i 1500 med PBST inneholdende 0,5% w/v bovin serumalbumin (BSA) ble tilsatt til hver brønn og platene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur før væsken ble kastet og brønnene ble vasket to ganger med 200 µl PBST. 100 mikroliter 30 2,2'-azino-bis(3-etylbenztiazolin-6-sulfonsyre) (ABTS) løsning, friskt dannet ved anvendelse av en 50 mg ABTS tablett (Boehringer 1204 521) i 50 ml friskt dannet 50 mM fosfat-sitrat buffer pH 5,0 + 0,03% natriumperborat (dannet med 1 fosfatsitratbuffer med natriumperborat (PCSB) kapsel (Sigma P4922) per 100 ml

destillert vann), ble tilsatt til hver brønn. Platene ble deretter inkubert i 20-60 minutter ved romtemperatur helt til absorbanseverdien av "ingen forbindelse" kontrollbrønner, målt ved 450 nm ved anvendelse av et plateavlesningsspektrometer var omtrent 1,0.

5 Doseresponskurver ble dannet fra absorbanse avlesninger ved anvendelse av Origin Software. Forbindelsene ble rangert for potens ved anvendelse av inhibitorisk konsentrasjon 50 (IC₅₀) som definert ved Origin Software analyser.

Til tross for at farmakologiske egenskaper til forbindelsene ifølge formel (I) varierer
10 med den strukturelle forandringen kan generelt aktiviteten som forbindelsene ifølge formel (I) har i ovennevnte analyser bli demonstrert ved IC₅₀ konsentrasjoner eller doser i området 250 µm til 1 nM.

Når testet i ovennevnte in vitro analyse ble CDK4 inhibitorisk aktivitet ifølge eksempel
15 3 målt som IC₅₀ = 0,07 µm og den i eksempel 5 som IC₅₀ = 0,02 µM. Når testet i ovennevnte in vitro analyse ble FAK inhibitorisk aktivitet til eksempel 6 målt som IC₅₀ = 0,032 µM og den til eksempel 220 som IC₅₀ = 0,07 µM.

In-vivo aktiviteten til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli vurdert ved
20 standardteknikker, for eksempel ved måling av inhibisjon av cellevekst og vurdering av cytotoxissitet. For eksempel kan ytterligere detaljer finnes i følgende referanser:

- a) Attenuation of the Expression of the Focal Adhesion Kinase induces Apoptosis in Tumor Cells. Xu L-h et al. Cell Growth & Differentiation (1996) 7, s413-418;
- b) The COOH-Terminal Domain of the Focal Adhesion Kinase Induces Loss of
25 Adhesion and Cell Death in Human Tumor Cells. Xu L-h et al. Cell Growth & Differentiation (1998) 9, s999-1005;
- c) Inhibition of pp125-FAK in Cultured Fibroblasts Results in Apoptosis. Hungerford J.E. et al. The Journal of Cell Biology (1996) 135, s1383-1390;
- d) Inhibition of Focal Adhesion Kinase (FAK) Signalling in Focal Adhesions Decreases
30 Cell Mobility and Proliferation. Gilmore A. P. and Romer L.H. Molecular Biology of the Cell (1996) 7, s1209-1224.

Inhibisjon av cellevekst kan bli målt ved farging av cellene med sulforhodamin B (SRB), et fluorescensfargestoff som farger proteiner og som derfor beregner mengden av protein (dvs. celler) i en brønn (se Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10:1-12). Følgende detaljer er

5 følgelig tilveiebrakt for målin av inhibisjon av cellevekst:

Cellene ble utsådd i hensiktsmessig medium i et volum på 100 µl i 96 brønn plater; mediet var Dulbeccos modifiserte Eagle medium for MCF-7, SK-UT-1B og SK-UT-1. Cellene ble latt bli koblet over natt og deretter ble inhibitorforbindelser tilsatt ved

10 forskjellige konsentrasjoner i en maksimal konsentrasjon på 1% DMSO (v/v). En kontrollplate ble analysert for å tilveiebringe en verdi for cellene før dosering. Cellene ble inkubert ved 37°C, (5% CO₂) i tre dager.

Etter tre dager ble TCA tilsatt til platene til en endelig konsentrasjon på 16% (v/v).

15 Platene ble deretter inkubert ved 4°C i 1 time, supernatanten ble fjernet og platene vasket i springvann. Etter tørking ble 100 µl SRB fargestoff (0,4% SRB i 1% eddiksyre) tilsatt i 30 min. ved 37°C. SRB i overskudd ble fjernet og platene ble vasket i 1% eddiksyre. SRB bundet til protein ble oppløst i 10 mM Tris pH 7,5 og ristet i 30 minutter ved romtemperatur. OD ble avlest ved 540 nm, og konsentrasjon av inhibitor

20 som forårsaker 50% inhibisjon av vekst ble bestemt fra et semi-log plott av inhibitor konsentrasjon mot absorbanse. Konsentrasjon av forbindelse som reduserte den optiske tettheten til under den oppnådd når cellene ble utsådd ved begynnelsen av eksperimentet ga toksisitetsverdien.

25 Typiske IC₅₀ verdier for forbindelser ifølge oppfinnelsen når testet i SRB analyse er i området 1 mM til 1 nM.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en farmasøytisk sammensetning som omfatter et pyrimidinderivat ifølge formel (I) ifølge et hvilket som

30 helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en in vivo hydrolyserbar ester derav og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av et pyrimidin derivat ifølge formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller in vivo hydrolyserbar ester derav for fremstilling av et medikament for anvendelse ved produksjon av en anti-cancer effekt i et varmblodig dyr.

5

Sammensetningen kan være i en form egnet for oral administrering, for eksempel som en tablett eller kapsel, for parenteral injeksjon (inkludert intravenøs, subkutan, intramuskulær, intravaskulær eller infusjon) som en steril løsning, suspensjon eller emulsjon, for topisk administrering som en salve eller krem eller for rektal

10 administrering som en suppositorie.

Generelt kan ovennevnte sammensetninger bli fremstilt på konvensjonell måte ved anvendelse av konvensjonelle eksipienter.

15 Pyrimidin vil normalt bli administrert til et varmblodig dyr i en enhetsdose innenfor området 5-5000 mg per kvadratmeter kroppsareal til dyret, dvs. omtrent 0,1-100 mg/kg, og dette tilveiebringer normalt en terapeutisk effektiv dose. En enhetsdoseform så som en tablett eller kapsel vil vanligvis inneholde for eksempel 1-250 mg aktivt ingrediens. Fortrinnsvis blir en daglig dose i området 1-50 mg/kg anvendt. Den daglige dosen vil

20 derimot nødvendigvis varieres avhengig av verten som blir behandlet, den spesielle administreringsveien og hvor alvorlig sykdommen som blir behandlet er. Følgelig kan optimal dosering bli bestemt av legen som behandler en spesiell pasient.

Vi har oppdaget at pyrimidinderivatene definert i foreliggende oppfinnelse, eller et

25 farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav er effektive cellesyklus inhibitorer (anti-celle proliferasjonsmidler), hvis egenskaper (uten å være bundet av noen teori) antas å oppstå fra deres (G1-S fase) CDK inhibitoriske egenskaper. Forbindelsene er også effektive inhibitorer av FAK. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig ventet å være nyttige for behandling av sykdommer

30 eller medisinske tilstander mediert kun eller delvis av CDK og/eller FAK enzymer, dvs. forbindelsene kan bli anvendt for å produsere en CDK og/eller FAK inhibitorisk effekt i et varmblodig dyr som trenger slik behandling. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en fremgangsmåte for behandling av proliferasjon og/eller migrering av maligne celler kjennetegnet ved inhibisjon av CDK og/eller FAK

enzymmer, dvs. forbindelsene kan bli anvendt for å produsere en anti-proliferativ/migrasjonseffekt mediert alene eller delvis av inhibisjon av CDK og/eller FAK. Forbindelsene kan også bli anvendt som FAK inhibitorer ved å indusere celle-død (apoptose). Et slik pyrimidinderivat ifølge oppfinnelsen er ventet å inneha en rekke anti-cancer egenskaper som CDK og/eller FAK er blitt implisert i mange vanlige humane cancerformer så som leukemi og bryst, lunge, tarm, rektal, mage, prostata, blære, bukspyttkjertel og ovariecancer. Det er følgelig ventet at et pyrimidinderivat ifølge oppfinnelsen vil innha anti-cancer aktivitet mot disse cancerformene. Det er i tillegg ventet at et pyrimidinderivat ifølge foreliggende oppfinnelse vil inneha aktivitet mot en rekke leukemier, lymfoidmaligne tilstander og faste tumorer så som carcinomer og sarkomer i vev så som lever, nyre, prostata og bukspyttkjertel. Spesielt er det ventet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen reduserer fordelaktig veksten av primære og tilbakevendende faste tumorer i for eksempel tarm, bryst, prostata, lunger og hud. Spesielt er det ventet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en in vivo hydrolyserbar ester derav inhiberer veksten av de primære og tilbakevendende faste tumorer som er assosiert med CDK og/eller FAK, spesielt de tumorer som er signifikant avhengig av CDK og/eller FAK for deres vekst og spredning, inkludert for eksempel visse tumorer i tarm, bryst, prostata, lunge, vulva og hud.

Det er videre ventet at et pyrimidinderivat ifølge foreliggende oppfinnelse vil innha aktivitet mot andre celle-proliferasjons/migreringssykdommer i en rekke andre sykdomstilstander som innbefatter leukemier, fibroproliferative og differensierende forstyrrelser, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi sarkom, haemangiom, akutt og kroniske nefropatier, aterom, aterosklerose, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt og kronisk inflammasjon, bensykdommer og okkulære sykdommer med retinal åreproliferasjon. ' .

Det er følgelig mulig å produsere en anti-cancer, cellesyklusinhibitorisk (anti-celle-proliferasjons) effekt og/eller en FAK inhibitorisk (anti-cellemigrasjon og/eller apoptose induserende) effekt i et varmblodig dyr, så som menneske, som trenger slik behandling ved administrering av en effektiv mengde av et pyrimidin derivat som definert ovenfor. En inhibitorisk effekt blir spesielt produsert i G1-S fasen ved inhibisjon av CDK2, CDK4 og/eller CDK6, spesielt CDK4 og CDK6.

Som angitt ovenfor vil størrelsen på dosen som er nødvendig for terapeutisk eller profylaktisk behandling av en spesiell celle-proliferasjonssykdom nødvendigvis variere avhengig av verten som blir behandlet, administrasjonsveien og hvor alvorlig sykdommen som blir behandlet er. En enhetsdose i området på fra for eksempel 1-100 mg/kg, fortrinnsvis 1-50 mg/kg kommer i betraktning.

CDK og/eller FAK inhibitorisk aktivitet definert ovenfor kan bli anvendt som eneste terapi og kan involvere, i tillegg til en forbindelse ifølge oppfinnelsen, en eller flere andre forbindelser og/eller behandlinger. En slik samlet behandling kan bli oppnådd ved samtidig, sekvensiell eller separat administrering av de individuelle komponentene ved behandlingen. Innen området medisinsk onkologi er det normal praksis å anvende en kombinasjon av forskjellige former for å behandle hver pasient med cancer. I medisinsk onkologi kan den andre komponenten (ene) av en slik kombinert behandling i tillegg til cellesyklus inhibitorisk behandling definert ovenfor være: kirurgi, radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan omfatte tre hovedkategorier av terapeutisk middel:

- (i) andre cellesyklusinhibitoriske midler som virker med samme eller andre mekanismer i forhold til de som er definert ovenfor;
- (ii) cytostatiske midler så som anti-østrogener (for eksempel tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, iodoxyfen), progesteroner (for eksempel megestrol acetat), aromatase inhibitorer (for eksempel anastrozol, letrozol, vorazol, exemestan), antiprogesteroner, antiandrogener (for eksempel flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron acetat), LHRH agonister og antagonister (for eksempel goserelin acetat, luproolid), inhibitorer av testosteron 5 α -dihydroreduktase (for eksempel finasterid), anti-invasjons midler (for eksempel metalloproteinase inhibitorer som marimastat og inhibitorer av urokinase plasminogen aktivatorer reseptor funksjonen) og inhibitorer av vekstfaktorfunksjonen, (i det slike vekstfaktorer innbefatter for eksempel blodplateavledet vekstfaktor og hepatocyt vekstfaktor i det slike inhibitorer innbefatter vekstfaktor antistoffer, vekstfaktor reseptor antistoffer, tyrosinkinase inhibitorer og serin/treonin kinase inhibitorer); og
- (iii) antiproliferative/antineoplastiske medikamenter og kombinasjoner derav, som anvendt i medisinsk onkologi, så som antimetabolitter (for eksempel antifolater som metotrexat, fluorpyrimidiner som 5-fluoruracil, purin og adenosin analoger, cytosin arabinosid); antitumorantibiotika (for eksempel antrasyklinier som doxorubicin,

daunomycin, epirubicin og idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin, mitramycin); platina derivater (for eksempel cisplatin, karboplatin); alkyleringsmidler (for eksempel nitrogen sennep, melfalan, klorambucil, busulfan, syklofosamid, ifosfamid, nitrosoureas, tiotepa); antimitotiske midler (for eksempel vinka alkaloider som vinkristin og taksoider som taxol, taxoter); topoisomerase inhibitorer (for eksempel epipodofyllotoksiner som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan). Ifølge dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt et farmasøytisk produkt som omfatter et pyrimidin derivat ifølge formel (I) som definert ovenfor og en ytterligere anti-tumor forbindelse som definert ovenfor for samtidig behandling av cancer. En anti-emetikk kan også være nyttig å administrere, for eksempel ved anvendelse av en slik samtidig behandling som beskrevet ovenfor.

I det ovennevnte andre, farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåte, anvendelse og medikamentfremstillingstrekkene gjelder også de alternative og foretrukne utførelsesformene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen beskrevet heri.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert i følgende eksempler hvor standardteknikker kjent for fagfolk innen kjemi og teknikker analoge med de som er beskrevet i disse eksemplene kan bli anvendt hvor dette er hensiktsmessig og hvor, dersom ikke annet er angitt:

- i) avdampninger ble utført ved roterende avdampning i vakuum og opparbeidningsprosedyrer ble utført etter fjerning av gjenværende faststoffer så som tørkemidler ved filtrering;
- ii) operasjoner ble utført ved omgivelsestemperatur, typisk i området 18-25°C og i luft dersom ikke annet er angitt, eller hvis ikke fagfolk vil gjøre dette på annen måte under en atmosfære av en inert gass så som argon;
- iii) kolonnekromatografi (ved flash prosedyre) og middelstrykk væskekromatografi (MPLC) ble utført på Merck Kieselgel silika (Art. 9395) eller på Merck Lichoprep RP-18 (Art. 9303) revers-fase silika, oppnådd fra E. Merck, Darmstadt, Germany; bond elutt kromatografi ble utført ved anvendelse av Varian Mege Bond Elut patroner (10 g, order code 1225-6034), oppnådd fra Varian Sample Preparation Products, California, USA;
- (iv) utbyttene er angitt kun for illustrasjon og er ikke nødvendigvis de som maksimalt som kan oppnås;

- (v) strukturene til sluttproduktene ifølge formel (I) blir generelt bekreftet ved nukleær (generelt proton) magnetisk resonans (NMR) og massespektrede teknikker; proton magnetisk resonans kjemiske skift verdier ble målt i deuterert DMSO- δ_6 (dersom ikke annet er angitt) på delta skala (ppm nedfelts fra tetrametylsilan) ved anvendelse av et
- 5 Varian Gemini 2000 spektrometer drevet ved en feltstyrke på 300MHz, eller et Bruker AM250 spektrometer drevet ved en feltstyrke på 250MHz; og topp multiplisiteter er vist som følger: s, singlett, d, dublett, dd, dobbel dublett, t, triplett, tt, trippel triplett; q, kvartett; tq, trippel kvartett; m, multiplett; br, bred; masse spektrometri (MS) ble utført ved elektropray på en VG plattform;
- 10 (vi) dersom ikke andre detaljer er spesifisert i teksten ble analytisk høy ytelse væskechromatografi (HPLC) utført på en Waters Spherisorb ODS1 25 cm kolonne, ved en strømningsrate på 2 ml/min. ved anvendelse av acetonitril/vann/trifluoreddiksyre (60:40:01, v/v) som elueringsmiddel, deteksjon var ved en bølgelengde på 254 nm, og data er angitt som retensjonstid (RT) i minutter;
- 15 (vii) mellomproduktene var generelt ikke fullstendig karakterisert og renhet ble vurdert ved tynnsjiktchromatografi (TLC), HPLC, infra-rød (IR), MS eller NMR analyse;
- (viii) hvor løsninger er tørket magnesiumsulfat var tørkemidlet;
- (ix) følgende forkortelser kan bli anvendt ovenfor eller nedenfor:
- | | |
|------|-------------------------|
| DCM | diklormetan; |
| DMF | N,N-dimetylformamid; |
| DMSO | dimetylsulfoksid |
| NMP | N-metylpyrrolidin-2-on; |
| THF | tetrahydrofuran |
- 20

25 Eksempel 1

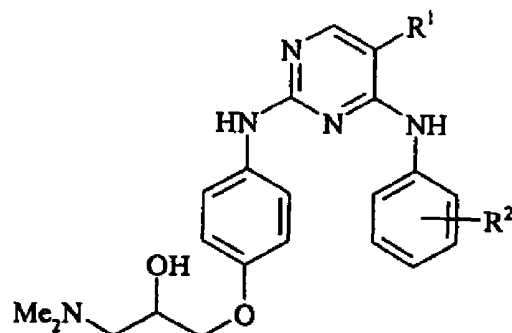
5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}-4-(indan-5-ylamino)pyrimidin

- En varm løsning av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilinhydroklorid (metode 89, 156 mg, 0,56 mmol) i metanol (2 ml) ble tilsatt til en løsning av 5-brom-2-
- 30 klor-4-(indan-5-ylamino)pyrimidin (metode 15, 200 mg, 0,62 mmol) i n-butanol (20 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 18 timer og silika (1 g) ble tilsatt. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved kolonnechromatografi, eluering med 0-10% 2,0M metanolisk ammoniakk løsning i DCM, for å tilveiebringe produktet som et fargeløst fast stoff (117 mg, 42%). NMR:

2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,80 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,03 (s, 1H); MS (MH^+): 498,4, 500,4.

