



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338287

(13) B1

NORGE

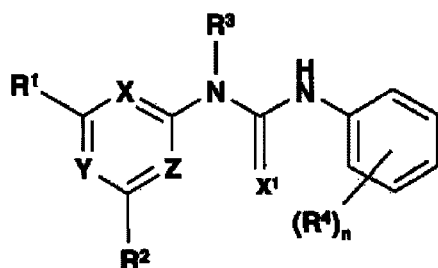
(51) Int Cl.

C07D 239/48 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
C07D 251/48 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## Patentstyret

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20070432                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2005.06.23<br>PCT/EP2005/06815                        |
| (22) | Inng.dag              | 2007.01.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (85) | Videreføringsdag          | 2007.01.23                                            |
| (24) | Løpedag               | 2005.06.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (30) | Prioritet                 | 2005.06.16, GB, 0512324<br>2004.06.24, US, 60/582,425 |
| (41) | Alm.tilgj             | 2007.03.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                           |                                                       |
| (45) | Meddelt               | 2016.08.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                           |                                                       |
| (73) | Innehaver             | Novartis AS, Lichstrasse 35, CH-4056 BASEL, Sveits<br>Giorgio Caravatti, Fuchshagweg 28, CH-4103 BOTTMINGEN, Sveits<br>Guido Bold, Bleumathhöhe 16, CH-5073 GIPF-OBERFRICK, Sveits<br>Marc Lang, 24, rue de Valdoie, FR-68200 MULHOUSE, Frankrike<br>Pascal Furet, 24, rue du Riegelsbourg, FR-68800 THANN, Frankrike<br>Werner Breitenstein, St. Galler-Ring 179, CH-4054 BASEL, Sveits<br>Paul William Manley, Bruggweg 12, CH-4144 ARLESHEIM, Sveits<br>Vito Guagnano, Thannerstrasse 66, CH-4054 BASEL, Sveits<br>Nathanael Schiander Gray, 5652 Lamas Street, US-CA92122 SAN DIEGO, USA<br>Guobao Zhang, 8730 Costa Verde Blvd #2237, US-CA92122 SAN DIEGO, USA<br>Joseph Schoepfer, Steingrubenweg 112, CH-4125 RIEHEN, Sveits<br>Qiang Ding, 11686 Carmel Creek Road #204, US-CA92130 SAN DIEGO, USA<br>Taebo Sim, 12664 Torrey Bluff Drive, Apt #212, US-CA92130 SAN DIEGO, USA<br>Bing Li, 9675 Genesee Avenue, US-CA92121 SAN DIEGO, USA<br>Yi Liu, 4255 Corte de Sausalito, US-CA92130 SAN DIEGO, USA<br>Tetsuo Uno, 4295 Shorepointe Way, US-CA92130 SAN DIEGO, USA<br>Carole Pissot Soldermann, 2, rue des Maraîchers, FR-68128 ROSENAU, Frankrike<br>Carsten Spanka, Bergfriedweg 1, DE-79541 LÖRRACH, Tyskland |      |                           |                                                       |
| (72) | Oppfinner             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
| (74) | Fullmektig            | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                           |                                                       |
| (54) | Benevnelse            | <b>Pyrimidinureaderivater som kinasehemmere</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |
| (56) | Anførte publikasjoner | US 2004/014765 A1<br>Se side 2 for flere anførte publikasjoner                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                           |                                                       |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                           |                                                       |

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel (I) hvor substituentene  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har betydningen som satt fram og forklaringen i beskrivelsen av oppfinnelsen, for prosesser for tillagingen av disse forbindelser, farmasytiske sammensetninger som inneholder de samme, anvendelsen av dem valgfritt i kombinasjon med en eller flere andre farmasøytisk aktive forbindelser for terapien av en sykdom som responderer på en hemming av proteinkinaseaktivitet og en fremgangsmåte for behandlingen av en slik sykdom.



(I)

Fort. anførte publikasjoner:

US 2003/069284 A1

MODI, B.R ET. AL. Synthesis of Monochlorotriazinyl Reactive Dyes from I-Naphthol-7-amino-3-sulphonic Acid and their Application. J. Indian Chem. Soc. Vol. 71, 1994, s 697-700

DESAI, K. R. ET. AL. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-[4'-(4"-Acetamidophenyl)thiazol-2'-yl-amino]-4-(4'-methoxyphenylamino)-6-(aryuredo)-s-triazine and 2-[4'-(4"-Acetamidophenyl)thiazol-2'-ylamino]-4,6-bis(aryureido)-s-triazine Derivatives. J. Indian Chem. Soc. Vol. 71, 1994, s 151-153

HURST, D. T. ET. AL. The Synthesis of Some Pyrimidinyl and Thiazolyl Ureas and Thioureas and Some Related Compounds. Aust. J. Chem. Vol. 41, 1988, s 1221-1229

DESAI, K. R. ET. AL. Synthesis of 2-2'-Methoxyani1ino)-4-(benzamido-2'yloxy)-6-(substituted phenylureido)-s-triazine Derivatives and Study of their Antibacterial Activity. J. Indian Chem. Soc. Vol 64, 1987, s 773-774

TRAVERSO, J. J. ET. AL. The Synthesis and Pharmacological Activities of Amide, Sulfamide, and Urea Derivatives of 4,6-Diaminopyrimidines. Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Vol. 5, 1962, s 808-815

KELAREV, V. I. ET. AL. Synthesis and Properties of Derivatives of sym-Triazine. 5.\* Synthesis and Mass Spectrometric Study of Carbamide Derivatives of sym-Triazine. Chemistry of Heterocyclic Compounds. V. 23, 1987, s. 298-304, table 1, compounds XXVII-XXXII

OVERBERGER, C. G. ET. AL. Monomer Synthesis. Triazines. The Reaction of Phenylbiguanide with Ethyl Oxalate and Ethyl Formate. Journal of the American Chemical Society. Vol. 76, 1954, s 93-96

US 2004/034038 A1

WO 03/099771 A2

Oppfinnelsen vedrører nye forbindelser, formuleringer og anvendelse derav. Mer bestemt så vedrører den forbindelser som kan beskrives som heteroarylaryllureaderivater, som er nyttige for behandlingen av proteinkinase avhengige sykdommer eller for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i  
5 behandlingen av nevnte sykdommer. Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse av slike forbindelser i behandlingen av nevnte sykdommer, farmasøytiske preparater som omfatter heteroarylaryllureaderivater. Fremgangsmåter for fremstilling av heteroarylaryllureaderivater er beskrevet.

- 10 I WO 03/099771 er det beskrevet visse diaryl-ureaderivater som er nyttige ved behandling av proteinkinase-avhengige sykdommer.

Proteinkinaser (PKer) er enzymer som katalyserer fosforyleringen av spesifikke serin, treonin eller tyrosinresidier i cellulære proteiner. Disse post-translasjonelle  
15 modifikasjoner av substratproteiner virker som molekylære skift som regulerer celleproliferering, aktivering og/eller differensiering. Avvikende eller for mye PK aktivitet er blitt observert i mange sykdomstilstander inkludert godartede og ondartede proliferative forstyrrelser. I mange tilfeller har det vært mulig å behandle sykdommer in vitro og mange tilfeller in vivo, slik som proliferative forstyrrelser, ved å anvende PK hemmere.

20

Kinasene faller stort sett inn i to grupper, de spesifikke for fosforylering av serin og treonin og de som er spesifike for å fosforylere tyrosin. Noen kinaser, referert til som "tosidig spesifisitet" kinaser, er i stand til å fosforylere tyrosin så vel som serin/treonin residiet.

25

Proteinkinaser kan også karakteriseres ved deres lokalisering innen cellen. Noen kinaser er transmembran reseptorproteiner som er i stand til å binde ligander eksternt til cellemembranen. Binding av ligandene forandrer reseptorproteinkinasenes katalytiske aktivitet. Andre er ikke-reseptorproteiner som mangler et transmembrant domene og  
30 enda andre er ektokinaser som har et katalytisk domene på den ekstracellulære (ekto) delen av et transmembran protein eller som utskiller som løselige ekstracellulære proteiner.

Mange kinaser er involvert i regulatoriske kaskader hvor deres substrater kan inkludere  
35 andre kinaser hvis aktivitet kan reguleres av deres fosforyleringstilstand. Aktivitet av en

nedstrøms effektor moduleres dermed med fosforylering som er et resultat fra aktivering av reaksjonsveien.

- Reseptorprotein tyrosinkinaser (RPTK) er en underklasse av transmembranstrekkende reseptorer utrustet med indre, ligandstimulerbar tyrosinkinaseaktivitet. RPTK aktivitet kontrolleres tett. Når de muteres eller forandres strukturelt så kan RPTKer bli potente onkoproteiner, og forårsake cellulær transformasjon. I prinsippet, for alle RPTKer som er involvert i cancer så er onkogen deregulering et resultat fra avlastingen eller forstyrrelsen av en eller flere av de autokontrollerte mekanismene som sikrer den normale represjonen av katalytiske domener. Mer enn halvparten av de kjente RPTKene er blitt funnet repetert i enten muterte eller overuttrykte former som er assosiert med humane ondartetheter (inkludert sporadiske tilfeller; Blume-Jensen et al., *Nature* 411: 355-365 (2001)).
- RPTK overuttrykk fører til konstitutiv kinaseaktivering ved å øke konsentrasjonen av dimerer. Eksempler er Neu/ErbB2 og epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR), som ofte oppformes i bryst og lunge karsinomer og fibroblast vekstfaktorene (FGFR) som er assosiert med skjelett og proliferative forstyrrelser (Blume-Jensen et al., 2001).
- Angiogenese er mekanismer som nye kapillærer dannes ved fra eksisterende kar. Når det er nødvendig så har det vaskulære systemet potensiale til å generere nye kapillære nettverket for å opprettholde den korrekte funksjonen til vev og organer. Hos voksne så er imidlertid angiogenese ganske begrenset. Finner kun sted i prosessen med sårheling og neovaskularisering av endometriet i løpet av menstruasjon. Se Merenmies et al., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997). På den andre siden så er uønsket angiogenese et kjennemerke for flere sykdommer, slik som retinopatii, psoriasis, reumatoid artritt, aldersrelatert makulær degenerering (AMD), og cancer (solide tumorer). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Proteinkinaser som har vært vist å være involvert i den angiogene prosessen inkluderer tre medlemmer av vekstfaktor reseptor tyrosinkinase familien: VEGF-R2 (vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor 2, også kjent som KDR (kinase innskudd domenerreseptor) og som FLK-1); FGF-R (fibroblast vekstfaktor reseptor); og TEK (også kjent som Tie-2).

- TEK (også kjent som Tie-2) er en reseptor tyrosinkinase som uttrykkes kun på endoteliale celler som har vært vist i spille en rolle i angiogenese. Bindingen av faktoren angiopoietin-1 resulterer i autofosforylning av kinasedomenet til TEK og resulterer i en

signaltransduksjonsprosess som synes å styre interaksjonen av endotelceller med peri-endoteliale støtteceller, og fasiliserer dermed modningen av nydannede blodkar. Faktoren angiopoietin-2, på den andre siden, synese å antagonisere virkningen av angiopoietin-1 på TEK og ødelegger angiogenese. Maisonpierre et al., Science, 277, 55-60 (1997).

Administrering av Ad-ExTek, et løselig adenoviralt uttrykt ekstracellulært domene av Tie-2, hemmet tumormetastase når det ble levert på tidspunktet for kirurgisk fjerning av primære tumorer i en klinisk relevant musemodell for tumormetastaser (Lin et al., Proc Natl Acad Sci USA 95, 8829-8834 (1998)). Hemmingen av Tie-2 fungerer ved ExTek og kan være en konsekvens av avsettingen av angiopoietinliganden og/eller heterodimeriseringen med den native Tie-2 reseptoren. Denne studien viser at ødeleggelse av Tie-2 signaleringsreaksjonsveien, for det første kan toleres godt i friske organismer og for det andre kan tilveiebringe terapeutisk fordel.

Philadelphia kromosomet er kjennemerke for kronisk myelogen leukemi (CML) og bærer et hybrid gen som inneholder N-terminale eksoner av bcr genet og den hoved C-terminale delen (eksonene 2–11) av c-abl genet. Genproduktet er et 210 kD protein (p210 Bcr-Abl). Abl-delen til Bcr-Abl proteinet inneholder abl-tyrosinkinasen som er tett regulert i villtype c-abl, men konstitutivt aktivert i Bcr-Abl fusjonsprotein. Denne deregulerte tyrosinkinasen interagerer med flere cellulære signaleringsreaksjonsveier som fører til transformasjon og deregulert proliferering av cellene (Lugo *et al.*, Science 247, 1079 [1990]).

Mutante former av Bcr-Abl proteinet er også blitt identifisert. En detaljert oversikt av Bcr-Abl mutante former er blitt publisert (Cowan-Jones et al, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4 285-299).

EphB4 (også kalt HTK) og dets ligand, ephrinB2 (HTKL) har kritiske roller i å etablere og å bestemme vaskulære nettverk. På det venøse epiteliet, så blir EphB4 uttrykt spesifikt, mens i løpet av tidlige trinn i vaskulær utvikling så blir ephrinB2 spesifikt og tilsvarende uttrykt på arterielle endoteliale celler. Dysfunksjonelle gener fører til embryonisk letalitet hos mus, og embryoene viser identiske defekter i å danne kapillære forbindelser i tilfelle enten defekt ephrinB2 og EphB4. Begge uttrykkes på det første stedet for hematopoiese og vaskulær utvikling i løpet av embryogenesen. En essensiell rolle for korrekt hematopoietisk, endotelialt, hemangioblast og primitiv mesoderm

utvikling ble etablert. EphB4 mangel resulterer i en forandring i det mesotermale differensieringsutbyttet av embryoniske stamceller. Ektoptisk uttrykk av EphB4 i pattedyrvev resulterer i forstyrret arkitektur, unormal vevsfunksjon og en predisponering for ondartethet (se f.eks N. Munarini et al., J. Cell. Sci. 115, 25-37 (2002)). Fra disse og andre data så har det blitt konkludert at inadekvat EphB4 uttrykk kan være involvert i dannelsen av ondartetheter og dermed at hemming av EphB4 kan forventes å være et verktøy for å bekjempe ondartetheter, f.eks cancer og lignende.

c-Src (også kjent som p60 c-Src) er cytosolisk, ikke-reseptor tyrosinkinase. c-Src er involvert i transduksjonen av mitogene signaler fra en rekke polypeptid vekstfaktorer slik som epidermal vekstfaktor (EGF) og blodplateutledet vekstfaktor (PDGF). c-Src er overuttrykt i pattedyrcancer, pankreatiske cancer, neuroblastomer og andre. Mutant c-Src er blitt identifisert i human kolon cancer. c-Src fosforylerer en rekke proteiner som er involvert i å regulere krysstale mellom den ekstracellulære matriksen og det cytoplasmatiske aktin cytoskjelettet. Å modulere cSrc aktivitet kan ha implikasjoner i sykdommer som er relatert til celleprolifisering, differensiering og død. Se Bjorge, J. D., et. al. (2000) Oncogene 19(49):5620-5635; Halpern, M. S., et. al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93(2), 824-7; Belsches, A. P., et. al. (1997) Frontiers in Bioscience [Electronic Publication] 2:D501-D518; Zhan, X., et. al (2001) Chemical Reviews 101:2477-2496; Haskell, M. D., et. al. (2001) Chemical Reviews 101:2425-2440.