5 Eksemplene 2-41

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilin hydroklorid og hensiktsmessig 5-substituert 4-anilino-2-klorpyrimidin (metodene 7, 9, 11-45, 62-64 eller oppnådd som beskrevet i J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1974, 1970):



Eks.	R¹	R²	NMR	MS (MH^+)
2	Me	H	2,09 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H)	394,2
3	Br	H	2,19 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 4,75 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,09 (s, 1H)	458,3 460,3
4	Br	2-Ph	2,18 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 4,74 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 7,36 (m, 10H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H)	534,5 536,5

5	Br	2-F, 5-Me	2,18 (s, 6H), 2,29 (m, 5H), 3,78 (m, 3H), 4,73 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H)	490,4 492,4
6	NO ₂	2-F	2,19 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 4,77 (br, 1H), 6,67 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,68 (m, 1H), 9,03 (s, 1H)	443,4
7		H	1,18 (d, 6H), 2,18 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,43 (s, 1H)	465,5
8	Br	2-Br, 4-Me	2,18 (s, 6H), 2,31 (m, 5H), 3,78 (m, 3H), 4,75 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,06 (s, 1H)	550,4 552,4 554,4
9	Br	2-morfolino	2,18 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 3,80 (m, 5H), 3,90 (m, 2H), 4,76 (br, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,20 (s, 1H)	543,5 545,5
10	Br	4-Br	2,18 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,10 (s, 1H)	536,5 538,4 540,4
11	Me	3-Cl	2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,73 (br s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H)	428,2 430,2

12	Me	3,4-di-Cl	2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,74 (br s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,74 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H)	461,8 463,7
13	Cl	H	2,18 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,07 (s, 1H)	414,4 416,4
14	Cl	2-Cl, 5-Me	2,18 (s, 6H), 2,30 (m, 5H), 3,79 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,08 (s, 1H)	462,4 464,4 466,4
15	Cl	2-morfolino	2,19 (s, 6H), 2,33 (m, 2H), 2,82 (s, 4H), 3,82 (m, 7H), 4,77 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,21 (s, 1H)	499,5 501,5
16	Cl	4-Br	2,19 (s, 6H), 2,33 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 4,77 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,63 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,12 (s, 1H)	492,4 494,4 496,4
17	Br	2-PhCH ₂ -	2,15 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,7 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 7,0-7,3 (m, 10H), 7,4 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	548, 550

18	Br	2-PhO-	2,8 (s, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 9,2 (s, 1H)	550, 552
19	Br	2-PhCH ₂ O-	2,2 (s, 6H), 2,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,8 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (m, 2H), 9,2 (s, 1H)	564, 566
20	NO ₂	H	2,1 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 3H), 4,8 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (d, 2H), 9,1 (s, 1H)	425
21	F	H	2,19 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,22 (s, 1H)	398,4
22	F	2-Cl, 5-Me	2,17 (s, 6H), 2,30 (m, 5H), 3,78 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,89 (m, 2H)	446,4 448,4
23	F	2-morfolino	2,19 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 3,82 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,03 (s, 1H)	483,5

24	F	4-Br	2,18 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 4,77 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,76 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)	476,4 478,4
25	Morfolino	H	2,8 (m, 10H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,9 (s, 2H), 4,2 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,9 (s, 1H)	465,5
26	Br	4-PhCH ₂ O-	2,35 (s, 6H), 2,6 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,6 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 9H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,05 (s, 1H)	564, 566
27	Br	3-PhO-	2,15 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 3H), 4,7 (s, 1H), 6,7 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,3-7,6 (m, 7H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)	550, 552
28	Br	4-PhO-	2,5 (s, 6H), 2,8 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,0 (m, 4H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)	550, 552
29	Br	3-PhCH ₂ O-	2,1 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,75 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 10H), 8,15 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)	564, 566
30 ¹	Br	4-PhCH ₂ -	2,8 (s, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,2 (s, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,5 (t, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)	548, 550

31	Cl	3,4-di-Cl	2,19 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 4,76 (br, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,19 (s, 1H)	482,4 484,4 486,4
32	Cl	2-F, 5-Me	2,18 (s, 6H), 2,28 (m, 5H), 3,79 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,07 (s, 1H)	446,4 448,4
33	Cl	3,4-(CH ₂) ₃	2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,31 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 3,82 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,49 (br, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H)	454,5 456,5
34	Cl	2-CN	2,18 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,19 (br, 1H)	439,4 441,4
35	PhCH ₂ -	H	2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,1-7,35 (m, 7H), 7,50 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,81 (s, 1H)	470,5
36	EtO-	H	1,4 (t, 3H), 2,2 (s, 6H), 2,25 (dd, 1H), 2,4 (dd, 1H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,05 (q, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)	424,5

37	Br	4-HOCH ₂ -	2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,74 (d, 1H), 5,13 (t, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,07 (s, 1H)	488,1 490,1
38 ²	Br	4- ^t BuOCH ₂ -	0,89 (t, 3H), 1,36 (tq, 2H), 1,54 (tt, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,78 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,13 (s, 1H)	544,6 546,6
39	CH ₂ =CH-	H	2,2 (s, 6H), 2,3 (dd, 1H), 2,4 (dd, 1H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,75 (br d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)	406,5
40	MeO	H	2,2 (s, 6H), 2,3 (dd, 1H), 2,4 (dd, 1H), 3,8-4,0 (m, 6H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)	410,4
41 ³	CN	H	2,17 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 6,76 (br d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (br d, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H)	405,4

¹ Isolert som hydrokloridsalt.

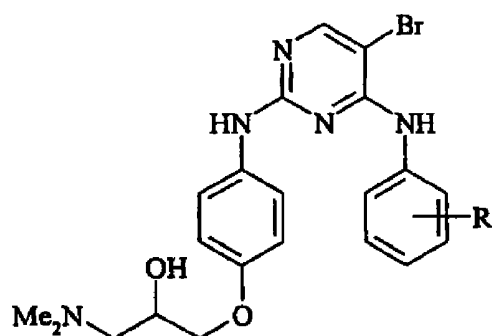
² Oppnådd som et biprodukt fra eksempel 37 ved avdampning av de mindre polare kromatografi fraksjonene.

³ Fremstilt fra 4-anilino-5-cyano-2-(metansulfonyl)pyrimidin (metode 64).

5 ** Slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner indan-5-yl.

Eksemplene 42-43

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilinhydroklorid
10 og hensiktsmessig 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metodene 46-47):



Eks.	R	MS(MH ⁺)	HPLC(RT) ¹
42 ²	3-CF ₃	526.528	1,75
43	4-CF ₃	526.528	1,74

¹ Data oppnådd fra en Hypersil 10 cm base deaktivert revers fase kolonne, ved anvendelse av 5-95% acetonitril/vanngradient, strømningsrate 1 ml/min over 10 minutter.

² Oppnådd produkt etter kromatografi ble vasket med t-butylmetyleter.

Eksempel 44

5-brom-4-(3-kloranilino)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

En løsning av 5-brom-2,4-diklorpyrimidin (228 mg, 1,0 mmol), 3-kloranilin (140 mg, 1,1 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (148 mg, 1,15 mmol) i n-butanol (10 ml) ble
30 oppvarmet ved 100°C i 6 timer. En løsning av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-

dimetylamino)propoksy]anilin hydroklord (metode 89, 250 mg, 0,90 mmol) i metanol (3 ml) ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer og deretter konsentrert til et volum på 5 ml. Løsningen ble applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne og kolonnen ble eluert med 0-4% 2,0M metanolisk ammoniakk løsning i DCM.

- 5 Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner og omkrystallisering av resten fra en blanding av acetonitril og eter ga produktet, isolert som et hydrokloridsalt (110 mg, 21%). NMR: 2,8 (s, 6H), 3,05-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,25-4,3 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H); MS (MH^+): 492, 494, 496.

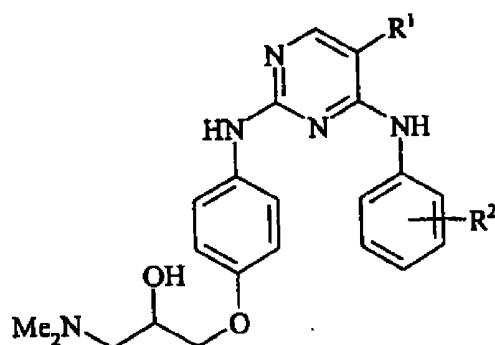
10

Eksemplene 45-78

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge en analog metode som den beskrevet i eksempel 44 ved anvendelse av hensiktsmessig 5-substituert 2,4-diklorpyrimidin, hensiktsmessig substituert anilin og 4-[2-hydroksy-3-(N,N-

15 dimetylamino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89).

20



25

Eks.	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
45	Br	4-F	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,75 (br s, 1H)	476, 478
46	Br	4-MeO-	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,5 (dd, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (1H), 9,05 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	488, 490
47	Br	4-Cl	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,6 (1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	492, 494, 496
48	Br	3-Cl, 4-F	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,65 (1H), 9,2 (s, 1H), 9,7 (br s, 1H)	510, 512, 514
49	Br	4-"BuO-	0,95 (t, 3H), 1,4-1,45 (m, 2H), 1,55-1,6 (m, 2H), 2,8 (m, 6H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (t, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,9 (br s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (t, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	530, 532

50 ¹	Br	3,4-CH=N-NH-**	2,8 (dd, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 1H), 6,6 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,9 (br s, 1H), 10,2-10,4 (br s, 1H)	498, 500
51	Br	2-F	2,8 (s, 6H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,2-4,25 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,5-7,6 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H),	476, 478
52	Br	2-MeO-	2,7 (s, 6H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,95 (d, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,4-7,9 (br s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H)	488, 490
53	Br	3-MeO-	2,8 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8-10,0 (br s, 1H)	488, 490
54	Br	2-Cl	2,8 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,6-7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,6-9,8 (br s, 1H)	492, 494, 496
55	Br	4-Cl, 2-F	2,8 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,7-9,9 (br s, 1H)	510, 512, 514
56	Br	4-Br, 2-F	2,8 (s, 6H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,8-3,9	554,

			(m, 2H), 4,2 (br d, 1H), 5,8-5,0 (br s, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)	556, 558
57	Br	3-F	2,8 (s, 6H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,7-9,8 (br s, 1H)	476, 478
58	Br	2-F, 4-Me	2,8 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,2 (br s, 1H), 5,9 (br s, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35-7,4 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)	490, 492
59	Br	2,4-di-F	2,9 (s, 6H), 3,05-3,15 (d, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,25 (br s, 1H), 5,9 (br d, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3-7,6 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,7-9,8 (br s, 1H)	494, 496
60	Br	2,5-di-F	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,7-9,8 (br s, 1H)	494, 496

61	Br	2,5-di-Me	2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,8 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,2- 4,3 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,35-7,4 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	486, 488
62 ²	Br	3,4-CH=CH-NH- ##	2,2 (s,6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 6,4 (t, 1H), 6,6 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s,1H), 9,0 (s, 1H), 11,05 (br s, 1H)	496, 498
63 ²	Br	3,4-CH=CH- CH=N-^^	2,2 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,8 (br s, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,95 (q, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,2 (s, 1H)	509, 511
64	Cl	3-F	2,8 (s, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (br s, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	432, 434
65	Cl	4-F	2,8 (s, 6H), 3,15-3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,3 (br s, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1'5 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	432, 434

66	Cl	2,5-di-F	2,9 (s, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,3 (br s, 1H), 6,0 (br s, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,9 (br s, 1H)	450, 452
67	Cl	4-MeO-	2,8 (s, 6H), 3,15-3,3 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,25 (br s, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,5 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	444, 446
68	Cl	4-"BuOCH ₂ -	0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,8 (d, 6H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,25 (br s, 1H), 4,4 (s, 2H), 5,9 (br s, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H)	500, 502
69 ³	Br	4-H ₂ NC(O)-	2,81 (dd, 6H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,98 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 9,7-9,95 (m, 2H)	501,1 503,2
70 ³	Br	4-OH	2,81 (dd, 6H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 10,23 (s, 1H)	474,3 476,3
71	Br	4-HOCH ₂ CH ₂ -	2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,62 (br s, 1H), 4,74 (br s, 1H), 6,73	502,3 504,3

			(d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,06 (s, 1H)	
72	Br	3-HOCH ₂ -	2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,74 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,50 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,08 (s, 1H)	488,2 490,2
73	Br	2-HOCH ₂ -	2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,74 (d, 1H), 5,62 (br s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H)	488,2 490,2
74 ⁴	Br	4-H ₂ NSO ₂ -	2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,75 (br s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,28 (br s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,20 (s, 1H)	537,2 539,2
75	Br	4-CH ₃ C(O)NH-	2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,73 (br s, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,4-7,55 (m, 6H), 8,11 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H)	515,2 517,2

76 ⁵	Br	4-NH ₂	2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,73 (br s, 1H), 4,97 (br s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H)	473,3 475,3
77 ⁶	Br	4-(2-morfolino-etoksy)	2,18 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,45-2,5 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 3,55-3,6 (m, 4H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,74 (br s, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,00 (s, 1H)	587,4 589,4
78 ⁷	Br	4-[2-(imidazol-1-yl)etoksy]	2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,91 (br s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)	568,3 580,3

¹Isolert som dihydrokloridsalt

²Isolert som fri base

5 ³Isolert som dihydrokloridsalt som ble separert ut fra reaksjonsblandingen.

⁴Bis-sulfonamid urenheter presipitert fjernet ved filtrering fra reaksjonsblandingen.

⁵Oppnådd som biprodukt fra eksempel 75 ved avdampning av mindre polare kromatografifraksjoner.

10 ⁶Utgangsforbindelse 4-[2-(4-morfolino)etoksy]anilin oppnådd som beskrevet i Eur. Pat. Appl. EP 401358.

⁷Utgangsforbindelse 4-[2-(1-imidazolyl)etoksy]anilin oppnådd som beskrevet i J. Med. Chem., 1985, 28, 1427.

**Slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner 1H-indazol-5-yl.

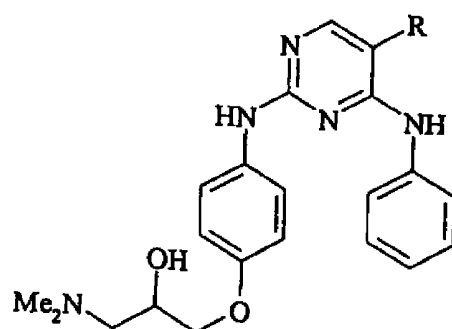
slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner indol-5-yl.