Den fms liknende tyrosinkinase 3 (FLT3) reseptor tyrosinkinasen er nå anerkjent for å være en kritisk styrer i patogenesen av myeloide og noen lymfoide leukemier.

Aktivisering av FLT3 på leukemiske celler ved FLT3 ligand fører til reseptor dimerisering og signaltransduksjon i reaksjonsveier som fremmer cellevekst og hemmer apoptose (Blood, Vol. 98, No. 3, pp.885-887 (2001)).

Anvendelse av tyrosinkinase hemmere for AML terapi hindres av tilgangen på mutasjoner i det kinasekatalytiske domenet og i tilfelle med BCR-ABL, så utviser disse mutasjoner resistens mot imatinib.

FLT3 er vidt uttrykt i AML og i noen tilfeller av akutt lymfocytisk leukemi. Å aktivere mutasjoner i FLT3 gir en dårlig risiko i pasienter med AML. FLT3 er dermed et lovende mål for terapeutisk intervensjon.

Blodplateutledet vekstfaktor reseptor (PDGFR) tyrosinkinase uttrykkes i en rekke tumorer slik som småcelle lunge cancer, prostata cancer og glioblastomer så vel som i de stromale og vaskulære kompartmentene til mange tumorer. Uttrykk av både PDGF og PDGF reseptorer (PDGFRs) er blitt observert i pankreatisk cancer (Ebert M et al., Int J Cancer, 62:529-535 (1995).

### ***Fibroblast vekstfaktorer***

Normal vekst så vel som vevsreparasjon og remodelering, krever spesifikk og vanskelig kontroll av aktiverende vekstfaktorer og deres reseptorer. Fibroblast vekstfaktorer (FGFer) utgjør en familie på over tyve strukturelt relaterte polypeptider som blir utviklingsmessig regulert og uttrykt i en rekke vev. FGFs stimulerer proliferering, celledifferensiering og differensiering og spiller en hovedrolle i skjelett og lemutvikling, sårheling vevsreparasjon, hematopoiese, angiogenese, og tumorigenese (oversikt i Ornitz, Novartis Found Svmp 232: 63-76; discussion 76-80, 272-82 (2001)).

Den biologiske virkningen til FGFR er styrt av spesifikke celleoverflate reseptorer som tilhører RPTK familien av proteinkinaser. Disse proteiner består av et ekstracellulært ligandbindings domene, et enkelt transmembrant domene og et intracellulært tyrosinkinase domene som gjennomgår fosforyllering ved binding av FGF. Fire FGFRer er blitt identifisert til nå: FGFR1 (også kalt Flg, fms-liknende gen, flt- 2, bFGFR, N-bFGFR eller Cek1), FGFR2 (også kalt Bek-bakterielt uttrykt kinase-, KGFR, Ksam, Ksaml og Cek3), FGFR3 (også kalt Cek2) og FGFR4. Alle modne FGFRer deler en felles struktur som består av et aminoterminalt signalpeptid, tre ekstracellulære immunoglobulin liknende domener (Ig domene I, Ig domene II, Ig domene III), med en sur region mellom Ig domener ("sur boks" domene), et transmembrant domene, og intracellulære kinasedomener (Ullrich and Schlessinger, Cell 61: 203, 1990 ; Johnson og Williams (1992) Adv. Cancer Res. 60: 1-41). De distinkte FGFR isoformene har forskjellige bindingsaffiniteter for de forskjellige FGF ligandene, dermed syntetiseres FGF8 (androgen induert vekstfaktor) og FGF9 (glial aktiverende faktor) å ha øket selektivitet for FGFR3 (Chellaiah et al. J Biol. Chem 1994 ; 269: 11620).

En annen hovedklasse med celleoverflate bindingssteder inkluderer bindingssteder for heparan sulfatproteoglykaner (HSPG) som er nødvendig for høy affinitetsinteraksjon og aktivering av alle medlemmer av FGF familien. Ved spesifikk uttrykk av heparansulfat strukturelle varianter gir ligandreseptorspesifisitet og aktivitet av FGFR.

### ***FGFR-Relaterte sykdommer***

Nylige oppdagelser viser at en voksende antall skjelett abnormaliteter, inkludert achondroplasi, den mest vanlige formen for human dvergvekst, er et resultat fra  
5 mutasjoner i FGFRer.

Spesifikke punktmutasjoner i forskjellige domener av FGFR3 er assosiert med autosomale dominante humane skjelettforstyrrelser inkludert hypochondroplasi, alvorlig achondroplasi med utviklingsforsinkelse og og acanthosis nigricans (SADDAN) og  
10 thanatofor dysplasi (TD) (Cappellen et al., *Nature Genetics*, 23: 18-20 (1999); Webster et al., *Trends Genetics* 13 (5): 178-182 (1997); Tavormina et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 722-731 (1999)). FGFR3 mutasjoner er også blitt beskrevet i to craniosynostose fenotyper: Muenke koronal kraniosynostose (Bellus et al., *Nature Genetics*, 14: 174-176 (1996); Muenke et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 60 : 555-564 (1997)) og Crouzon syndrom  
15 med acanthosis nigricans (Meyers et al., *Nature Genetics*, 11 : 462-464 (1995)). Crouzon syndrom er assosiert med spesifikke punktmutasjoner i FGFR2 og både familiære og sporadiske former av Pfeiffer syndrom er assosiert med mutasjoner i FGFR1 og FGFR2 (Galvin et al., *PNAS USA*, 93: 7894-7899 (1996); Schell et al., *Hum Mol Gen*, 4: 323-328 (1995)). Mutasjoner i FGFRer resulterer i konstitutiv aktivering av  
20 de muterte reseptorene og øket reseptorprotein tyrosinkinase aktivitet, og gir celler og vev som ikke er i stand til å differensiere.

Spesifikt så resulterer achondroplasi mutasjonen i forsterket stabilitet av den muterte reseptoren, og dissosierer reseptoraktivering fra nedregulering, og fører til tilbakeholdt  
25 chondrocytt modning og benveksthemming (oversikt i Vajo et al., *Endocrine Reviews*, 21(1) : 23-39 (2000)).

Det er voksende bevis for mutasjoner som aktiverer FGFR3 i forskjellige typer cancer.

30 Konstitutivt aktiverte FGFR3 i to vanlige epiteliale cancere, blære og cervix, så vel som i multipel myeloma, er det første beviset på en onkogen rolle for FGFR3 i karsinomer. I tillegg så rapporterer en veldig ny studie tilstedeværelsen av FGFR3 aktiverende mutasjoner i en stor del av godartede hudtumorer (Logie et al., *Hum Mol Genet* 2005). FGFR3 synes på det nåværende tidspunkt å være det mest frekvente muterte onkogenet  
35 i blære cancer hvor det er mutert i nesten 50% i de totale antall blære cancer tilfellene og i ca 70% av tilfeller som har overfladiske blæretumorer (Cappellen, et al., *Nature*

Genetics 1999, 23:19-20; van Rhijn, et al., Cancer Research 2001, 61: 1265-1268; Billerey, et al, *Am. J. Pathol.* 2001, 158:1955-1959, WO 2004/085676). FGFR3 unormal overuttrykk som en konsekvens av den kromosomale translokeringen t(4,14) er rapportert i 10-25% av multippel myeloma tilfellene (Chesi et al., Nature Genetics  
 5 1997, 16: 260-264; Richelda et al., Blood 1997, 90 :4061-4070; Sibley et al., BJH 2002, 118: 514-520; Santra et al., Blood 2003, 101: 2374-2476). FGFR3 aktiverende mutasjoner ses i 5-10% av mutiple myelomar med t(4,14) og er assosiert med tumor progresjon (Chesi et al., Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Chesi et al., *Blood*, 97 (3): 729-736 (2001); Intini, et al, BJH 2001, 114: 362-364).