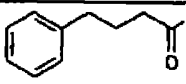
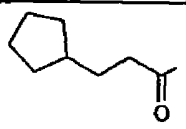
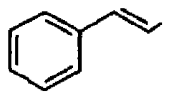
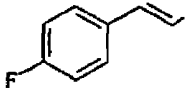
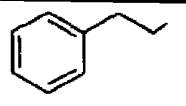
15 ^^Slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner quinolin-6-yl.

Eksemplene 79-85

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilinhydroklorid (fremgangsmåte 89) og hensiktsmessig 5-substituert 4-anilino-2-klorpyrimidin mellomprodukt (metodene 66-71, 73).

10



Eks.	R	NMR	MS (MH ⁺)
79		1.85-2.0 (m, 2H), 2.6-2.75 (t, 2H), 2.8-2.9 (dd, 6H), 2.95-3.0 (t, 2H), 3.15-3.35 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.6-5.0 (br s, 1H), 6.85-6.95 (d, 2H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.45-7.55 (d, 2H), 7.55-7.75 (br s, 2H), 8.9-9.0 (bs, 1H), 9.8-10.0 (br s, 1H)	526
80		1.0-1.2 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.6-7.8 (br s, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	504
81	trans 	2.2 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.7 (br s, 1H), 6.7-6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.65 (m, 6H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	482
82	trans 	(s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.25 (t, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	500
83	Ph	2.1 (s, 6H), 2.2-2.5 (m, 2H), 3.7-3.95 (3, H), 4.85 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.3-7.6 (m, 10H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	456
84		2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 3.25 (s, 2H) 3.7-3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0-7.1 (t, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)	484
85	fur-3-yl	2.8 (m, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 9.4 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 10.5-10.6 (br s, 1H)	446

Eksempel 864-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89, 12,58 g, 44,5 mmol) ble løst opp i kokende metanol (100 ml). Løsningen ble tilsatt til en løsning av 4-anilino-2-klor-5-(etoksymetyl)pyrimidin (metode 48; 13,01 g, 49,4 mmol) i n-butanol (400 ml) ved 100°C og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble løst opp i etanol (400 ml). Løsningen ble oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet ved avdampning. Resten ble løst opp i 10% metanol løsning i DCM (50 ml) og applisert på en silikakolonne. Kolonnen ble eluert med 2-9% metanolløsning i DCM inneholdende 0,5% vandig ammoniakk løsning. Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et svakt orangefarget skum (17,6 g, 91%). NMR (CDCl₃): 1,28 (t, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,3-2,6 (m, 2H), 3,54 (q, 2H), 3,97 (d, 2H), 4,07 (tt, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,31 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H); MS (M+H⁺): 438,5.

En prøve av di-saltsyresaltet ifølge dette eksemplet ble også dannet. Den frie basen (165 mg, 0,38 mmol) ble løst opp i etylacetat/dietyleter (1:3 v/v, 5 ml). Eterholdig hydrogenklorid (1,0M, 1,2 ml, 1,2 mmol) ble tilsatt. Presipitert fast stoff ble samlet ved filtrering og vasket med dietyleter for å tilveiebringe hydrokloridsaltet som et hygroskopisk fast stoff (150 mg). NMR: 1,17 (t, 3H), 2,81 (dd, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,56 (q, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 10,66 (s, 1H).

Eksempel 874-anilino-5-(hydroksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin dihydroklorid (eksempel 86; 50 mg, 0,11 mmol) ble løst opp i vann (3 ml) og løsningen ble oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble tritureert med dietyleter for å tilveiebringe produktet som et hygroskopisk dihydrokloridsalt (35 mg, 75%).

NMR: 2,81 (dd, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (MH^+): 410,3.

5 Eksempel 88

4-anilino-5-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-
dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

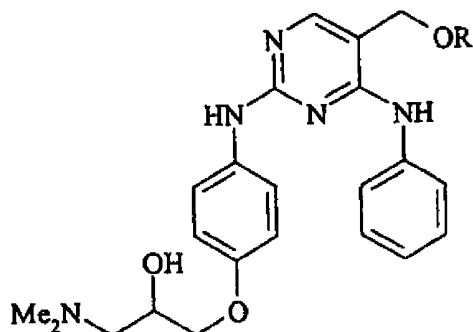
4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}
pyrimidin (eksempel 86, 70 mg, 0,16 mmol) ble løst opp i etylenglykol (2 ml).

- 10 Eterholdig hydrogenklorid (1,0M; 0,32 ml, 0,32 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble trituret med dietyleter for å tilveiebringe produktet som et hydrokloridsalt (43 mg). NMR ($CDCl_3$): 2,34 (s, 6H), 2,3-2,6 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,08 (t, 1H),
15 7,30 (dd, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,88 (m, 2H); MS (MH^+): 454,3.

Eksemlene 89-92

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 88 ved anvendelse av 4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-

- 20 dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86) og hensiktsmessig alkohol.



Eks.	R	NMR	MS (MH ⁺)
89	CH ₂ =CHCH ₂ -	2.80 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.30 (dd, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H)	450.4
90 ¹	PhCH ₂ -	2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.60 (s, 4H), 6.87 (d, 2H), 7.20-7.45 (m, 10H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H)	500.3
91	Sykloheksyl	1.1-1.35 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H)	492.5
92 ¹	HO(CH ₂) ₄ -	1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H)	482.3

¹Dietyleter ble tilsatt til avkjølt reaksjonsblanding, etterfulgt av etanol helt til blandingen var homogen. Supernatantvæsken ble dekantert ut og den oljeholdige resten trituret med eter for å tilveiebringe faststoffproduktet.

Eksempel 93

4-anilino-5-[(5-metylisoksazol-3-yl)oksymetyl]-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86, 100 mg, 0,23 mmol) ble løst opp i NMP (2 ml). 3-hydroksy-5-metylisoksazol (45 mg, 0,46 mmol) og eterholdig hydrogenklorid (1,0M; 0,46 ml, 0,46 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning, og resten ble løst

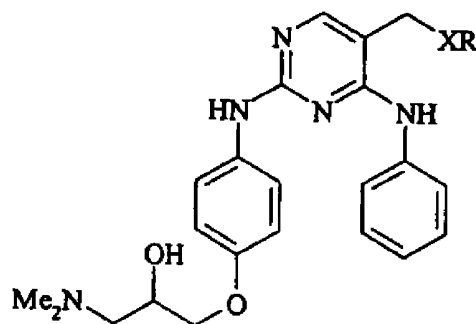
opp i 10% metanolløsning i DCM (3 ml) og applisert på en Varian Mege Bond Elut kolonne. Kolonnen ble eluert med 0-2,5% metanol løsning i DCM inneholdende 0,5% vandig ammoniakk løsning. Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner og triturering av resten med dietyleter ga produktet som et hvitt krystallinsk fast stoff (49 mg, 44%).

- 5 NMR: 2,17 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,73 (br s, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H); MS (MH^+): 491,5.

Eksemlene 94-100

- 10 Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge en analog metode som den beskrevet i eksempel 93 ved anvendelse av 4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86) og hensiktsmessig heterosyklisk gruppe.

15



Eks.	X	R	NMR	MS (MH ⁺)
94	O	isoksazol-3-yl	2.20 (s, 6H), 2.25-2.5 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.79 (br s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	477.4
95 ¹	NH	quinolin-6-yl	2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H)	536.4
96	NH	benzotien-6-yl	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)	542.3
97	NH	pyrazol-3-yl	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.72 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.68 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.58 (d, 1H), 11.72 (s, 1H)	475.4
98 ²	NH	isoksazol-3-yl	2.81 (dd, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.32 (m, 3H), 6.20 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)	476.2
99	S	tiazol-2-yl	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)	509.2

100	S	tetrazol-5-yl	2.76 (s, 6H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.85 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)	494.2
-----	---	---------------	--	-------

5

¹Produktet isolert som trihydrokloridsalt ved filtrering av presipitatet fra avkjølt reaksjonsblanding.

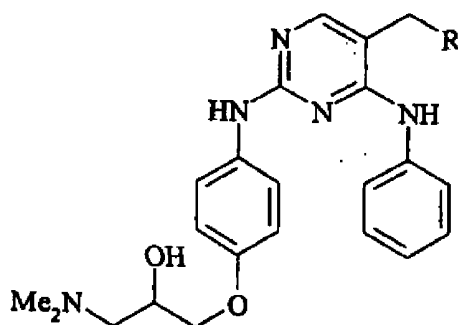
² Produktet isolert som dihydrokloridsalt ved avdampning av reaksjonsblandingen og omkrystallisering av resten to ganger fra metanol/eter.

10

Eksemlene 101-103

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 93 ved anvendelse av 4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86) og hensiktsmessig amin hydrokloridsalt.

20



Eks.	R	NMR (CDCl ₃)	MS (MH ⁺)
101 ¹	Me ₂ N-	2.29 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)	437.4
102 ²	Et ₂ N-	1.12 (t, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.59 (q, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)	465.5

103 ³	MeNH-	2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)	423.4
------------------	-------	--	-------

5

¹Reaksjon dannet ved 160°C i 4 timer med DMF som løsningsmiddel.

²Reaksjon utført ved 160°C i 3 timer.

³Reaksjon utført ved 120°C i 2 timer.

10 Eksempel 104

4-anilino-5-(formamido)metyl-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86, 70 mg, 0,16 mmol) ble løst opp i formamid (5 ml). Eterholdig hydrogenklorid (1,0M; 0,19 ml, 0,19 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet på kraftniv 2 i en Toshiba Deltawave III husholdningsmikrobølgeovn (650W) i 90 sekunder. Et overskudd formamid ble fjernet ved vakuum destillering og resten ble trituret med etanol og dietyleter for å tilveiebringe produktet som et hygroskopisk dihydrokloridsalt (20 mg, 24%). NMR: 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,21 (d, 2H), 4,76 (br d, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,29 (dd, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); MS (MH⁺): 437,4.

Eksempel 105

25 4-anilino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}-5-ureidometylpyrimidin

4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 86, 70 mg, 0,16 mmol) ble løst opp i 1,4-dioksan (2 ml). Urea (12 mg, 0,19 mmol) og eterholdig hydrogenklorid (1,0M; 0,19 ml, 0,19 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer. Dietyleter (20 ml) ble tilsatt og presipitert fast stoff samlet ved filtrering. Faststoffet ble oppløst i 10% metanol løsning i DCM (3 ml) og applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne. Kolonnen ble eluert med 0-2,5% metanol løsning i DCM

inneholdende 0,5% vandig ammoniakk løsning. Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner og triturerer av resten med dietyleter ga produktet som et hvitt krystallinsk fast stoff (20 mg, 28%). NMR: 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,07 (d, 2H), 4,74 (br d, 1H), 5,85 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,88 (s, 1H); MS (MH⁺): 452,4.

Eksempel 106

4-anilino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]-5-(imidazol-1-ylmetyl)pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 105, men begynnende fra 4-anilino-5-(etoksymetyl)-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin (eksempel 86) og imidazol, produktet ble oppnådd i 25% utbytte. NMR: 2,18 (s, 6H), 2,2-2,45 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 3H), 4,76 (br s, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,00 (s, 1H); MS (MH⁺): 460,4.

Eksempel 107

4-anilino-5-karboksy-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin

4-anilino-5-etoksykarbonyl-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin (metode 1; 200 mg, 0,44 mmol) ble suspendert i etanol (5 ml) og konsentrert saltsyre (2 ml), og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 24 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble triturerert med isopropanol for å tilveiebringe produktet som et hydrokloridsalt (50 mg, 25%). NMR: 2,8 (s, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,3-7,7 (m, 8H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (MH⁺): 424.

Eksempel 1085-amino-4-anilino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin4-anilino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]-5-nitropyrimidin

(eksempel 20, 400 mg, 0,90 mmol) ble løst opp i etanol (20 ml). Under en atmosfære av nitrogen ble sykloheksen (5 ml) tilsatt etterfulgt av 10% palladium-på-karbon (100 mg). Blandingen ble oppvarmet under tilbaketrekning i 5 timer og deretter ble en ytterligere porsjon 10% palladium-på-karbon (100 mg) tilsatt og oppvarmingen ble fortsatt i 18 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom diatomejord og filtratet ble konsentrert ved avdampning. Resulterende olje ble renset ved kolonnekromatografi, eluering med 0-10% 2,0M metanolisk ammoniakk i DCM for å tilveiebringe produktet som et hvitt fast stoff (300 mg, 80%). NMR: 2,15 (s, 6H), 2,3 (m, 2H), 3,8 (m, 3H), 4,3 (s, 2H), 4,7 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H); MS (MH⁺): 395.

Eksempel 1094-anilino-5-benzamido-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin5-amino-4-anilino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropoksy)anilino]pyrimidin
(eksempel 108; 100 mg, 0,25 mmol) og benzosyre (30 mg, 0,25 mmol) ble løst opp i

DMF (3 ml). 4-N,N-dimetylaminopyridin (90 mg, 0,74 mmol) og 1-(3-N,N-dimetylaminopropyl-3-etylkarbodiimid) hydroklorid (72 mg, 0,38 mmol) ble tilsatt og løsningen ble omrørt over natt. Silika (1 g) og det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning. Resten ble renset ved kolonnekromatografi, eluering med 0-10% 2M metanolisk ammoniakk i DCM. Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et fast stoff (25 mg, 20%). NMR: 2,2 (s, 6H), 2,4 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,55 (m, 5H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); MS (MH⁺): 499.

Eksempel 110

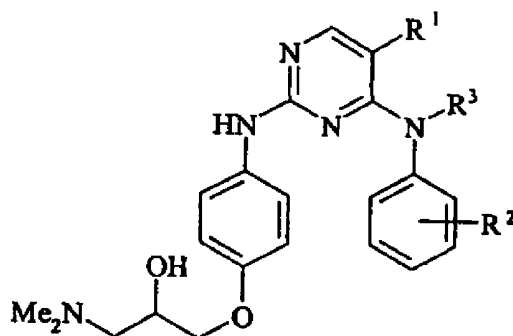
Chiral separering av 4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilino}pyrimidin

Racemisk 4-anilino-5-brom-2-{4-[3-(N,N-dimetyl)amino-2-

- 5 hydroksypropoksy]anilino}pyrimidin (eksempel 3, 200 mg) ble applisert på en Chiralcel OJ kolonne (Daicel Technologies Ltd; 250 cm x 2 cm), mobil fase isoheksan/isopropanol/trietylamin (60:40:0,1 strømningsrate 9 ml/min.). Oppløste enantiomerer ble isolert og løsningsmidlet ble fjernet. Enantiomere urenheter ble bestemt ved anvendelse av en Chiracel OJ kolonne (250 mm x 4,6 mm), mobil fase
- 10 isoheksan/isopropanol/trietylamin (70:30:0,1 strømning gjennom 1 ml/min., bølgelengde 254 nm). Første eluerte enantiomer (66 mg): retensjonstid 23,27 minutter (analytisk), 35 minutter (preparativ). Andre leverte enantiomer (67 mg): retensjonstid 28,85 minutter (analytisk), 43 minutter (preparativ).

15 Eksempelene 111-117

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89) og hensiktsmessig 4-anilino-2-klor-5-halopyrimidin mellomprodukt (metodene 74-80).

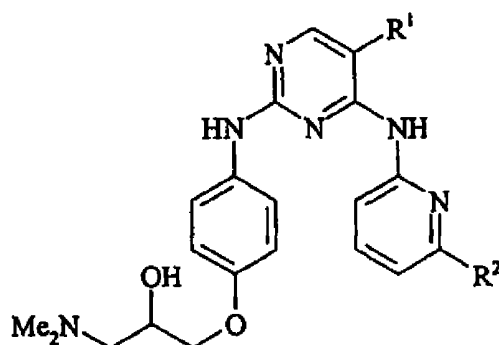


Eks.	R ¹	R ²	R ³	NMR (373K)	MS (MH ⁺)
111	Br	H	-(CH ₂) ₃ CF ₃	1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 3.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)	568.5, 570.1

112	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	1.84 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.35 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.30 (bs, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)	524.4, 526.4
113	Cl	4-Br	$-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.34 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.91 (m, 5H), 4.29 (bs, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)	602.4, 604.4, 606.4
114	Cl	4-Br	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$	2.21 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.30 (bs, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.86 (t, 2H), 7.10 (q, 2H), 7.50 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)	610.3, 612.3, 614.3
115	Cl	2-F, 5-Me	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	2.20 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 3.85 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 4.64 (d, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (d, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H)	562.5, 564.5
116	Cl	H	Me	(293K) 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	428, 430
117	Br	H	Me	(293K) 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 9.4 (s, 1H) ²	472, 474

Eksemplene 118-120

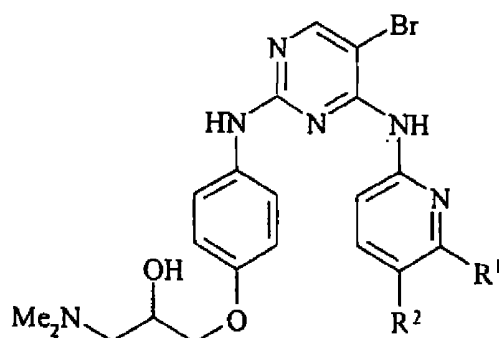
Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksey-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89) og hensiktsmessig 2-klor-5-halo-4-(2-pyridylamino)pyrimidin mellomprodukt (metodene 81-83).