10

I denne sammenheng så synes konsekvensene av FGFR3 signalering å være celletype-spesifikk. I chondrocytter så resulterer FGFR3 hyperaktivering i veksthemming (oversikt i Omritz, 2001), mens i myeloma celler så bidrar den til tumor progresjon (Chesi et al.,2001).

15

Hemmingen av FGFR3 aktiviteten har blitt funnet å representere en måte for å behandle T celle styrte inflammatoriske eller autoimmune sykdommer, som f.eks i behandling av T-celle styrt inflammatoriske eller autoimmune sykdommer inkludert men ikke begrenset til reumatoid artritt (RA), kollagen II artritt, multippel sklerose (MS),  
 20 systemisk lupus erythematosus (SLE), psoriasis, ungdomsstart av diabetes, Sjögrens sykdom, tyroid sykdom, sarkoidose, autoimmun uveitt, inflammatorisk bowel sykdom (Crohns og ulcerøs kolitt), bukhulessykdom og myasthenia gravis. Se WO 2004/110487.

25

Forstyrrelser som er et resultat av FGFR3 mutasjoner er også beskrevet i WO 03/023004 og WO 02/102972.

30

Gen omformering og /eller overuttrykk av FGFR1, FGFR2 og FGFR4 er blitt implisert i bryst cancer (Penault-Llorca et al., Int J Cancer 1995; Theillet et al., Genes Chrom. Cancer 1993; Adnane et al., Oncogene 1991; Jaakola et al., Int J Cancer 1993; Yamada et al., Neuro Res 2002). Overuttrykk av FGFR1 og FGFR4 er også assosiert med pankreatisk adenokarsinoma og astrocytoma (Kobrin et al., Cancer Research 1993; Yamanaka et al., Cancer Research 1993; Shah et al., Oncogene 2002; Yamaguchi et al., PNAS 1994; Yamada et al., Neuro Res 2002). Prostata cancer er også blitt relatert til FGFR1 overuttrykk (Giri et al., Clin Cancer Res 1999).

35

Det er et udekket behov for veldig selektive molekyler som er i stand til å blokkere unormal konstitutiv reseptor protein tyrosinkinase aktivitet, spesielt FGFR aktivitet, og adresserer dermed de kliniske åpenbaringene som er assosiert med de ovenfor nevnte mutasjonene og å modulere forskjellige biologiske funksjoner.

5

I lys av det store antallet protein kinasehemmere og den mengden av proliferative og andrePK-relaterte sykdommer, så er det alltid tilstedeværende behov for å tilveiebringe nye klasser forbindelser som er nyttige som PK hemmere og dermed i behandlingen av disse protein tyrosin kinase (PTK) relaterte sykdommer. Det som er nødvendig er nye  
10 klasser farmasøytiske fordelaktige PK hemmende forbindelser.

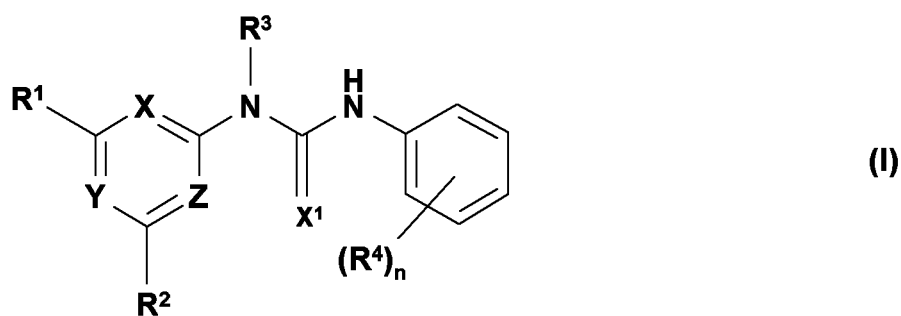
### ***Epidermal vekstfaktorfamilie og relaterte sykdommer***

Den epidermale vekst faktor reseptoren (EGF-R) og ErbB-2 kinase er protein tyrosin  
15 kinase reseptorer som sammen med deres familiemedlemmer ErbB-3 og ErbB-4, spiller en nøkkelrolle i signaloverføring i en rekke pattedyrceller, inkludert humane celler, spesielt epiteliale celler, celler i immunsystemet og celler i sentral og det perifere nervesystem. I forskjellige celletyper så er f.eks EGF induisert aktivisering av reseptor assosiert protein tyrosin kinase en forutsetning for celledeling og følgelig for  
20 prolifereringen av cellepopulasjon. Viktigere så har overuttrykk av EGF-R (***HER-1***) og/eller ErbB-2 (***HER-2***) blitt observert i vesentlige fraksjoner i mange humane tumorer. EGF-R, ble f.eks funnet å være overuttrykt i ikke-småcelle lunge cancer, skjell lignende karsinomer (hode og nakke), bryst, mave, ovarie, kolon og prostata cancer så vel som i glioma. ErbB-2 ble funnet å være overuttrykt i skjell lignende karsinomer  
25 (hode og nakke), bryst, mage og ovarie cancere så vel som i gliomaer.

Sitering av ethvert dokument her er ikke ment som en tilgang til at slikt dokument er det aktuelle i fagfeltet for tiden, eller betraktet matriale for patenterbarhet for ethvert krav i den foreliggende søknaden. Ethvert utsagn med hensyn til innhold eller en dato av  
30 ethvert dokument er basert på informasjonen som er tilgjengelig for søkeren ved tidspunktet for arkivering og utgjør ikke en inrømmelse med hensyn på korrekthet av et slikt utsagn.

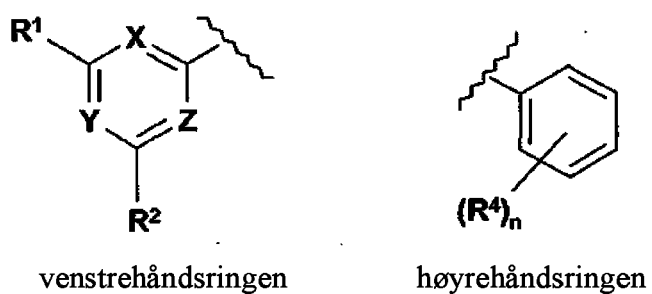
## OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse med formel (I):



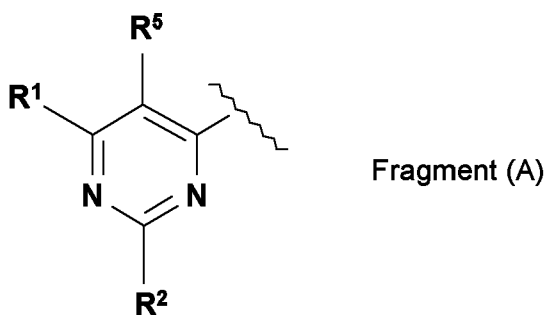
der de følgende fragmentene heretter er referert til som henholdsvis  
 “venstrehåndsringen” og “høyrehåndsringen”:

10



15

der X er C-R<sup>5</sup>, og Y og Z begge er N, hvorved venstrehåndsringen har strukturen til  
 fragment (A):