Eks.	R¹	R²	NMR	MS (MH⁺)
118	Br	H	2.1 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 9.3 (s, 1H)	459, 461
119	Cl	Me	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	429, 431
120	Cl	H	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	415, 417

Eksemplene 121-124

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 44 ved anvendelse av 5-brom-2,4-diklorpyrimidin, hensiktsmessig substituert 2-aminopyridin og 4-[2-hydroksey-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89).

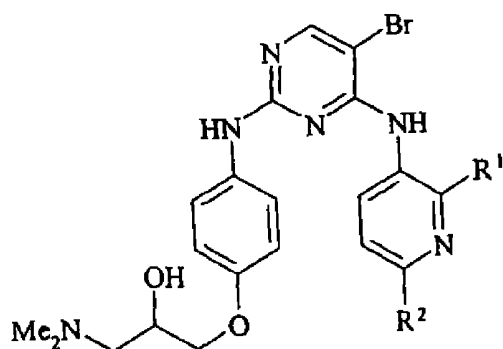


Eks.	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
121 ¹	H	Br	2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (m, 3H), 8.4 (s, 1H) ²	538, 540, 542
122	H	Cl	(CD ₃ CO ₂ D) 2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.4 (s, 1H)	493, 495, 497
123	H	Me	2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	473, 475
124	Me	H	2.35 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	473, 475

¹Isolert som et hydroklorid salt

Eksemplene 125-126

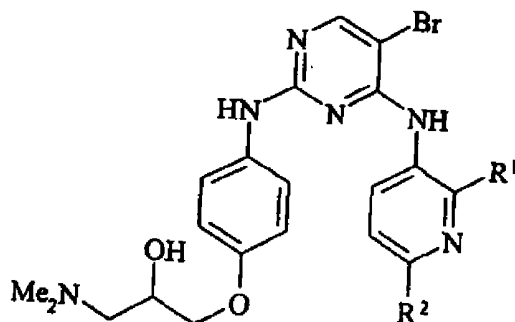
- Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1, ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilin hydroklorid (metode 89) og hensiktsmessig 5-brom-2-klor-4-(3-pyridylamino)pyrimidin mellomprodukt (metodene 85-86).



Eks.	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
125	NH ₂	H	2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 8.1 (d, 2H), 9.0 (s, 1H)	474, 476
126	H	MeO-	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	489, 491

Eksemplene 127-132

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 44 ved anvendelse av 5-brom-2,4-diklorpyrimidin, hensiktsmessig substituert 3-aminopyridin og 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamo)propoksy]anilin hydroklorid



Eks.	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
127 ¹	H	Cl	2.6 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.45 (m, 3), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)	493, 495, 497
128 ¹	Cl	H	2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	493, 495, 497
129	MeO-	MeO-	2.4 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	519, 521
130	Me	Me	2.3 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (s, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)	487, 489
131	H	Me	2.3 (s, 6H), 2.35-2.5 (5H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 2H), 9.1 (s, 1H)	473, 475
132	H	Br	2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)	539, 541

¹ Isolert som et hydrokloridsalt.

Eksempel 133

5-brom-4-(2-brom-6-metylpyrid-4-yl)amino-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

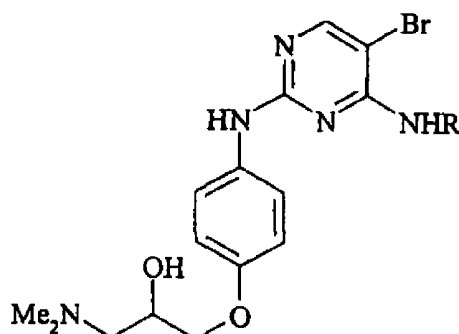
Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 44, men

begynnende fra 4-amino-2-brom-6-metylpyridin, ble produktet oppnådd. NMR: 2,3 (s,

3H), 2,8 (s, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (m, 3H), 5,8 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); MS (MH⁺): 551, 553, 555.

Eksemplene 134-135

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy] anilin hydroklorid og hensiktsmessig 4-substituert 5-brom-2-klorpyrimidin mellomprodukt (metodene 87-88).



Ekse.	R	NMR	MS (MH ⁺)
134	4-methyl-thiazol-2-yl	2.2 (m, 9H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	479, 481
135	5-methyl-pyrazol-3-yl	2.1- 2.5 (m, 11H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	462, 464

Eksempel 1364-anilino-5-klor-2-{4-[2-hydroksy-3-(isopropylamino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-anilino-2,5-diklorpyrimidin (metode 7, 241 mg, 1,0 mmol) ble løst opp i n-butanol (20 ml) og metanol (4 ml). 4-[2-hydroksy-3-(isopropylamino)propoksy]anilin (oppnådd som beskrevet i Pharmazie 1980, 35, 278; 202 mg, 0,9 mmol) og eterholdig hydrogenklorid (1,0M; 2 ml, 2,0 mmol) ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet ved 100°C i 20 timer, latt bli avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter konsentrert til et volum på 5 ml. Løsningen ble applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne og kolonnen ble eluert med 0-4% 2,0M metanolisk ammoniakk løsning i DCM.

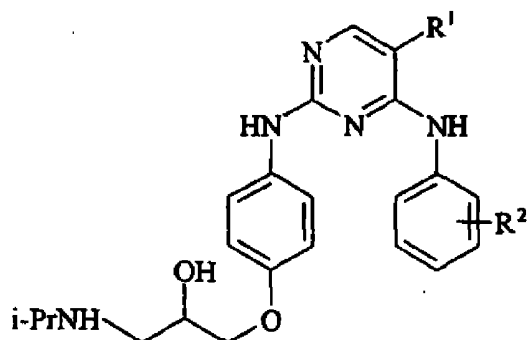
Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner og omkrystallisering av resten fra acetonitril ga produktet som et hvitt fast stoff (159 mg, 41%). NMR: 1,0 (d, 6H), 2,5-2,6

(m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,8-3,95 (m, 3H), 4,9 (br s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); MS (MH⁺): 428, 430.

5 Eksemplene 137-150

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en anlog metode som den beskrevet i eksempel 136 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(isopropylamino)propoksy]anilin (Pharmazie 1980, 35, 278) og hensiktsmessig 5-substituert 4-anilino-2-klorpyrimidin mellomprodukt (metodene 12-13, 15, 20, 43, 49-56).

10



Eks.	R ¹	R ²	NMR/HPLC	MS (MH ⁺)
137	Br	H	RT: 2.87	472, 474
138	Br	2,4-di-F	1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.9 (m, 1H)	508, 510
139	Br	3,4-(CH ₂) ₃ - **	1.0 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.8 (m, 4H), 3.8 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	512, 514
140	Br	4-OMe	1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.9 (m, 1H)	502, 504

141	Me	H	1.0 (d, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H)	408.2
142	Br	2-HOCH ₂ -	0.96 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H)	502.2, 504.2
143	Br	4-HOCH ₂ -	0.97 (d, 6H), 1.50 (br s, 1H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	502.5, 504.5
144	Br	4-F	0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.17 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (dd, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	490.1, 492.1
145 ¹	CN	H	0.97 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 6.76 (br d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H)	419.4
146	Br	3,4-di-F	RT: 4.07	508, 510
147	Br	3-Me	RT: 3.30	486, 488
148	Cl	4-F	0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.28 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)	446, 448

5	149	Br	4-Br	RT: 4.68	551, 553
	150	Br	3-F	RT: 3.20	490, 492

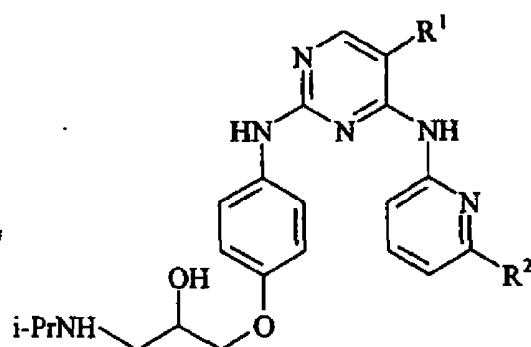
10 ¹Fremstilt fra 4-anilino-5-cyano-2-(metansulfonyl)pyrimidin (metode 64).

**Slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner indan-5-yl.

Eksempler 151-154

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel

15 136 ved anvendelse av 4-[2-hydroksy-3-(isopropylamino)propoksy]anilin (Pharmazie 1980, 35, 278) og hensiktsmessig 2-klor-5-halo-4-(2-pyridylamino)pyrimidin (metodene 81-84).



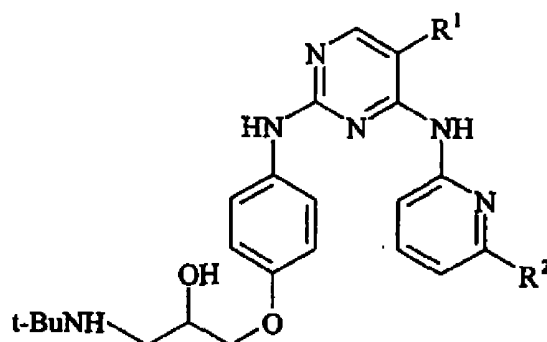
Ex	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
151	Br	Me	0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 2.7 (t, 1H), 8.1 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	487, 489

5	152	Br	H	0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	473, 475
	153	Cl	H	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	429, 431
10	154	Cl	Me	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	443, 445

15 Eksemplene 155-158

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 136 ved anvendelse av 4-[3-(*t*-butylamino)-2-hydroksypropoksy]anilin (oppnådd som beskrevet i Pharmazie, 1980, 35, 278) og hensiktsmessig 2-klor-5-halo-4-(2-pyridylamino)pyrimidin mellomprodukt.

20



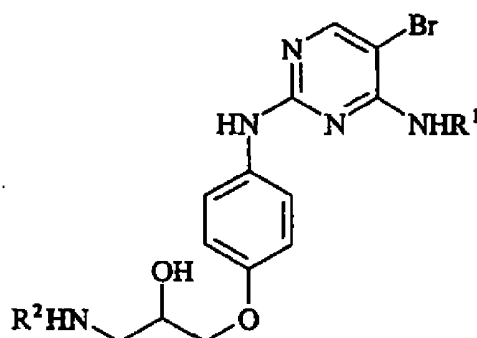
Eks.	R¹	R²	NMR	MS (MH⁺)
155	Br	H	0.9 (s, 9H), 2.5 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	487, 489
156	Br	Me	1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.9 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	501, 503

157	Cl	H	1.0 (s, 9H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	443, 445
158	Cl	Me	1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	457, 459

Eksemplene 159-161

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 136, ved anvendelse av hensiktsmessig substituert anilin og hensiktsmessig 4-substituert

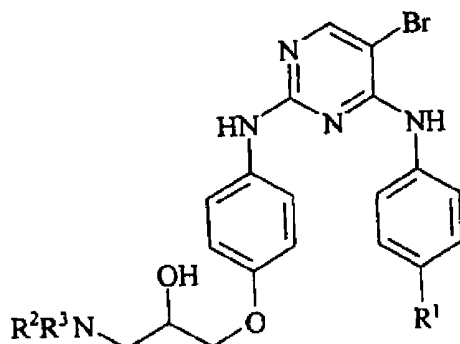
5-brom-2-klorpyrimidin mellomprodukt.



Eks.	R¹	R²	NMR	MS (MH⁺)
159	4-metyl-tiazol-2-yl	<i>i</i> -Pr	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	493, 495
160	5-metyl-pyrazol-3-yl	<i>i</i> -Pr	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	476, 478
161	5-metyl-pyrazol-3-yl	<i>t</i> -Bu	1.0 (s, 9H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (1H)	490, 492

Eksemplene 162-178

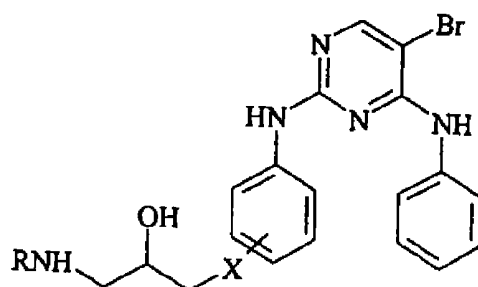
Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 136 ved anvendelse av hensiktsmessig substituert anilin (fremgangsmåtene 91-101) og hensiktsmessig 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin



Eks.	R ¹	R ²	R ³	MS (MH ⁺)	HPLC (RT)
162	H	PhCH ₂ -	i-Pr	562,564	6,25
163	MeO-	CH ₂ =CHCH ₂ -	Me	514,516	3,06
164	MeO-	i-Bu	H	516,518	3,33
165	MeO-	Syklopentyl	H	529,531	3,48
166	MeO-	Pyrrolidino		515,517	3,76
167	H	Syklopentyl	H	499,501	3,57
168	H	i-Bu	H	486,488	4,10
169	MeO-	Me	H	474,476	3,00
170	H	Pyrrolidino		485,487	3,89
171	H	Me	H	444,446	2,70
172	H	H	H	430,432	2,33
173	MeO-	H	H	460,462	3,59
174	H	Et	H	458,460	2,99
175	MeO-	Et	H	488,490	3,17
176	H	Morfolino		500,502	2,89
177	H	4-acetylpiperazin-1-yl		541,543	2,88
178	MeO-	4-metylpiperazin-1-yl		543,545	2,18

Eksemplene 179-180

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 136 ved anvendelse av hensiktsmessig substituert anilin (oppnådd som beskrevet i Pharmazie, 1980, 35, 278) og 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13).



Eks.	X	R	MS(MH ⁺)	HPLC (RT)
179	3-O	i-Pr	472,474	4,19
180	4-O	i-Bu	486,488	4,38

Eksempel 181

4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy]anilino}pyrimidin

En blanding av kaliumkarbonat (160 mg, 1,1 mmol), epibromhydrin (0,14 ml, 1,7 mmol) og 4-anilino-5-brom-2-(4-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 4, 200 mg, 0,56 mmol) i DMSO (2 ml) ble omrørt i 12 timer. 1-metylpiperazin (0,62 ml) ble tilsatt dråpevis og resulterende løsning ble omrørt i ytterligere 12 timer. Silika (1 g) ble tilsatt og det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning. Resten ble applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne og kolonnen ble eluert med 50:50 iso-heksan: DCM (2 x 20 ml), DCM (2 x 20 ml), 2% 2M NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml), 4% 2M NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml), 6% 2M NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml) og 10% 2M NH₃/MeOH/DCM (8 x 20 ml). Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som en gul gummi (87 mg, 30%).

MS (MH⁺): 513, 515; HPLC (RT): 1,85.

Eksempel 1824-anilino-5-brom-2-{3-[2-hydroksy-3-(4-metyl)piperazin-1-yl]propoksy}anilino}pyrimidin

Ved anvendelse av en analog prosedyre som den beskrevet i eksempel 181, men
 5 begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-(3-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 6) ble
 tittelproduktet oppnådd.

MS (MH⁺): 513, 515; HPLC (RT): 2,00.