20

n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;



halogen; hydroksy; beskyttet hydroksyl; amino; amidino; guanidino; hydroksyguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; merkapt; acyl med 4 kjedatomer; acyloksy med 4 kjedatomer; karboksy; sulfo; sulfamoyl; karbamoyl; cyano; azo; eller nitro; og lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt substituert med en eller flere halogener og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkapt, acyl med 4 kjedatomer, acyloksy med 4 kjedatomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro; hvorav alle hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkapt-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl-, karbamoyl- og cyanogrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller, der hvor det er mulig, flere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatiske grupper,

hvor L<sup>2</sup> er en direkte binding; en kobling valgt fra -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR<sup>a</sup>C(O)-; -C(O)-NR<sup>a</sup>-; -OC(O)-NR<sup>a</sup>-; syklopropyl og -NR<sup>a</sup>-; eller er en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt avbrutt og/eller terminert ved en enkel ende eller ved begge ender av en nevnte kobling;

og hvor R<sup>c</sup> og R<sup>d</sup> er hver uavhengig valgt fra hydrogen, og en lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt substituert med en eller flere halogener, med en eventuelt substituert 5- eller 6-medlemmers heterocyklisk eller karbocyklisk ring, og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkapt, acyl med 4 kjedatomer, acyloksy med 4 kjedatomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro, hvor hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkapt-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl-, karbamoyl- og cyanogrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller flere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatiske grupper,

eller  $R^c$  og  $R^d$  sammen med deres tilstøtende nitrogen danner en 5- eller 6- medlemmers ring eventuelt substituert som beskrevet nedenfor,

nevnte eventuelt substituerte ringer er uavhengig av hverandre substituert med 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten valgt fra halogen; hydroksy; beskyttet hydroksy; amino; amidino; guanidino; hydroksyguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; merkaptogrupp; acyl med 4 kjedeatomer; acyloksy med 4 kjedeatomer; karboksy; sulfo; sulfamoyl; karbamoyl; cyano; azo; nitro;  $C_1$ - $C_7$  alifatisk eventuelt substituert med en eller flere halogener og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkaptogrupp, acyl med 4 kjedeatomer, acyloksy med 4 kjedeatomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro; alle av de tidligere nevnte hydroksy-, amino-, amidino-, guanidino-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkaptogrupp-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl- og karbamoylgrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller, der hvor det er mulig, flere  $C_1$ - $C_7$  alifatiske grupper;

$R^2$  er H, halo, alkyl, alkyl avbrutt av en -O- eller -NH- kobling og/eller koblet til venstrehåndsringen ved hjelp av en nevnte kobling, trifluormetyl, hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkyl (avbrutt eller ikke) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer;

$R_3$  er H, en rettkjedet eller forgrenet  $C_{1-4}$ alkyl eller en rettkjedet eller forgrenet  $C_{1-4}$ alkyl substituert med en 5- eller 6- medlemmers mettet eller umettet karbocyklisk eller heterocyklisk ring;

$R^4$  er valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, alkoksy, alkyl, trifluormetyl og halo, hvor alkyl og alkylgruppen av alkoksy er forgrenet eller rettkjedet og har 1, 2, 3, eller 4 karbonatomer;

$R^5$  er H, halo, alkyl, alkyl avbrutt av en -O- eller -NH- kobling og/eller koblet til venstrehåndsringen ved en nevnte kobling, trifluormetyl, hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkyl (avbrutt eller ikke) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer,

eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, estere, N-oksider, beskyttede derivater, individuelle stereoisomerer og blandinger av stereoisomerer derav.

Det har blitt funnet at de ovenfor nevnte forbindelsene, som kan beskrives som å tilhøre  
5 heteroaryl arylurea klassen, viser hemming av en rekke protein tyrosin kinaser.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er tilveiebrakt for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en proteinkinase avhengig sykdom i et varmblodig dyr, f.eks et menneske, som omfatter å gi til dyret en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel  
10 I eller et salt, ester, N-oxid eller promedikament av den.

Også inkludert er anvendelsen av en forbindelse med formel I eller et salt, ester, N-oxid eller promedikament av dem for produksjonen av et medikament for anvendelse i behandlingen av en proteinkinase avhengig sykdom.

15

Som et annet aspekt av oppfinnelsen kan nevnes orale farmasøytiske formuleringer som omfatter forbindelser med formel I eller salter, estere, N-oksider og promedikamenter av dem. Også må det nevnes som et videre aspekt intravenøse farmasøytiske formuleringer som omfatter forbindelser med formel I eller salter, estere, N-oksider  
20 eller promedikamenter av dem.

I utførelsesformer av den tidligere nevnte fremgangsmåten, anvendelsen og formuleringene, så er forbindelsen i formen av forbindelser med formel (I) slike. I andre utførelsesformer så er forbindelser i formen av et salt, ester, N-oxid eller pro-  
25 medikament av dem. I visse utførelsesformer så er forbindelsen dermed i formen av et salt mens den i andre ikke er det.

Forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formen av dem) beskrevet under i mer detalj, viser spesielt hemming av proteinkinaser f.eks protein tyrosin kinaser. Som  
30 eksempler på kinaser som hemmes av forbindelsene i utgreingen kan nevnes FGFR1, FGFR2, FGFR3 og FGFR4. En annen hemmende kinase er reseptor tyrosin kinasen VEGF-R, spesielt VEGF reseptoren KDR (VEGF-R2). De utgreide forbindelsene er passende for hemmingen av en eller flere av disse og/eller andre protein tyrosin kinaser og/eller hemmingen av mutanter av disse enzymer. I lys av disse aktiviteter så kan  
35 forbindelsene anvendes for behandlingen av sykdommer relatert spesielt til unormal eller overskuddsaktivitet av slike typer kinaser, spesielt de som er nevnt.

Forbindelsene i utgreingen kan eksistere i forskjellige former, slik som frie syrer, frie baser, estere og andre promedikamenter, salter og tautomerer for eksempel og utgreingen inkluderer alle varierte former av forbindelsene.

5

Graden av beskyttelse inkluderer etterlignings eller falske produkter som inneholder eller gir seg ut for å inneholde en forbindelse i oppfinnelsen uavhengig om de faktisk inneholder en slik forbindelse og uavhengig om enhver slik forbindelse finnes i en terapeutisk effektiv mengde. Inkludert i omfanget av beskyttelsen er derfor pakker som  
 10 inkluderer en beskrivelse eller instruksjoner som indikerer at pakken inneholder en slags eller farmasøytisk formulering av sammensetningen i oppfinnelsen og et produkt som er eller som omfatter, eller som gir seg ut for å omfatte, en slik formulering, sammen-  
 setning eller slag.

15 Gjennom beskrivelsen og kravene av denne spesifikasjon, så omfatter entallet flertallet med mindre sammenhengen krever noe annet. Der hvor den uklare artikkelen anvendes, så må spesifikasjonen forstås som å overveie flertall så vel som entall, med mindre sammenhengen krever noe annet.

20 Trekk, helheter, karakteristika, forbindelser, kjemiske deler eller grupper beskrevet i sammenheng med et bestemt aspekt, utførelsesform eller eksempel av oppfinnelsen må forstås å være brukbare for andre aspekt, utførelsesform eller eksempel beskrevet her med mindre det ikke er kompatibelt.

25 Gjennom beskrivelsen og kravene av denne spesifikasjon, så betyr ordene "omfatte" og "inneholde" og variasjoner av ordene, f.eks "å omfatte" og "omfatter", "inkludert men ikke begrenset til" og er ikke ment å (og gjør ikke) ekskludere andre deler, tilleggs-  
 stoffer, komponenter, hele tall eller trinn.

30 Videre aspekt og utførelsesformer av utgreingen er sett fram i den følgende beskrivelsen og kravene.

#### DETALJERT BESKRIVELSE

35 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel I som beskrevet over og salter, estere, N-oksider og promedikamenter av dem. I et aspekt så tilveiebringer

derfor oppfinnelsen produkter som er forbindelser av formel I og salter, estere, N-oksider eller promedikamenter av dem.

$R^5$  er H, halo, hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino, alkyl (f.eks metyl), alkyl  
 5 avbrutt av en  $-O-$  eller  $-NH-$  binding og/eller koblet til venstrehåndsringen ved en  
 nevnte binding (f.eks til å danne alkoksy, for eksempel metoksy), trifluormetyl,  
 hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkylidel (avbrutt eller ikke) som  
 vanligvis har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer.

10 I en klasse forbindelser, så  $R^5$  H eller halo, spesielt H, F eller Cl, for eksempel H eller F.  
 I en bestemt klasse forbindelser, så er hver  $R^5$  H.

### *Substituent $R^2$*

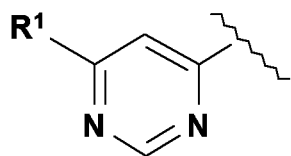
15 Igjen ved å betrakte venstrehåndsringen uten restriksjon så kan  $R^2$  være enhver del som  
 er beskrevet over i forhold til  $R^5$  og selvsagt så  $R^2$  og  $R^5$  være den samme eller  
 forskjellig.

$R^2$  og  $R^5$  er uavhengig H, halo, alkyl, alkyl avbrutt av en  $-O-$  eller  $-NH-$  binding og/eller  
 20 koblet til venstrehåndsringen ved hjelp av en nevnte binding, trifluormetyl, hydroksy,  
 amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkylidel (avbrutt eller ikke) har vanligvis 1, 2,  
 3 eller 4 karbonatomer.

I en klasse med forbindelser, så er både  $R^2$  og  $R^5$  uavhengig H eller halo, spesielt H, F  
 25 eller Cl, for eksempel er H eller F. I en bestemt klasse forbindelser så er  $R^2$  og hver  $R^5$   
 lik H.

Det vil forstås fra den foregående beskrivelsen at en bestemt venstrehåndsringstruktur er  
 fragment (B):

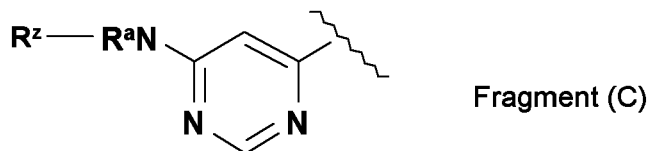
30



Fragment (B)

*Substituent R<sup>1</sup>*

En felles venstrehåndsringstruktur er representert ved fragment (C):



5

hvor R<sup>a</sup> er som beskrevet over og helst H, og R<sup>Z</sup> er som nevnt over og som videre blir beskrevet under.

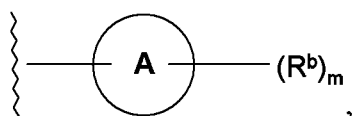
10

R<sup>1</sup> er av formelen R<sup>Z</sup>-NR<sup>a</sup>- og R<sup>Z</sup> er valgt fra kategorier (i), (ii) og (iii) over. I en klasse med forbindelser så er alkyl, f.eks lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; lineært alkyl er mer vanlig, uavhengig av antallet karbonatomer.

15 I en underklasse av de forbindelser hvor R<sup>1</sup> er av formelen R<sup>Z</sup>-NR<sup>a</sup>-, så er R<sup>Z</sup> alkyl, f.eks lineært eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; lineært alkyl er mer vanlig, uavhengig av antall karbonatomer.

Hvis vi nå går til de forbindelsene hvor R<sup>Z</sup> er en kategori (iii) gruppe, dvs er av formelen

20



så er ring A en 6-medlemmers karbocyklisk eller heterocyklisk ring, spesielt fenyl, cykloheksyl eller cykloheksenyl. Av disse så er fenyl foretrukket. Andre eksempler på  
25 residier som danner ring A er pyridyl og pyrimidyl.

Et helt tall m kan være 0.

Et helt tall m er ofte 1. Der hvor m er større enn en så er alle R<sup>b</sup> gruppene eller alle R<sup>b</sup>  
30 gruppene unntatt en ofte halogen (især F eller Cl), metyl eller trifluormetyl. Også nevnes i denne sammenheng hydroksy og amino. Ofte så er en enkel R<sup>b</sup> gruppe valgt fra -L<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> og -L<sup>2</sup>-RING og det er 0, 1 eller 2 tilleggs substituenten som ikke er

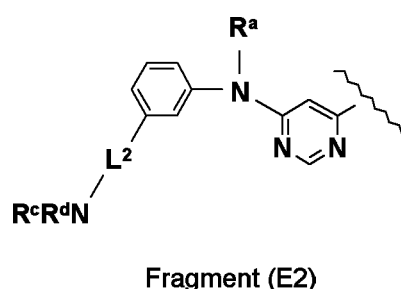
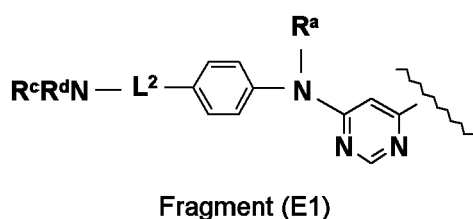
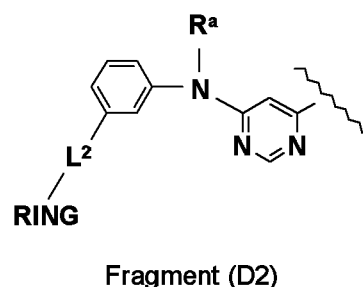
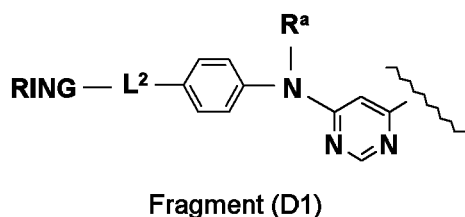
$-L^2-NR^cR^d$  eller  $-L^2-RING$  men som for eksempel er halogen (især F eller Cl), lavere alkyl (f.eks metyl), lavere alkoksy (f.eks metoksy), hydroksy, amino eller trifluormetyl.

Følgelig så inkluderer oppfinnelsen forbindelser hvor  $R^z$  er f.eks en 6-medlemmers  
 5 karbocyklisk ring (især fenyl) som er substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 halogener, f.eks valgt fra F, Cl og Br; vanligvis så er fenylringer mono- eller di-substituert, f.eks så er de 2- og/eller 4- substituert med F eller 3-substituert med Cl. I noen tilfeller ved flere substitusjoner med halogen, så er alle halogenene den samme. I en klasse med forbindelser  $R^z$  så er dermed en monocyklisk ring, spesielt en 6-medlemmers  
 10 karbocyklisk ring (især fenyl), substituert kun med en eller flere halogener, spesielt valgt fra F og Cl; noen ganger så er hver halogen F men i andre tilfeller så er hver halogen Cl.

I en annen klasse med forbindelser så er  $R^z$  en monocyklisk ring, spesielt en 6-  
 15 medlemmers karbocyklisk ring (især fenyl), som er substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, f.eks 1 eller 2 substituent, valgt fra alkyl, alkoksy, alkanoyl, alkanoyloksy, haloalkyl, amino, mono- eller di- alkylamino, cyano, halogen, hydroksy eller beskyttet hydroksy, hvor alkyl eller alkyliden til alkoksy og alkanoyl(oksy) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; eksempler på substituent i dette tilfellet er metyl, etyl,  
 20 metoksy, etoksy, acetyl, trifluormetyl, cyano, F, Cl og OH. Visse slike ringer har 0, 1 eller 2 substituent, f.eks 0 eller 1.

I en klasse forbindelser så  $L^2$  en direkte binding, lineært alkyl, lineært alkyl terminert tilstøtende ring A med en nevnte binding, eller en nevnte binding. I en underklasse så er  
 25 enhver nevnte binding -O- eller -C(O)-, hvor -O- may kan nevnes spesielt.

Oppfinnelsen inkluderer en klasse forbindelser hvor ring A er en 6-medlemmers ring, spesielt fenyl, cykloheksyl eller cykloheksenyl og som har en eller to substituent  $R^b$  uavhengig valgt fra  $-L^2-NR^cR^d$  og  $-L^2-RING$ , som definert tidligere. I en underklasse så  
 30 er der en enkelt substituent ved spesielt 3-posisjonen eller 4-posisjonen valgt fra  $-L^2-NR^cR^d$  og  $-L^2-RING$  slik at venstrehåndsringen har en struktur som korresponderer til fragmentene (D1), (D2), (E1) eller (E2):



- 5 Som tidligere beskrevet så er  $R^a$  vanligvis H. Også som tidligere beskrevet så kan fenyl ringen erstattes med cykloheksyl eller cykloheksenyl, spesielt cykloheksyl. Den kan alternativt erstattes med en 5- eller 6-medlemmers heterocyklisk, spesielt pyridin.