Eksempel 18310 4-anilino-5-brom-2-{4-[3-(4-metyl)piperazin-1-yl]propoksy}anilino}pyrimidin

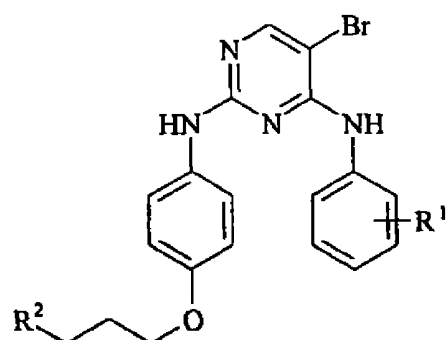
En blanding av kaliumkarbonat (180 mg, 1,3 mmol), 4-anilino-5-brom-2-(4-
 hydroksyanilino)pyrimidin (metode 4, 150 mg, 0,42 mmol) og 3-(4-metyl-1-
 piperaziny)propyl klorid dihydroklorid (120 mg, 0,48 mmol) i DMSO (2 ml) ble
 oppvarmet ved 100°C i 12 timer. Silika (1 g) ble tilsatt og det flyktige materialet ble
 15 fjernet ved avdampning. Resten ble applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne og
 kolonnen ble eluert med 50:50 iso-heksan: DCM (2 x 20 ml), DCM (2 x 20 ml), 2% 2M
 NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml), 4% 2M NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml), 6% 2M
 NH₃/MeOH/DCM (2 x 20 ml) og 10% 2M NH₃/MeOH/DCM (8 x 20 ml). Konsentering
 av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et gult fast stoff (35 mg, 17%). MS
 20 (MH⁺): 497, 499; HPLC (RT): 2,74.

Eksempel 1844-anilino-5-brom-2-{3-[3-(4-metyl)piperazin-1-yl]propoksy}anilino}pyrimidin

Ved anvendelse av en analog prosedyre som den beskrevet i eksempel 183, men
 25 begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-(3-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 6) ble
 tittelproduktet oppnådd. MS (MH⁺): 497, 499; HPLC (RT): 2,85.

Eksemlene 185-192

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel
 30 136 begynnende fra hensiktsmessig substituert anilin (metodene 102-103 eller oppnådd
 som beskrevet i Collect. Czech. Chem. Comm., 1990, 55, 282-95 og WO 9909030) og
 hensiktsmessig 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin.



Ex	R ¹	R ²	NMR	MS (MH ⁺)
185	H	Et ₂ N-	0.93 (t, 6H), 1.76 (tt, 2H), 2.43 (q, 4H), 2.50 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	470.4, 472.4
186	H	Me ₂ N-	1.78 (tt, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	442.3, 444.3
187	3-Me	Me ₂ N-	HPLC (RT) 5.66	456, 458
188 ¹	H	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	456, 458
189 ¹	2-HOCH ₂ -	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H) 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	486, 488
190 ¹	4-F	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	474, 476
191	H	imidazol-1-yl	2.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)	465, 467

192	4-F	imidazol-1-yl	2.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	483, 485
-----	-----	---------------	---	----------

¹Isolering ved filtrering fra reaksjonsblandingen og vasking med n-butanol og dietyleter.

Eksempel 193

4-anilino-5-brom-2-[4-(3-morfolinopropoksy)anilino]pyrimidin

Trifenylfosfin (400 mg, 1,5 mmol) ble tilsatt til en omrørt løsning av 4-anilino-5-brom-2-(4-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 4, 178 mg, 0,5 mmol) i DCM (40 ml) og løsningen ble omrørt i 30 minutter. En løsning av 4-(3-hydroksypropyl)morfolin (80 mg, 1,5 mmol) i DCM (2 ml) ble tilsatt og løsningen ble omrørt i 2 minutter.

Dietylazodikarboksylat (0,25 ml, 1,5 mmol) ble dråpevis tilsatt og blandingen ble omrørt i 20 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble løst opp i etylacetat (100 ml). Løsningen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og deretter ekstrahert med 2M saltsyre (2 x 30 ml). Kombinerte sure ekstrakter ble vasket med etylacetat (2 x 50 ml) og deretter gjort basisk ved tilsetning av 0,88 ammoniakk løsning.

Den basiske løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml) og ekstraktene ble vasket med vann (2 x 50 ml) og mettet natriumklorid (2 x 50 ml) og tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble applisert på en Varian Mege Bond Elut kolonne. Eluering med 0-10% metanol i etylacetat og avdampning av hensiktsmessige fraksjoner ga en olje som ble behandlet med metanolisk hydrogenklorid. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble omkrystallisert fra en blanding av metanol og eter for å tilveiebringe produktet som et dihydrokloridsalt (28 mg). NMR: 2,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (d, 2H), 3,8-4,1 (m, 6H), 6,8 (d, 2H), 7,2-7,3 (t, 1H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,6 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 9,5 (br s, 1H), 10,1 (br s, 1H), 11,3 (br s, 1H); MS (MH⁺): 484, 486.

Eksempel 194

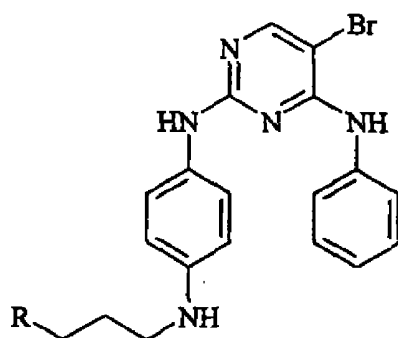
5-brom-2-{4-[3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}-4-[(6-metylpyrid-2-yl)amino]pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 136, med begynnende fra 5-brom-2-klor-4-[(6-metylpyrid-2-yl)amino]pyrimidin (metode 84) og 4-[3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilin (oppnådd som beskrevet i WO 9909030), ble produktet oppnådd. MS (MH^+): 457, 459; HPLC (RT): 5,26.

5

Eksemlene 195-196

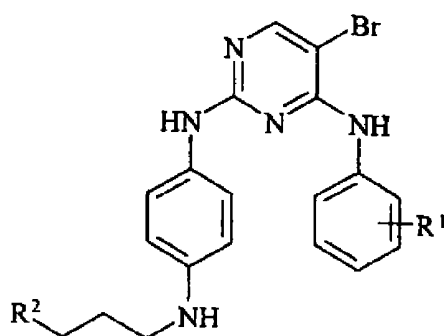
Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13) og hensiktsmessig 4-substituert anilin (metodene 106-107).



Eks.	R	NMR	MS (MH^+)
195	Me ₂ N-	2-2.1 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H) 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	441, 443
196	imidazol-1-yl	2.2 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H) 7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.4 (s, 1H)	464, 466

Eksemplene 197-215

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 begynnende fra hensiktsmessig 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin og hensiktsmessig 4-substituert anilin (metodene 106-108).

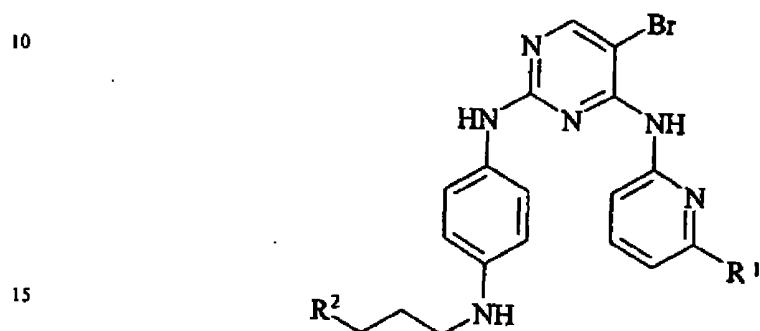


Eks.	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)	HPLC (RT)
197	3-Me	Me ₂ N-	455,457	4,13
198	3-Me	i-PrNH-	469,471	4,51
199	4-F	Imidazol-1-yl	482,484	3,98
200	3-F	Imidazol-1-yl	482,484	4,65
201	4-MeS	Imidazol-1-yl	510,512	5,3
202	4-Br	Imidazol-1-yl	543,545	5,63
203	3,4-di-F	Imidazol-1-yl	500,502	4,94
204	4-F	Me ₂ N-	459,461	4,37
205	3-F	Me ₂ N-	459,461	4,26
206	4-Br	Me ₂ N-	519, 521, 523	5,16
207	3,4-di-F	Me ₂ N-	477, 479	4,60
208	3-F	i-PrNH-	473, 475	4,53
209	4-MeS	i-PrNH-	501, 503	5,26
210	3,4-di-F	i-PrNH-	491, 493	4,66
211	4-F	i-PrNH-	473, 475	4,25
212	4-Br	i-PrNH-	533, 535, 537	5,60
213	2-HOCH ₂	Imidazol-1-yl	494, 496	3,83
214	2-HOCH ₂	i-PrNH-	485, 487	3,61 ¹
215	2-HOCH ₂	Me ₂ N-	471, 473	3,74

¹Data oppnådd fra en Hypersilk 10 cm base deaktivert revers fasekolonne ved anvendelse av 10-95% acetonitril/vanngradient, strømningsrate 1 ml/min. over 10 minutter.

5 Eksemplene 216-221

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 begynnende fra hensiktsmessig 5-brom-2-klor-4-(2-pyridylamino)pyrimidin og hensiktsmessig 4-substituert anilin.

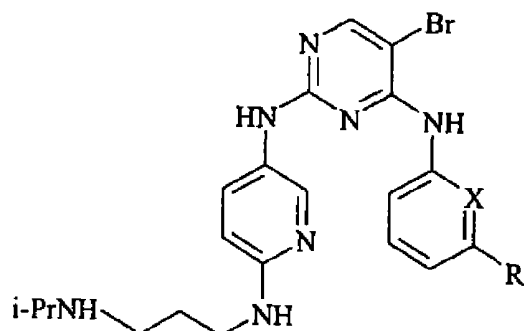


Eks.	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)	HPLC (RT)
216	Me	Me ₂ N-	456,458	3,21
217	Me	i-PrNH-	470,472	3,22
218	Me	Imidazol-1-yl	479,481	4,07
219	H	Imidazol-1-yl	465,467	3,69
220	H	i-PrNH-	456,458	1,80 ¹
221	H	Me ₂ N-	442,444	1,75

20 ¹Data oppnådd fra en Hypersil 10 cm base deaktivert revers fase kolonne ved anvendelse av 10-95% acetonitril/vanngradient, strømningsrate 2 ml/min. over 10 minutter.

Eksemplene 222-223

25 Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 1 begynnende med hensiktsmessig 4-substituert 5-brom-2-klorpyrimidin og 5-amino-2-[3-(isopropylamino)propylamino]pyridin (metode 109).



Eks.	X	R	MS (MH ⁺)	HPLC (RT)
222	CH	H	456, 458	3,06
223	N	Me	471, 473	4,06

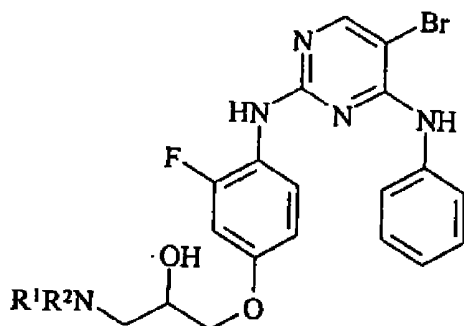
Eksempel 224

4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N',N'-dimetylhydrazino)propoksy]anilino}pyrimidin

4-anilino-5-brom-2-[4-(2,3-epoksypropoksy)anilino]pyrimidin (metode 3, 100 mg, 0,24 mmol) ble løst opp i THF (1 ml). N,N-dimetylhydrazin (148 mg, 2,42 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 1 time. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble triturert med dietyler (2 ml) for å tilveiebringe produktet som et gult fast stoff (83 mg, 74%). MS (MH⁺): 473, 475; HPLC (RT): 3,37.

Eksemplene 225-230

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i eksempel 224 begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-[4-(2,3-epoksypropoksy)-2-fluoranilino]pyrimidin (metode 2) og hensiktsmessig amin.



Eks.	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)	HPLC (RT)
225	i-Bu	H	504, 506	4,17
226	Syklopentyl	H	516, 518	4,56
227	Pyrrolidino		503, 505	3,68
228	4-metylpiperazin-1-yl		531, 533	2,38
229	Me	Me	477, 479	3,11
230	Me ₂ N-	H	491, 493	3,23

Eksempel 231

4-anilino-5-brom-2-{4-[3-etoksy-2-(hydroksy)propoksy]anilino}pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 136, men

begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13) og 4-[3-etoksy-2-

(hydroksy)propoksy]anilin (oppnådd som beskrevet i J. Med. Chem., 1998, 41, 330-36),

produktet ble oppnådd i 21% utbytte. NMR: 1,10 (t, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,45 (q, 2H),

3,75-3,9 (m, 3H), 4,99 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H),

7,60 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (MH⁺): 459,3, 461,4.

Eksempel 2324-anilino-5-brom-2-{4-[2,2-dimetyl-3-(N,N-dimetylamino)propylamino]
anilino}pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 1, men begynnende
 5 fra 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13) og 4-[2,2-dimetyl-3-(N,N-
 dimetylamino)propylamino]anilin (Metode 110), produktet ble oppnådd.
 NMR: 0,9 (s, 6H), 2,15 (s, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,8 (d, 2H), 5,1 (m, 1H), 6,5 (d, 2H), 7,1
 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (s, 1H); MS
 (MH⁺): 469, 471.

10

Eksempel 2334-anilino-5-brom-2-(4-{N-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propyl]-N-
metylamino}anilino)pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 1, men begynnende
 15 fra 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13) og 4-{N-[2-hydroksy-3-(N,N-
 dimetylamino)propyl]-N-metylamino}anilin (metode 116), ble produktet oppnådd. MS
 (MH⁺): 471, 473; HPLC (RT): 4,53.

Eksempel 234

20 4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylamino)
propoksy]anilino}pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 1, men begynnende
 fra 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13) og 4-[2-hydroksy-2-metyl-3-
 (isopropyl-amino)propoksy]anilin (metode 118) ble produktet oppnådd. MS (MH⁺):
 25 486, 488; HPLC (RT): 4,26.

Fremstilling av utgangsmaterialer:

Utgangsmaterialer for eksemplene ovenfor er enten kommersielt tilgjengelige eller blir
 lett fremstilt ved standardmetoder ut fra kjente materialer. For eksempel er følgende
 30 reaksjoner er illustrasjon, men ikke en begrensning på noen av utgangsmaterialene
 anvendt i ovennevnte reaksjoner.

Metode 14-anilino-5-etoksykarbonyl-2-[4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino]pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i eksempel 1, men begynnende
 5 fra 4-anilino-2-klor-5-etoksykarbonylpyrimidin (metode 11) og behandling av materialet oppnådd etter kromatografi med eterholdig hydrogenklorid ble produktet oppnådd i 57% utbytte som et hydrokloridsalt. MS (MH^+): 464,5, 466,5-

Metode 210 4-anilino-5-brom-2-[4-(2,3-epoksypropoksy)-2-fluoranilino]pyrimidin

Kaliumkarbonat (1,1 g, 8,01 mmol) og epibromhydrin (402 mg, 2,94 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-anilino-5-brom-2-(2-fluor-4-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 5; 1,0 g, 2,67 mmol) i DMF (3 ml) og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble omfattende
 15 omrørt i vann. Faststoffet som var igjen ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe produktet (1,1 g, 98%). MS (MH^+): 431.

Metode 34-anilino-5-brom-2-[4-(2,3-epoksy-propoksy)anilino]pyrimidin

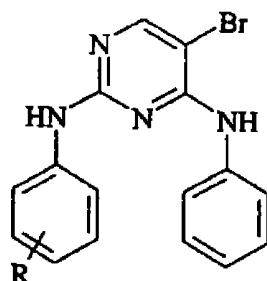
20 Ved anvendelse av en analog prosedyre som den beskrevet i metode 2, men begynnende fra 4-anilino-5-brom-2-(4-hydroksyanilino)pyrimidin (metode 4), ble produktet oppnådd i 49% utbytte. MS (MH^+): 413.

Metode 425 4-anilino-5-brom-2-(4-hydroksyanilino)pyrimidin

4-aminofenol (0,73 g, 7,8 mmol) og konsentrert saltsyre (1,30 ml, 7,1 mmol) ble tilsatt til 4-anilino-5-brom-2-klorpyrimidin (metode 13; 3,0 g, 7,1 mmol) i n-butanol (30 ml) og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 12 timer. Fast stoffet som presipiterte ut ved avkjøling ble filtrert ut og vasket med n-butanol og dietyleter for å tilveiebringe
 30 produktet (0,80 g, 32%). MS (MH^+): 357, 359.

Metodene 5-6

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 4 ved anvendelse av hensiktsmessig aminofenol.



Metode	R	MS (MH ⁺)
5	2-F, 4-OH	375, 377
6	3-OH	357, 359

Metode 7

4-anilino-2,5-diklorpyrimidin

En løsning av 2,4,5-triklorpyrimidin (metode 8; 5,5 g, 30,0 mmol), anilin (2,79 g, 30,0 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (3,87 g, 30,0 mmol) i n-butanol (75 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble løst opp i DCM (100 ml). Løsningen ble vasket med vann (3 x 100 ml) og mettet saltvann (100 ml) og tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 15% etylacetat/isoheksan, for å tilveiebringe produktet som en olje som stivnet ved henstand (3,94 g, 54%).