I noen utførelsesformer, så har fenylringen i de ovenfor nevnte fragmentene (eller annen  
10 ring som erstatter fenyl) 1, 2, 3 eller 4 videre substituent, for eksempel valgt fra halogen (især F eller Cl), metyl, metoksy eller trifluormetyl, f.eks 1 eller 2 slike substituent. Også må det nevnes med hensyn til dette hydroksy og amino.

$L^2$  er som tidligere beskrevet, det er en direkte binding; en koblings valgt fra -O-; -S-;  
15 -C(O)-; -OC(O)-; -N  $R^a$ C(O)-; -C(O)-NR $^a$  -; -OC(O)-NR $^a$  -; cyklopropyl og -NR $^a$  -; eller C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatisk valgfritt avbrutt og/eller terminert ved en enkel ende eller ved begge ender av nevnte kobling ( $R^a$  er som tidligere definert og vanligvis H). Enhver alifatisk del er ofte alkyl, f.eks alkyl eller annen alifatisk som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer, som i tilfellet med en underklasse linkere  $L^2$  hvor alifatiske deler er metyl, etyl eller *n*-  
20 propyl.

Spesielt i fragmenter (D) og (E) så er  $L^2$  er en direkte binding, lineært alkyl, lineært alkyl terminert tilstøtende fenylringen i de ovenfor nevnte representasjonene av fragmentene av en nevnte kobling, eller er en nevnte kobling; passende men ikke nød-  
25 vendigvis så er enhver nevnte kobling -O- eller -C(O)-, hvor -O- spesielt kan nevnes. De ovenfor nevnte fragmentene (D) og (E) kan dermed omfatte subfragmenter

-Ph-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -Ph-RING, -Ph-O-alkyl-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -Ph-O-alkyl-RING, -Ph-alkyl-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -Ph-alkyl-RING, og som også må nevnes er -Ph-O-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -Ph-O-RING, -Ph-C(O)-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> og -Ph-C(O)-RING, hvor, i alle disse subfragmenter som inneholder alkyl, så kan alkyl være f.eks metyl, etyl eller *n*-propyl, eller *n*-butyl.

5

Fragmentene (D1) og (D2) betraktes nå i mer detalj. Disse inneholder en del RING som er en cyklisk del og i mange tilfeller en 5- eller 6- medlemmers karbocyklisk eller heterocyklisk ring valgfritt substituert som tidligere definert. Eksempler på ringer er mettet, f.eks cyklopentan eller cykloheksan. I bestemte forbindelser så er RING en 5- eller 6-medlemmers heterocyklisk, som ofte inneholder et eller to heteroatomer, vanligvis valgt fra O og N; i en underklasse så inneholder heterocyklusene et eller to nitrogener og der hvor det er et enkelt nitrogen valgfritt an oksygen. Bestemte heterocykler inkluderer et nitrogen som ikke er et medlem av en dobbeltbinding og disse er mer bestemt mettede heterocykler. Som heterocykluser kan nevnes pyrrolidin, piperidin, piperazin og morfolin; i noen forbindelser så er RING er piperidin som har dets nitrogen ved 4-posisjonen i forhold til L<sup>2</sup>. Som allerede beskrevet så kan RING være substituert og i en klasse med forbindelser, er den substituert med 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, f.eks valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatiske grupper, valgfritt substituert som beskrevet over og mindre frekvens C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatisk-oksy hvor den alifatiske gruppen er valgfritt substituert som beskrevet over. Enhver alifatisk gruppe er ofte alkyl (rettkjedet eller forgrenet), f.eks alkyl eller annen alifatisk som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer, som i tilfelle med en underklasse av fragmenter (D1) og (D2) som har substituenten som er metyl, etyl eller *n*-propyl. Eksempler på substituenten på RING inkluderer rettkjedete eller forgrenet C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> eller C<sub>4</sub> alkyl slik som f.eks, metyl, etyl *n*-propyl, isopropyl eller *t*-butyl, hvor metyl kan nevnes spesielt, halogen (især F eller Cl) og C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> eller C<sub>4</sub> alkoksy; hydroksy og amino må også nevnes. Alkyldeler kan være ikke substituerte eller substituerte, f.eks med halogen (især F eller Cl) eller i noen tilfeller med hydroksy eller amino.

I noen klasser av RING deler, så er der 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 slike substituenten valgt fra alkyl, alkoksy, alkanoyl, alkanoyloksy, haloalkyl, amino, mono- eller di- alkylamino, cyano, halogen, hydroksy eller beskyttet hydroksy, hvor alkyl eller alkyldelen av alkoksy og alkanoyl(oksy) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; eksempler på substituenten i dette tilfellet er metyl, etyl, metoksy, etoksy, acetyl, trifluormetyl, cyano, F, Cl og OH. Visse RING deler har 0, 1 eller 2 substituenten, f.eks 0 eller 1.

(E1) og (E2) betraktes nå i mer detalj, disse inneholder en del  $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ .  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  er som tidligere beskrevet. I en klasse av disse fragmenter så er  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  like eller forskjellige (men vanligst like) og valgt fra  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , f.eks  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alifatiske grupper, valgfritt substituert som beskrevet over. Som alifatiske  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  deler kan nevnes alkyl, som f.eks har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer, som i tilfellet med en underklasse av fragmenter (E1) og (E2) som har substituenten som er metyl, etyl eller *n*-propyl. Alkyl eller andre alifatisk deler kan være substituert f.eks med amino eller mono- eller di ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) alkylamino, eller f.eks med en 5- eller 6- medlemmers heterocyklisk eller karbocyklisk ring valgfritt substituert som tidligere beskrevet, eller de kan være ikke substituert. Dermed så er bestemte

10  $\text{L}^2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  deler  $-\text{OCH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , og  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ .

I en annen klasse fragmenter (E1) og (E2), så danner  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  sammen med det tilstøtende nitrogenet en heterocyklisk del (normalt en 5- eller 6- medlemmers heterocyklisk ring), valgfritt substituert som tidligere beskrevet. I tillegg til nitrogenet i delen  $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ , så kan den heterocykliske ringen inneholde minst enda et heteroatom, og ofte nøyaktig et videre heteroatom, i begge tilfeller vanligvis valgt fra O og N; i en subklasse, så inneholder heterocyklene totalt et eller to nitrogener og der hvor det er et enkelt nitrogen, valgfritt et oksygen. Bestemte heterocykler inkluderer et nitrogen som ikke er et medlem av en dobbeltbinding og disse er mer bestemt mettede heterocykler. Som heterocykler skal nevnes pyrrolidin, piperidin, piperazin og morfolin; av disse bestemte heterocyklene er piperazin og morfolin. Som allerede beskrevet så kan heterocyklene være substituert og i en klasse forbindelser, er den substituert med 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, f.eks valgt fra  $\text{C}_1\text{-C}_7$  alifatisk grupper, valgfritt substituert som beskrevet over og mindre frekvent  $\text{C}_1\text{-C}_7$  alifatisk-oksy hvor den alifatiske gruppen er valgfritt substituert som beskrevet over. Enhver alifatisk gruppe er ofte alkyl (rettkjedet eller forgrenet), f.eks alkyl eller annen alifatisk som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer, som i tilfellet med en underklasse cykliske (E1) og (E2) fragmenter som har substituenten som er metyl, etyl eller *n*-propyl. Eksempler på substituenten på cykliske (E1) og (E2) fragmenter inkluderer rett kjedete eller forgrenede  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  eller  $\text{C}_4$  alkyl slik som f.eks metyl, etyl *n*-propyl, isopropyl eller *t*-butyl, av disse må metyl spesielt nevnes. Halogen (især F eller Cl) og  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  eller  $\text{C}_4$  alkoksy; hydroksoy og amino må også nevnes. Alkyldeler kan være ikke substituerte eller substituerte, f.eks med halogen (især F eller Cl) eller i noen tilfeller med hydroksoy eller amino.