NMR: 7,2 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H); MS (MH⁺): 240, 242, 244.

Metode 8

2,4,5-triklorpyrimidin

5-kloruracil (10,0 g, 68,5 mmol) ble løst opp i fosforholdig oksyklorid (60 ml) og fosforholdig pentaklorid (16,0 g, 77,0 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 16 timer, latt avkjøle og deretter sakte helt inn i vann (200 ml) med omfattende omrøring. Blandingen ble omrørt i 1,5 timer og deretter ble etylacetat (250 ml) tilsatt. Det organiske laget ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med en ytterligere porsjon etylacetat (250 ml). Kombinerte ekstrakter ble vasket med mettet natriumbikarbonat (200 ml) og mettet natriumklorid (200 ml), og deretter tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved

kolonnekromatografi, eluering med DCM for å tilveiebringe produktet som en gul væske (6,37 g, 51%). NMR (CDCl_3): 8,62 (s, 1H); MS (MH^+): 182, 184, 186.

Metode 9

5 4-anilino-2-klor-5-(N-isopropylkarbamoyl)pyrimidin

En løsning av anilin (0,292 ml, 3,2 mmol) og trietylamin (0,447 ml, 3,21 mmol) i THF (5 ml) ble dråpevis tilsatt over 10 minutter til en løsning av 2,4-diklor-5-(M-isopropylkarbamoyl)pyrimidin (metode 10, 0,75 g 3,2 mmol) i destillert THF (8 ml) ved -10°C under nitrogen. Løsningen ble omrørt ved -10°C i 1 time og ved romtemperatur i 2 dager. Uoppløselig materiale ble fjernet ved filtrering og filtratet ble fortynnet med dietylacetat (20 ml). Løsningen ble vasket med vann (20 ml) og mettet natriumklorid (20 ml) og deretter tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble omkrystallisert fra DCM for å tilveiebringe produktet som et hvitt fast stoff (0,34 g) som ble anvendt uten karakterisering.

15

Metode 10

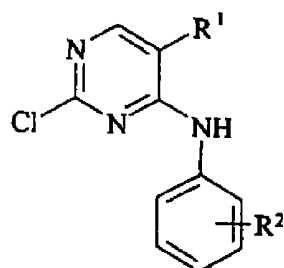
2,4-diklor-5-(N-isopropylkarbamoyl)pyrimidin

En løsning av isopropylamin (1,28 ml, 15,0 mmol) og trietylamin (2,10 ml, 15,1 mmol) i tørr THF (5 ml) ble dråpevis tilsatt over 30 minutter til en løsning av 2,4-diklorpyrimidin-5-karbonylklorid (oppnådd som beskrevet i J. Med. Chem., 1972, 15, 200; 3,18 g, 15,0 mmol) i tørr THF (8 ml) ved -10°C . Løsningen ble omrørt ved 0°C i 2 timer, filtrert og avdampet til tørrhet for å tilveiebringe produktet (0,93 g) som ble anvendt uten ytterligere rensing.

25 Metodene 11-59

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 7 ved anvendelse av hensiktsmessig substituert anilin og 5-substituert 2,4-diklorpyrimidin (metodene 7, 60-61 eller oppnådd som beskrevet i J. Org. Chem., 1955, 20, 837; J. Chem. Soc., 1960, 4590; Annalen, 1966, 692, 119; WO9204901; Eur. J. Med. Chem., 1991, 26, 557; Tet. Lett., 1993, 34, 1605).

30



5

Metode	R¹	R²	MS (MH⁺)
11	EtCO₂-	H	278,2, 280,2
12	Me	H	220,2, 222,2
13	Br	H	284, 286, 288
14	Br	2-Ph	360,1, 362,1, 364,1
15	Br	3,4-(CH₂)₃**	324,1, 326,1, 328,1
16	Br	2-F, 5-Me	316,1, 318,1, 320,1
17	NO₂	2-F	269, 271
18	Br	2-Br, 4-Me	376,0, 378,0, 380,0, 382,0
19	Br	2-morfolino	367,1, 369,1, 371,2 (MH⁺)
20	Br	4-Br	360,0, 362,0, 364,0, 366,0 (MH⁺)
21	Me	3-Cl	254, 256, 258
22	Cl	2-Cl, 5-Me	288,0, 290,1, 292,1
23	Cl	2-morfolino	325,1, 327,2, 329,2
24	Cl	4-Br	316,0, 318,0, 320,0, 322,0, (MH⁺)
25	Br	2-PhCH₂-	374, 376
26	Br	2-OPh	376, 378
27	Br	2-PhCH₂O-	390, 392
28	F	H	224,1, 226,1
29	F	2-Cl, 5-Me	272,2, 274, 2, 276,2
30	F	2-morfolino	309,2, 311,2
31	F	4-Br	302,0, 304,0, 306,2
32	Morfolino	H	291, 293
33	Br	4-PhCH₂O-	390, 392
34	Br	3-PhO-	376, 378
35	Br	4-PhO-	376, 378
36	Br	3-PhCH₂O-	390, 392
37	Br	4-PhCH₂-	374, 376

38	Cl	3,4-di-Cl	306,1, 308,0, 310,0, 312,1, (MH-)
39	Cl	2-F, 5-Me	272,1, 274,2, 276,2
40	Cl	3,4-(CH ₂) ₃ **	280,2, 282,2, 284,2
41	Cl	2-CN	265,1, 267,1, 269,1
42	EtO-	H	250, 252
43	Br	4-HOCH ₂ -	314, 316, 318
44	CH ₂ =CH-	H	232, 234
45	MeO-	H	236, 238
46	Br	3-CF ₃	352, 354
47	Br	4-CF ₃	352, 354
48 ¹	EtOCH ₂ -	H	
49	Br	2,4-di-F	318, 320
50	Br	4-MeO	314, 316
51	Br	2-HOCH ₂ -	314, 316
52 ²	Br	4-F	
53 ³	Br	3,4-di-F	
54	Br	3-Me	298, 300, 302
55	Cl	4-F	258, 260
56 ⁴	Br	3-F	
57 ⁵	Br	4-MeS-	
58	PhCH(OH)-	H	312,2, 314,2
59	I	H	331, 333

¹NMR: 1,31 (t, 3H), 3,58 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (dd, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H).

²NMR: 7,22 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

³NMR: 7,42 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

5 ⁴NMR: 6,97 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

⁵NMR: 2,50 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

** Slik at R² og fenylingen som den er koblet til danner indan-5-yl.

Metode 60

10 2,4-diklor-5-(4-morfolino)pyrimidin

5-(4-morfolino)uracil (oppnådd som beskrevet i J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 1061; 750 mg, 3,8 mmol) og N,N-dimetylanilin (0,6 ml, 4,7 mmol) ble tilsatt til fosforholdig oksyklorid (20 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer og deretter konsentrert ved avdampning. Vann (40 ml) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). Ekstraktene ble vasket med 2M saltsyre (20 ml) og vann (20 ml) og deretter tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved kolonnekromatografi eluerende med 33% etylacetat i isoheksan for å tilveiebringe produktet som et hvitt fast stoff (380 mg, 40%). NMR: 3,1 (t, 4H), 3,7 (t, 4H), 8,5 (s, 1H).

Metode 61

2,4-diklor-5-etoksypyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 8, men begynnende fra 5-etoksyuracil (oppnådd ved en analog metode som den beskrevet for fremstilling av 5-metoksyuracil i J. Chem. Soc., 1960, 4590), ble produktet oppnådd i 25% utbytte. NMR (CDCl₃): 1,45 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 8,1 (s, 1H).

Metode 62

2-klor-4-(3,4-dikloranilino)-5-metylpyrimidin

3,4-dikloranilin (639 mg, 3,94 mmol) og konsentrert saltsyre (ca. 12M, 0,2 ml, ca 2,4 mmol) ble sekvensielt tilsatt til en løsning av 5-metyl-2,4-diklorpyrimidin (643 mg, 3,94 mmol) i n-butanol (20 ml). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 20 timer, hvorefter et gelatinøst presipitat falt ut av løsningen. DCM ble tilsatt helt til en løsning ble oppnådd, og silika (2,5 g) ble tilsatt. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble applisert på en Varian Mege Bond Elut kolonne prekondisjonert med etylacetat. Kolonnen ble eluert med 0-10% metanol løsning i etylacetat inneholdende 0,5% vandig ammoniakk. Hensiktsmessige fraksjoner ble konsentrert og resten ble trituret med n-butanol (20 ml). Filtratet ble avdampet på silika (2,5 g) og applisert på en Varian Mege Bond Elut kolonne prekondisjonert med isoheksan. Kolonnen ble eluert med 0-50% etylacetat løsning i isoheksan. Konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et hvitt fast stoff (340 mg, 26%). NMR: 2,17 (s, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); MS (MH⁺): 288,1, 290,1, 292,1.

Metode 634-anilino-5-benzyl-2-klorpyrimidin

Trietylsilan (0,14 ml, 1,10 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-anilino-2-klor-5-[1-hydroksy-1-fenylmetyl]pyrimidin (metode 58; 170 mg, 0,55 mmol) i trifluoreddiksyre (1,5 ml) og blandingen ble omrørt i 64 timer. Vann (20 ml) ble tilsatt og blandingen ble nøytralisert med natriumkarbonatpulver og ekstrahert med DCM (3 x 20 ml).

Ekstraktene ble kombinert, og vasket med vann (30 ml), tørket, konsentrert til et volum på 5 ml og applisert på en Varian Mega Bond Elut kolonne. Eluering med DCM og konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et gult krystallinsk fast stoff (42 mg, 26%). NMR (CDCl₃): 3,93 (s, 2H), 6,45 (br s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 9H), 8,09 (s, 1H); MS (MH⁺): 296,2, 298,2.

Metode 644-anilino-5-cyano-2-(metansulfonyl)pyrimidin

3-klorpropoksybenzosyre (57-86%; 2,67 g, 8,8-13,3 mmol) ble tilsatt i alikvoter til en løsning av 4-anilino-5-cyano-2-(metyltio)pyrimidin (metode 65; 1,0 g, 4,13 mmol) i kloroform (100 ml) og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat (100 ml), vann (100 ml) og mettet natriumklorid (100 ml) og tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble tatt opp i DCM (10 ml). Løsningen ble applisert på en silikakolonne preekvilibrert med 20% etylacetatløsning i isoheksan. Eluering med 20-50% etylacetat i isoheksan og konsentrering av hensiktsmessige fraksjoner ga produktet som et gult fast stoff (680 mg, 61%). NMR (CDCl₃): 3,26 (s, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,65 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H); MS (MH⁺): 274,9.

Metode 654-anilino-5-cyano-2-(metyltio)pyrimidin

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i metode 7, men begynnende fra 4-klor-5-cyano-2-(metyltio)pyrimidin (oppnådd som beskrevet i J. Het. Chem. 1971, 8, 445) og utførelse av reaksjonen ved 85°C ble produktet oppnådd i 93% utbytte. NMR (CDCl₃): 2,51 (s, 3H), 7,15 (br s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,38 (s, 1H).

Metode 664-anilino-2-klor-5-(4-fenyl-1-butyngyl)pyrimidin

En løsning av 4-anilino-2-klor-5-jodpyrimidin (metode 59; 662 mg, 2,0 mmol), 4-fenyl-1-butyng (260 mg, 2,0 mmol) og trietylamin (0,56 ml, 4,0 mmol) i THF (20 ml) ble spylt med nitrogen. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (25 mg) og kobberiodid (12,5 mg) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 20 timer. Det ikke oppløselige materialet ble fjernet ved filtrering og vasket med dietyler (50 ml). Filtratet og vaskingene ble kombinert og konsentrert, og resten ble rensset ved bond elute kromatografi, eluering med 25% etylacetat i isoheksan, for å tilveiebringe produktet (0,5 g). NMR (CDCl₃): 2,85 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,45 (dd, 2H), 8,2 (s, 1H); MS (MH⁺): 334, 336.

Metode 674-anilino-2-klor-5-(3-syklopentyl-1-propyngyl)pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 66, men begynnende fra 3-syklopentylpropyng, ble produktet oppnådd i 72% utbytte. NMR (CDCl₃): 1,3-1,4 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,5-7,5 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 8,2 (s, 1H); MS (MH⁺): 312, 314.

Metode 68Trans-4-anilino-2-klor-5-(2-fenyletenyl)pyrimidin

En løsning av 4-anilino-2-klor-5-jodpyrimidin (metode 59, 331 mg, 1 mmol), styren (130 mg, 1,2 mmol), trietylamin (0,5 ml) og palladiumacetat (20 mg) i acetonitril (10 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 20 timer. Løsningen ble helt i vann (100 ml) og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). Ekstraktene ble vasket med vann (2 x 50 ml) og mettet natriumklorid (50 ml) og tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble rensset ved bond elute kromatografi, eluering med 10% etylacetat i heksan, for å tilveiebringe produktet (40 mg). NMR (CDCl₃): 6,8 (d, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,3-7,45 (m, 5H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,2 (s, 1H); MS (MH⁺): 308, 310.

Metode 69Trans-4-anilino-2-klor-5-[2-(4-fluorfenyl)etenyl]pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 68, men begynnende fra 4-fluorstyren ble produktet oppnådd i 10% utbytte.

Metode 70

5 4-anilino-2-klor-5-fenylpyrimidin

Fenylborsyre (240 mg, 2 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (30 mg) ble tilsatt til en løsning av 4-anilino-2-klor-5-jodpyrimidin (metode 59, 331 mg, 1 mmol) i toluen (10 ml) og etanol (2,5 ml). 2M vandig natriumkarbonatløsning (10 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer. Ytterligere porsjoner
 10 fenylborsyre (240 mg, 2 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (30 mg) ble tilsatt og blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer. Blandingen ble helt i vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). Kombinerte ekstrakter ble vasket med vann (2 x 50 ml) og mettet natriumklorid (50 ml) og tørket. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved bond elute kromatografi,
 15 eluering med 10-25% etylacetat i isoheksan for å tilveiebringe produktet (140 mg). NMR (CDCl₃): 6,85 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 6H), 8,05 (s, 1H); MS (MH⁺): 282, 284.

Metode 71

20 4-anilino-2-klor-5-(2-fenyletyl)pyrimidin

4-anilino-2-klor-5-(2-fenyletynyl)pyrimidin (metode 72; 400 mg) ble løst opp i etylacetat (100 ml) og løsningen ble spylt med nitrogen. 5% rhodium på karbon (50 mg) ble tilsatt og blandingen ble hydrogenert ved standardtemperatur og trykk (STP) i 20 timer. En ytterligere porsjon 5% rhodium på katalysator (50 mg) ble tilsatt og løsningen
 25 ble hydrogenert ved STP i ytterligere 3 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert. Resten ble renset ved bond elute kromatografi, eluering med 0-10% etylacetat i isoheksan for å tilveiebringe produktet (70 mg). NMR (CDCl₃): 2,8 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 9H), 7,95 (s, 1H); MS (MH⁺): 310, 312.

30

Metode 72

4-anilino-2-klor-5-(2-fenyletynyl)pyrimidin

Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 67, men begynnende fra fenylacetylen ble produktet oppnådd i 57% utbytte. NMR (CDCl₃): 7,2 (t, 1H), 7,4-

7,5 (m, 5H), 7,5 (br s, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,4 (s, 1H); MS (MH^+): 306, 308.

Metode 73

5 4-anilino-2-klor-5-fur-3-ylpyrimidin

En løsning av 4-anilino-2-klor-5-jodpyrimidin (metode 59, 331 mg, 1 mmol), 3-furylborsyre (224 mg, 2 mmol), cesiumfluorid (400 mg, 2 mmol) og tetraksi(trifenylfosfin)palladium(0) (30 mg) i THF (10 ml) ble omrørt og oppvarmet ved tilbakesløp i 20 timer under en nitrogenatmosfære. Uoppløselig materiale ble fjernet ved
 10 filtrering og filtratet ble konsentrert. Resten ble renset ved Bond Elut kromatografi, eluering med 25% etylacetat i isoheksan, for å tilveiebringe produktet (140 mg). NMR ($CDCl_3$): 6,6 (d, 1H), 7,0 (br s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,1 (s, 1H); MS (MH^+): 272, 274.

15 Metode 74

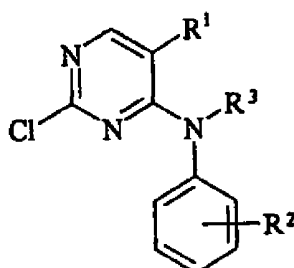
4-[4-brom-N-(4,4,4-trifluorbutyl)anilino]-2,5-diklorpyrimidin

En blanding av 4-(4-bromanilino)-2,5-diklorpyrimidin (metode 24; 315 mg, 1,0 mmol), 4,4,4-trifluor-1-brombutan (228 mg, 1,20 mmol) og kaliumkarbonat (165 mg, 1,20 mmol) i DMF (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Silika (2,5 g) ble tilsatt
 20 og det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning. Resten ble renset ved kolonnekromatografi, eluering med 0-40% etylacetat i isoheksan for å tilveiebringe produktet (187 mg). NMR: (373K); 1,84 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,23 (s, 1H); MS (MH^+): 428,2, 430,2, 432,2.

25 Metodene 75-78

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 74 ved anvendelse av hensiktsmessig 4-anilino-2-klor-5-halopyrimidin (metodene 7, 13, 15, 24) og hensiktsmessig alkylhalid.

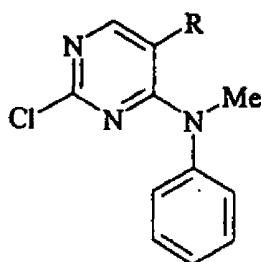
30



Metode	R ¹	R ²	R ³	MS (MH ⁺)
75	Br	H	-(CH ₂) ₃ CF ₃	394,1, 396,1, 398,1
76	Cl	H	-(CH ₂) ₃ CF ₃	350,2, 352,2
77	Cl	4-Br	-CH ₂ CH=CHBr	436,1, 438,1 440,1, 442,1
78	Cl	2-F, 5-Me	-CH ₂ CH=CHPh	388,3, 390,3

Metodene 79-80

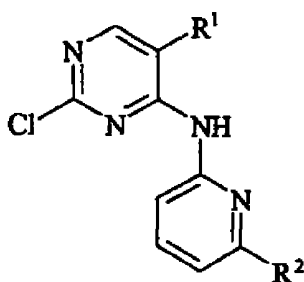
- 5 Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 7 ved anvendelse av hensiktsmessig 2,4-diklor-5-halogenpyrimidin og N-metylanilin:



Metode	R	MS (MH ⁺)
79	Cl	252, 254
80	Br	298, 300

Metodene 81-84

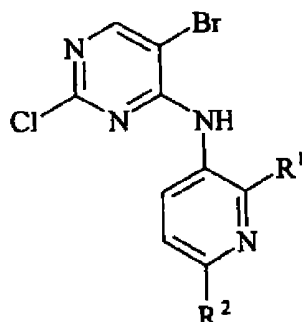
Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 7 ved anvendelse av hensiktsmessig 2-aminopyridin og 2,4-diklor-5-halogenpyrimidin.



Metode	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)
81	Br	H	285, 287
82	Cl	Me	254, 256
83	Cl	H	240, 242
84	Br	Me	299, 301

Metodene 85-86

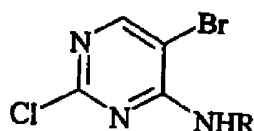
Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 7, ved anvendelse av hensiktsmessig 3-aminopyridin og 5-brom-2,4-diklorpyrimidin.



Metode	R¹	R²	MS (MH⁺)
85	NH₂	H	300, 302
86	H	MeO-	

Metodene 87-88

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 7 ved anvendelse av hensiktsmessig aminoheterosyklus og 5-brom-2,4-diklorpyrimidin.



Metode	R	MS
87	4-metyltiazol-2-yl	303, 305 (MH⁺)
88	5-metylpyrazol-3-yl	288, 290 (MH⁺)

Metode 89

4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilin hydroklorid

En løsning av 4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]nitrobenzen (metode 90, 3,75 g) i etanol (40 ml) ble katalytisk hydrogenert over 10% palladium-på-karbon (0,4 g) over natt. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom diatomejord og filtratet ble konsentrert. Resten ble løst opp i dietyleter inneholdende en liten mengde isopropanol og eterholdig hydrogenklorid (1M, 16 ml) ble tilsatt. Dietyleter ble fjernet ved avdampning og fast stoff resten ble suspendert i isopropanol. Blandingen ble oppvarmet

på et dampbad i flere minutter og deretter avkjølt. Det uoppløselige faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med isopropanol og eter, og tørket for å tilveiebringe produktet (3,04 g, 72,4%). NMR: 2,80 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 6,88 (m, 4H); MS (MH^+): 211; $C_{11}H_{18}N_2O_2 \cdot 1,6 HCl$ trenger: C; 49,2, H; 7,4, N; 10,4, Cl; 21,7%; funnet: C, 49,2, H; 7,2; N; 10,1; Cl; 19,1%.

Metode 90

4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]nitrobenzen

4-(2,3-epoksypropoksy)nitrobenzen (oppnådd som beskrevet i Synthetic

- Communications, 1994, 24, 833; 4,3 g, ble løst opp i metanol (30 ml) og DMF (10 ml). En løsning av dimetylammin i metanol (2M, 17 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt over natt. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble fordelt mellom mettet natriumbikarbonat (100 ml) og etylacetat (100 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med mettet natriumklorid (2 x 100 ml) og tørket. Konsentrering
- ha produktet som en olje som sakte krystalliserte under høyt vakuum (4,79 g, 89,9%). NMR ($CDCl_3$): 2,33 (s, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 8,20 (d, 2H); MS (MH^+): 241.

Metode 91

4-{2-hydroksy-3-[(4-metyl-1-piperazino)propoksy]}anilin

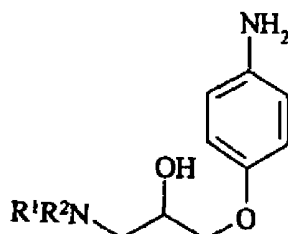
N-metylpiperazin (8,50 ml, 51,2 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-(2,3-epoksypropoksy)nitrobenzen (oppnådd som beskrevet i Synthetic Communications, 1,00 g, 5,12 mmol) i THF (1 ml). Løsningen ble oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer og deretter konsentrert på en roterende avdamper under høyt vakuum ved 50°C i 1 time.

Resten ble løst opp i metanol (5 ml) og 10% palladium på karbon (0,50 g) og ammoniumformat (3,23 g, 51,2 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer og deretter filtrert gjennom diatomejord. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe produktet som en mørkebrun olje (1,35 g, 100%) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Metodene 92-101

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 91 ved anvendelse av hensiktsmessig amin.

5



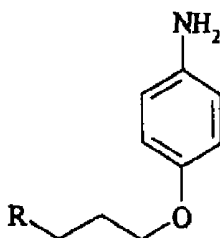
Metode	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)
92 ¹	PhCH ₂ -	i-Pr	315,4
93 ¹	CH ₂ =CHCH ₂ -	Me	236,9
94	i-Bu	H	238,9
95	Syklopentyl	H	250,9
96	Pyrrolidino		236,9
97 ²	Me	H	196,9
98 ²	H	H	182,9
99 ²	Et	H	210,9
100	Morfolino		252,9
101	4-acetylpiperazin-1-yl		296,9

10 ¹ Mellomproduktet substituert nitrobenzen ble redusert ved en annen metode. Resten ble løst opp i etanol (2,5 ml) og vann (2,5 ml) og varmet til 80°C. Natriumdionitt (2,67 g, 15,4 mmol) ble tilsatt over en periode på 20 minutter. Uoppløselig materiale ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert. Resten ble suspendert i 10% vandig natriumbikarbonat (10 ml) og blandingen ble ekstrahert med DCM (20 ml). Ekstraktene 15 ble vasket med vann (10 ml) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe produktet som en orange olje som ble anvendt uten ytterligere rensing.

² Fremstilt fra tilsvarende N-benzyl substituerte forløpere. For fullstendig debenzylering krevde reaksjonene en ytterligere tilsetning av palladium på karbon (0,50 g) og ammoniumformat (3,23 g mmol).

Metodene 102-103

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 89 ved anvendelse av hensiktsmessig nitrobenzen (metodene 104-105).



Metode	R	MS (MH ⁺)
102	i-PrNH	209
103	Imidazol-1-yl	218

Metode 1044-(3-isopropylaminopropoksy)nitrobenzen

Kaliumkarbonat (1,0 g, 5,0 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-(4-

brompropoksy)nitrobenzen (oppnådd som beskrevet i Synthesis, 1990, 1069; 1,0 g, 3,9

15 mmol) i DMF (30 ml). Isopropylamin (0,4 ml, 4,6 mmol) ble tilsatt og blandingen ble

oppvarmet ved 60°C i 2 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og

resten ble løst opp i etylacetat (200 ml). Løsningen ble vasket med vann (3 x 25 ml) og

mettet natriumklorid (25 ml) og deretter tørket. Løsningsmidlet ble fjernet ved

avdampning og resten ble løst opp i isopropanol (10 ml). Eterholdig hydrogenklorid

20 (2M; 2 ml) ble tilsatt og presipitert fast stoff ble samlet for å tilveiebringe produktet som

et hydrokloridsalt (0,60 g, 65%). MS (MH⁺): 239.

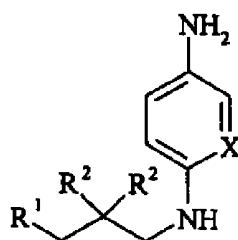
Metode 1054-[3-(imidazol-1-yl)propoksy]nitrobenzen

En blanding av imidazol (0,8 g, 11,6 mmol) og 4-(3-brompropoksy)nitrobenzen (1,5 g, 5,8 mmol) i 1,4-dioksan (75 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 12 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble løst opp i etylacetat (150 ml).

Løsningen ble vasket med mettet natriumbikarbonat (3 x 50 ml), vann (3 x 50 ml) og mettet natriumklorid (50 ml) og deretter tørket. Løsningsmidlet ble fjernet ved avdampning og resten ble renset ved kolonnekromatografi, eluering med 0-5% metanol i DCM for å tilveiebringe produktet som en gul olje (0,51 g, 22%). MS (MH⁺): 248.

Metodene 106-110

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 89 ved anvendelse av hensiktsmessig nitrobenzen (metodene 111-115).



Metode	X	R ¹	R ²	MS (MH ⁺)
106	CH	Me ₂ N	H	194
107	CH	Imidazol-1-yl	H	217
108	CH	i-PrNH	H	208
109	N	i-PrNH	H	209
110	CH	Me ₂ N	Me	222

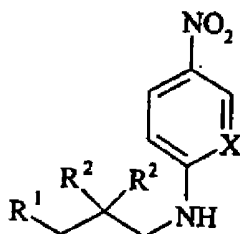
Metode 1114-[3-(N,N-dimetylamino)propylamino]nitrobenzen

N,N-dimetylpropan-1,3-diamin (4,90 ml, 39 mmol) og kaliumkarbonat (6,37 g, 46 mmol) ble tilsatt til 1-fluor-4-nitrobenzen (5,0 g, 35 mmol) og blandingen ble oppvarmet ved 70°C i 3 timer. Det uoppløselige materialet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert. Resten ble løst opp i etylacetat (100 ml) og løsningen ble vasket

med vann (3 x 100 ml) og mettet natriumklorid (100 ml) og tørket. Løsningsmidlet ble fjernet ved avdampning for å tilveiebringe produktet som en gul olje (8,57 g). MS (MH^+): 248.

5 Metodene 112-115

Følgende mellomprodukter ble fremstilt ved en analog metode som den beskrevet i metode 111 ved anvendelse av hensiktsmessig amin og 1-fluor-4-nitrobenzen eller 2-klor-5-nitropyridin.



Metode	X	R ¹	R ²	MS (MH^+)
112	CH	Imidazol-1-yl	H	246
113	CH	i-PrNH	H	238
114	N	i-PrNH	H	239
115	CH	Me ₂ N	Me	252

Metode 116

4-{N-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropyl)]-N-metylaminopropyl]-N-metylaminopropyl}amin

- 20 Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 89, men begynnende fra 4-{N-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropyl)]-N-metylaminopropyl]-N-metylaminopropyl}nitrobenzen (metode 117) ble produktet oppnådd. MS (MH^+): 224.

Metode 117

- 25 4-{N-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylaminopropyl)]-N-metylaminopropyl]-N-metylaminopropyl}nitrobenzen

Natriumhydrid (60% dispersjon i olje; 290 mg, 7,2 mmol) ble porsjonsvis tilsatt over 30 minutter til en løsning av 4-nitro-N-metylanilin (1,0 g, 6,6 mmol) i DMF (30 ml) ved 0°C. Epibromhydrin (0,62 ml, 7,2 mmol) ble dråpevis tilsatt til en løsning ved 0°C og

blandingen ble latt stå over natt. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble løst opp i en løsning av dimetylamin i metanol (5,6M, 132 mmol). Løsningen ble latt stå i 12 timer og deretter konsentrert. Resten ble løst opp i DCM (200 ml) og løsningen ble vasket med vann (3 x 20 ml) og mettet natriumklorid (20 ml) og tørket.

- 5 Avdampning ga produktet som et oransjefarget fast stoff (1,44 g, 86%). MS (MH^+): 254.

Metode 118

4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylamino)propoksy]anilin

- Ved anvendelse av en analog metode som den beskrevet i metode 89, men begynnende fra 4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylamino)propoksy]nitrobenzen (metode 119) ble produktet oppnådd i 52% utbytte. MS (MH^+): 239.

Metode 119

4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylamino)propoksy]nitrobenzen

- 15 En blanding av 4-nitrofenol (1,0 g, 7,1 mmol), kaliumkarbonat (1,30 g, 9,4 mmol) og 2-klormetyl-2-metyloksiran (0,84 g, 7,9 mmol) i DMF (50 ml) ble omrørt i 12 timer og deretter oppvarmet ved 80°C i 12 timer. Uoppløselig materiale ble fjernet ved filtrering og vasket med DMF (10 ml). Kombinert filtrat og vaskinger ble konsentrert og resten ble løst opp i metanol (20 ml). Isopropylamin (6,13 ml, 71 mmol) ble tilsatt og
- 20 blandingen ble omrørt i 12 timer. Det flyktige materialet ble fjernet ved avdampning og resten ble rensset ved Bond Elut kromatografi, eluering med 0-5% metanol i DCM, for å tilveiebringe produktet som et gult fast stoff (0,5 g, 26%). MS (MH^+): 269.

Metode 235

- 25 Følgende illustrerer representative farmasøytiske doseringsformer inneholdende forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav (nedenfor forbindelse X), for terapeutisk eller profylaktisk anvendelse i mennesker:

(a): tablett I	Mg/tablett
Forbindelse X	100
Laktose Ph.Eur	182,75
Kroskarmellose natrium	12,0

Maisstivelses pasta (5% w/v pasta)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(b): tablett II	Mg/tablett
Forbindelse X	50
Laktose Ph.Eur	223,75
Kroskarmellose natrium	6,0
Maisstivelse	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5% w/v pasta)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(c): tablett III	Mg/tablett
Forbindelse X	1,0
Laktose Ph.Eur	93,25
Kroskarmellose natrium	4,0
Maisstivelses pasta (5% w/v pasta)	0,75
Magnesiumstearat	1,0

(d): kapsel	Mg/kapsel
Forbindelse X	10
Laktose Ph.Eur	488,5
Magnesium stearat	1,5

(e): injeksjon I	(50 mg/ml)
Forbindelse X	5,0% w/v
1M natrium hydroksid løsning	15,0% v/v
0,1 M hydrokloridsalt	(for å justere pH til 7,6)
Polyetylglykol 400	4,5% w/v
Vann for injeksjon	til 100%

(f):Injeksjon II	10 mg/ml
Forbindelse X	1,0% w/v
Natriumfosfat BP	3,6% w/v
0,1M natrium hydroksid løsning	15,0% v/v
Vann for injeksjon	til 100%

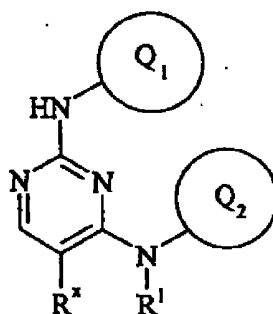
(g): injeksjon III	(1 mg/ml, bufret til pH 6)
Forbindelse X	0,1% w/v
Natriumfosfat BP	2,26% w/v
Sitronsyre	0,38% w/v
Polyetylglykol	3,5% w/v
Vann for injeksjon	til 100%

5 Anmerkning

Ovennevnte formuleringer kan bli oppnådd ved konvensjonelle prosedyrer som er velkjente innenfor fagområdet. Tablettene (a)-(c) kan bli belagt enterisk ved konvensjonelle metoder, for eksempel for å tilveiebringe et belegg av celluloseacetat ftalat.

Patentkrav

1. Pyrimidinderivat, karakterisert ved at den har formel (I):



(I)

5 hvor:

R^1 er valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 alkyl [eventuelt substituert med en eller to substituer uavhengig valgt fra trifluormetyl, C_{3-5} -alkenyl [eventuelt substituert med opp til tre

halogensubstituent, eller med en trifluormetylsubstituent, eller en fenylsubstituent],

10 R^x er valgt fra halogen, nitro, amino, cyano, merkpto, karboksy, sulfamoyl, formamido, ureido eller karbamoyl eller en gruppe med formel (Ib):



hvor:

15 A er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} sykloalkyl, fenyl, en mettet eller umettet monocyklisk ring inneholdende 5 eller 6 atomer eller en mettet bicyklisk ring inneholdende 9 eller 10 atomer, hvor minst en er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, hvori nevnte C_{1-6} alkyl og C_{3-6} alkenyl er eventuelt substituert med en eller flere substituer valgt fra

20 hydroksy, formamido, ureido, C_{1-3} alkylamino, di- $(C_{1-3}$ alkyl)-amino, C_{1-3} alkoksy, C_{3-8} sykloalkyl, fenyl, en mettet eller umettet monocyklisk ring inneholdende 5 eller 6 atomer, idet minst ett er valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel, hvori en hvilken som helst fenyl eller 5- eller 6-leddet monocyklisk ring kan eventuelt være substituert med en eller flere halogen eller C_{1-4} alkyl;

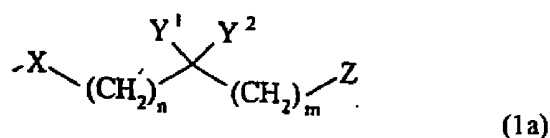
B er $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ eller $-NH-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, eller B er en direkte binding;

25 C er C_{1-4} alkylen eller en direkte binding;

Q_1 og Q_2 er uavhengig valgt fra fenyl eller en 5- eller 6-leddet monocyklisk gruppe

(koblet via et ringkarbonatom og som inneholder en til tre heteroatomer uavhengig valgt

fra nitrogen, oksygen og svovel); eller Q₂ er en bicyklisk ring inneholdende 9 eller 10 atomer eller en 9- eller 10-leddet bicyklisk heterocyklisk gruppe (koblet via et ringkarbonatom og som inneholder en eller to nitrogenheteroatomer; og Q₁ bærer på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom en substituent ifølge formel (Ia):



- [forutsatt at når tilstede i Q₁ er substituenten ifølge formel (Ia) ikke ved siden av -NH-koblingen];
- hvor:
- X er -O- eller -NH-;
- Y¹ er H, C₁₋₄alkyl eller OH;
- Y² er H eller C₁₋₄alkyl;
- Z er R^aO-, R^bR^cN-, R^eR^fNNR^g-, en nitrogen koblet mettet eller umettet monocyklisk heterocyklisk gruppe inneholdende 5 eller 6 atomer, idet minst en er valgt fra nitrogen, [hvor nevnte heterocykliske gruppe er eventuelt substituert på et ringkarbon eller et ringnitrogen med C₁₋₄alkyl eller C₁₋₄-alkanoyl] hvor R^a, R^b, R^c, R^e, R^f og R^g er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₃₋₈sykloalkyl og hvor nevnte C₁₋₄ alkyl og C₂₋₄alkenyl er eventuelt substituert med fenyl;
- n er 1, 2 eller 3;
- m er 1, 2 eller 3;
- og Q₁ kan eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom opp til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen;
- og Q₂ kan eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom opp til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, tio, cyano, C₁₋₆alkyl, hydroksy-C₁₋₃alkyl, fluor-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy-C₁₋₃alkyl, morfolino, C₁₋₄alkoksy, 2-morfolino-etoksy, 2-imidazo-1-yl-etoksy, C₁₋₄alkyltio, karbamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)karbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)karbamoyl, amino, C₂₋₄-alkanoylamino, sulfamoyl,

og også uavhengig, eller hvor hensiktsmessig i tillegg til ovennevnte eventuelle substituenten, kan Q₂ eventuelt bære på et hvilket som helst tilgjengelig karbon-atom opp til to ytterligere substituenten uavhengig valgt fra fenyl-C₁₋₄alkyl, fenyl-C₁₋₄alkoksy, fenyl, fenoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

2. Pyrimidinderivat ifølge krav 1, karakterisert ved at R¹ er hydrogen, metyl, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CHBr, -CH₂CH=CHPh; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

3. Pyrimidinderivat ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at R^x er valgt fra fluor, klor, brom, nitro, amino, cyano, karboksy, metyl, metoksy, etoksy, etoksymetyl, vinyl, allyloksymetyl, hydroksymetyl, 2-hydroksyetoksymetyl, 4-hydroksybutoksymetyl, dimetylaminometyl, dietylaminometyl, ureidometyl, formamidometyl, metylaminometyl, isopropylaminokarbonyl, fenyl, benzyl, fenetyl, benzoylamino, 4-fenylbutyryl, 2-fenylvinyl (eventuelt substituert med fluor), benzyloksymetyl, sykloheksyloksymetyl, 3-syklopentylpropionyl, morfolino, furyl, imidazolylmetyl, isoksazolylmetyl (eventuelt substituert med metyl), quinolinylaminometyl, benzotienylaminometyl, pyrazolylaminometyl, isoksazolylaminometyl, tiazolyltiometyl og tetrazolyltiometyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

4. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at Q₁ og Q₂ er valgt fra fenyl, pyridyl, indanyl, indazolyl, indolyl, quinolyl, pyrazolyl eller tiazolyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

5. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at substituenten ifølge formel (Ia) er 3-amino-2-hydroksypropoksy, 3-metyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-dimetylaminopropoksy, 3-dimetyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-etyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-dietylaminopropoksy, 3-isopropylaminopropoksy, 3-isopropyl-amino-2-hydroksy-propoksy, 3-isopropyl-amino-2-hydroksy-2-metylpropoksy, 3-isobutylaminopropoksy, 3-t-butylaminopropoksy, 3-etoksy-2-hydroksy-propoksy, 3-(N-isopropyl-N-

benzylamino)-2-hydroksypropoksy, 3-(N-allyl-N-metyl-amino)-2-hydroksypropoksy, 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy, 3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-hydroksypropoksy, 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-hydroksy-propoksy, 3-morfolinopropoksy, 3-morfolino-2-hydroksypropoksy, 3-syklopentyl-amino-2-hydroksypropoksy, 3-pyrrolidin-1-yl-2-hydroksypropoksy, 3-imidazol-1-ylpropoksy, 3-(N',N'-dimetylhydrazino)-2-hydroksypropoksy, 3-N',N'-dimetyl-amino-propylamino, 3-N',N'-dimetyl-amino-2,2-dimetylaminopropylamino, 3-N',N'-dimetyl-amino-2-hydroksy-N-metylpropylamino, 3-N'-isopropylaminopropylamino eller 3-imidazol-1-ylpropylamino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

6. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, karakterisert ved at Q₂ er eventuelt substituert med halogen, hydroksy, cyano, C₁₋₆alkyl, hydroksy-C₁₋₃alkyl, fluor-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy-C₁₋₃alkyl, morfolino, C₁₋₄alkoksy, 2-morfolino-etoksy, 2-imidazo-1-yl-etoksy, C₁₋₄alkyltio, karbamoyl, amino, C₂₋₄alkanoylamino, sulfamoyl, fenyl-C₁₋₄alkyl, fenyl-C₁₋₄alkoksy, fenyl og fenoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

7. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, karakterisert ved at Q₁ er eventuelt substituert med halogen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

8. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at substituenten ifølge formel (Ia) er på Q₁; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

9. Pyrimidinderivat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, karakterisert ved at det er:
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilino}-4-anilinopyrimidin;
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetyl-amino)propoksy]anilino}-4-(pyrid-2-yl-amino)pyrimidin;
 5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(isopropylamino)propoksy]anilino}-4-(6-metylpyrid-2-yl-amino)pyrimidin;
 5-brom-2-{4-[3-isopropylamino)propoksy]anilino}-4-anilinopyrimidin;

5-brom-2-{4-[3-imidazol-1-yl]propoksy}anilino}-4-(6-metylpyrid-2-ylamino)pyrimidin;
4-anilino-5-brom-2-{4-[2-hydroksy-2-metyl-3-(isopropylamino)propoksy]anilino}-
pyrimidin;

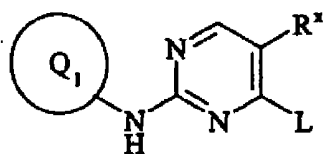
5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}-4-(4-kloranilino)-
pyrimidin; eller

5-brom-2-{4-[2-hydroksy-3-(N,N-dimetylamino)propoksy]anilino}-4-[N-(4,4,4-tri-
fluorbutyl)anilino]pyrimidin;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester derav.

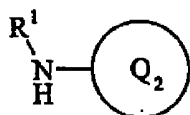
10. Fremgangsmåte for å fremstille et pyrimidin derivat ifølge formel (I),
karakterisert ved at den omfatter:

a) omsetning av et pyrimidin ifølge formel (II):



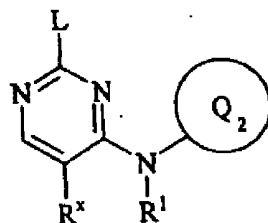
(II)

- 15 hvor L er en avspaltbar gruppe, med en forbindelse ifølge formel (III)



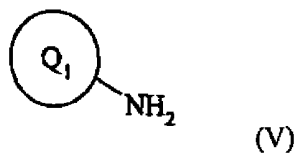
(III)

b) omsetning av et pyrimidin ifølge formel (IV):

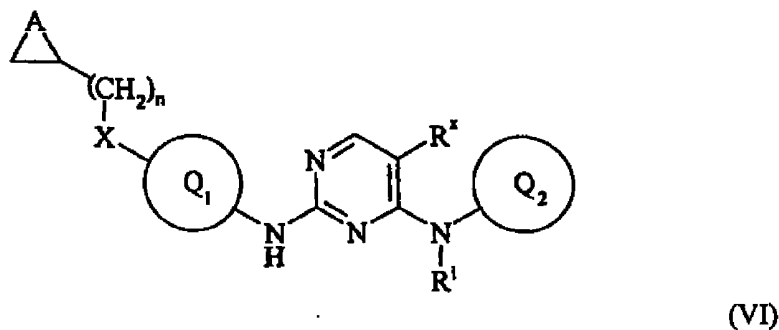


(IV)

hvor L er en forflyttbar gruppe, med en forbindelse ifølge formel (V):



- c) for forbindelser ifølge formel (I) hvor n er 1, 2 eller 3, $m = 1$, Y^2 er H og Y^1 er OH, NH_2 eller SH ved omsetning av en 3-leddet heteroalkyrling ifølge formel (VI):

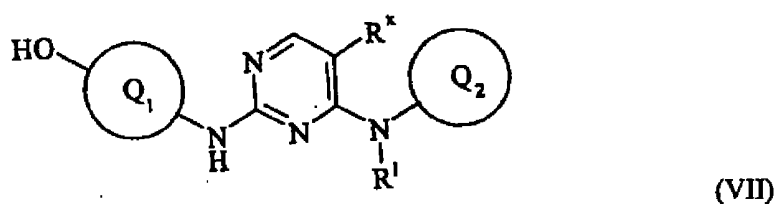


hvor A er O, S eller NH; med en nukleofil ifølge formel (VII):

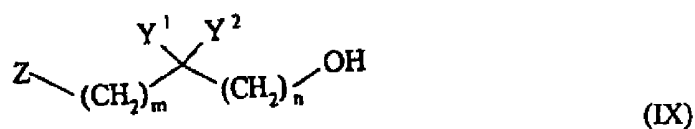


hvor D er H eller et egnet mot-ion;

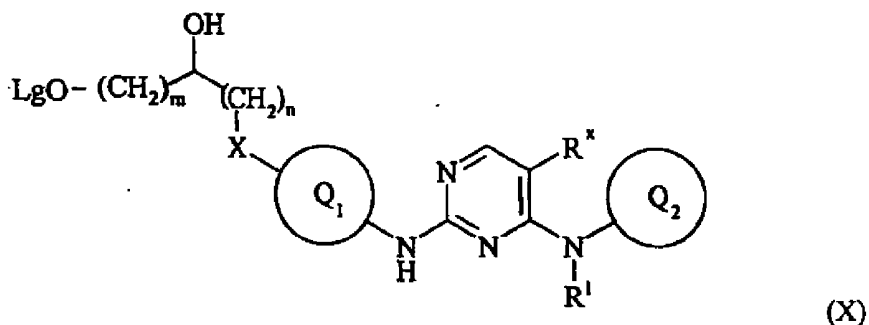
- d) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er oksygen: ved omsetning av en alkohol ifølge formel (VIII):



med en alkohol ifølge formel (IX):

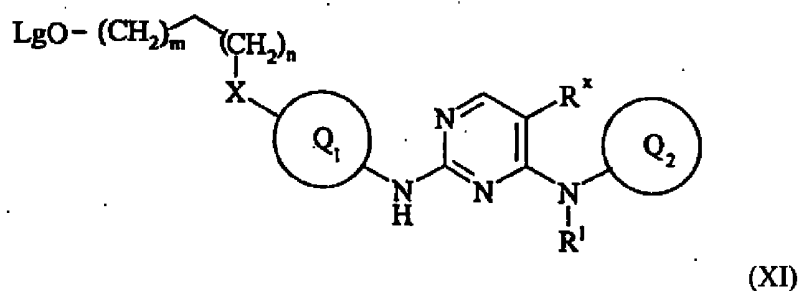


- e) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$ eller $-S-$, Y^1 er OH, Y^2 er H og m er 2 eller 3; omsetning av en forbindelse ifølge formel (X):



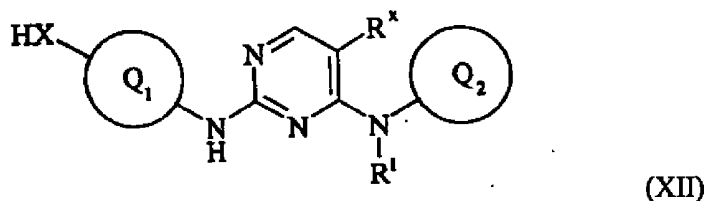
hvor LgO er en avspaltbar gruppe; med en nukleofil ifølge formel (VII);

- f) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{S}-$; Y^1 og Y^2 er H; n er 1, 2 eller 3 og m er 1, 2 eller 3; omsetning av en forbindelse ifølge formel (XI):

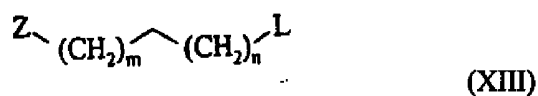


hvor LgO er en avspaltbar gruppe; med en nukleofil ifølge formel (VII);

- g) for forbindelser ifølge formel (I) hvor X er $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{S}-$; Y^1 og Y^2 er H; n er 1, 2 eller 3 og m er 1, 2 eller 3; omsetning av en forbindelse ifølge formel (XII):



med en forbindelse ifølge formel (XIII)



hvor L er en avspaltbar gruppe;

- h) for forbindelser ifølge formel (I) hvor Z er $\text{HS}-$, ved omdanning av en tioacetat gruppe til en tilsvarende forbindelse;

og deretter om nødvendig:

- i) omdanning av en forbindelse ifølge formel (I) til en annen forbindelse ifølge formel (I);
- ii) fjerning av eventuelle beskyttelsesgrupper;
- 5 iii) dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller in vivo hydrolyserbar ester.

11. Anvendelse av et pyrimidin derivat ifølge formel (I) ifølge et hvilket som helst
10 av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller in vivo hydrolyserbar ester
derav for fremstilling av et medikament for anvendelse ved produksjon av en anti-
cancer effekt i et varmblodig dyr.

12. Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter et
15 pyrimidin derivat ifølge formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et
farmasøytisk akseptabelt salt eller en in vivo hydrolyserbar ester derav og et
farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.