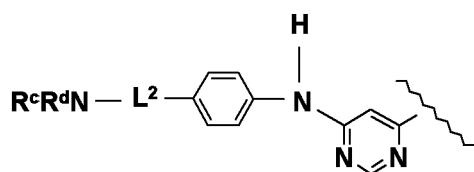
35

I noen klasser med cykliske (E1) og (E2) fragmenter (dvs fragmenter hvor  $R^c$  og  $R^d$  sammen med det tilstøtende nitrogenet danner en ring), så er det 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 slike substituenten valgt fra alkyl, alkoksy, alkanoyl, alkanoyloksy, haloalkyl, amino, mono- eller di- alkylamino, cyano, halogen, hydroksy eller beskyttet hydroksy, hvor alkyl eller  
 5 alkyl delen til alkoksy og alkanoyl(oksy) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; eksempler på substituenten i dette tilfellet er metyl, etyl, metoksy, etoksy, acetyl, trifluormetyl, cyano, F, Cl og OH. Visse cykliske fragmenter har 0, 1 eller 2 substituenten, f.eks 0 eller 1.

$L^2NR^cR^d$  deler er -Pip, -Morf,  $-OCH_2Pip$ ,  $-OCH_2Morf$ ,  $-OCH_2CH_2Pip$ ,  
 10  $-OCH_2CH_2Morf$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2Morf$ ,  $-CH_2Pip$ ,  $-CH_2Morf$ ,  
 $-CH_2CH_2Pip$ ,  $-CH_2CH_2Morf$ ,  $-CH_2CH_2CH_2Pip$ , og  $-CH_2CH_2CH_2Morf$ .  $-C(O)Pip$  og  
 $-C(O)Morf$  må også nevnes. Forkortelsen "Pip" står for piperazin og "Morf" for morfolin, og disse ringer kan substitueres som tidligere beskrevet. Spesielt så er piperazin valgfritt N-substituert. Piperazin og morfolin kan substitueres med en  $C_1$ - $C_7$   
 15 alifatisk gruppe som nevnt i den tidligere paragrafen, for eksempel en rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  eller  $C_4$  del valgt fra alkyl og haloalkyl slik som f.eks, metyl, trifluormetyl, etyl *n*-propyl, isopropyl eller *t*-butyl, metyl og trifluormetyl er eksempler på dette. Som beskrevet før så er  $R^a$  spesielt hydrogen.

20 Blant klassene av forbindelser som spesielt må nevnes er de hvor venstrehåndsringen har en struktur som korresponderer til fragment (D1) eller (E1). Bestemte eksempler er slike forbindelser som har et fragment (E1) hvor  $R^c$  og  $R^d$  sammen med det tilstøtende nitrogenet danner en 5- eller 6- medlemmers heterocyklisk ring som beskrevet over. Disse ringer kan substitueres som tidligere beskrevet. Spesielt så er de valgfritt N-  
 25 substituert av en  $C_1$ - $C_7$  alifatisk gruppe som nevnt tidligere, for eksempel en rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  eller  $C_4$  del valgt fra alkyl og haloalkyl slik som f.eks, metyl, trifluormetyl, etyl *n*-propyl, isopropyl eller *t*-butyl, hvor metyl og trifluormetyl er eksempler. Som beskrevet så er  $R^a$  spesielt hydrogen.

30 Det vil forstås fra tidligere at oppfinnelsen inkluderer forbindelser som har en venstre håndsring som har strukturen til det følgende fragmentet (F):



Fragment (F)

hvor  $L^2NR^cR^d$  spesielt er -Pip, -Morf, -OCH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>Morf, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>Pip, -CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, og -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, eller er -C(O)Pip eller -C(O)Morf. "Pip" og "Morf" er som beskrevet i det nest siste avsnittet.

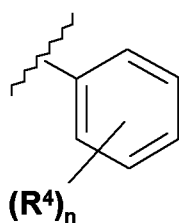
### Substituent $R^3$

Substituent  $R^3$  er som tidligere beskrevet i forhold til formel (I).

$R^3$  er H eller rettkjedet eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl slik som f.eks, metyl, etyl eller *n*-propyl, hvor metyl er eksemplaris. I andre forbindelser så er  $R^3$  er rettkjedet eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl slik som f.eks, metyl, etyl eller *n*-propyl substituert med en 5- eller 6- medlemmers mettet eller umettet karbocyklisk eller heterocyklisk ring, for eksempel med fenyl, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, tiofen, furan, pyrrole, pyridin, pyrazin eller pyran.  $R^3$  kan derfor være rettkjedet alkyl (eller annen rettkjedet alifatisk gruppe, for eksempel som i hvert tilfelle har opptil 4 karbonatomer) substituert ved dets frie ende ved en slik mono- eller bi-cyklisk ring.

### Høyrehåndsringen

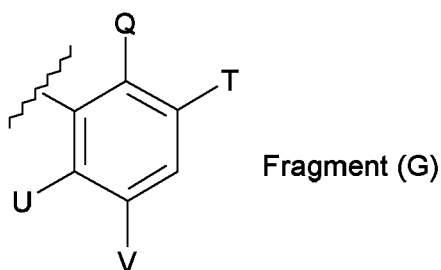
Med "høyrehåndsringen" menes fragmentet:



Helt tall  $n$  er mer vanlig 1, 2, 3 eller 4, f.eks 2, 3 eller 4. Spesielt så er der ofte  $R^4$  grupper som er substituert i begge *ortho*-posisjoner og valgfritt ved minst en eller to andre posisjoner, f.eks så kan det være en enkel videre *meta* eller *para* substituent.

- 5  $R^4$  er spesielt valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, lavere alkoksy, lavere alkyl, trifluormetyl og halo, især F eller Cl.  $R^4$  kan også v're Br. Alkyl og alkyl delen til alkoksy kan være forgrenet eller mer vanlig rettkjedet og har ofte 1, 2, 3, eller 4 karbonatomer, som for eksempel i tilfellet med metyl, etyl, metoksy og etoksy.  $R^4$  er spesielt valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl, f.eks valgt fra Cl, F, metyl, metoksy og trifluormetyl, som i de forbindelser hvor  $R^4$  er Cl, F, metyl eller metoksy. I noen av forbindelsene som er nevnt i dette avsnitt, så er klorin det eneste halogenet, i noen andre fluorid som det eneste halogenet. Leseren blir påminnet om at der hvor det er flere  $R^4$  grupper så kan de være like eller forskjellige.
- 10
- 15 Inkludert er forbindelser hvor det er halogen valgt fra F og Cl ved en eller ved begge *ortho* posisjoner.

Det må nevnes høyrehåndsringer som korresponderer til fragment (G):



20

hvor:

Q er valgt fra F og Cl;

U er valgt fra H, F, Cl, metyl, trifluormetyl og metoksy, og spesielt Q og U er like eller forskjellige og begge valgt fra F og Cl;

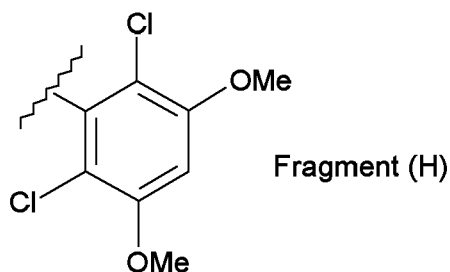
25

T og V er like eller forskjellige og valgt fra H, metyl, trifluormetyl og metoksy, f.eks fra H, metyl og metoksy.

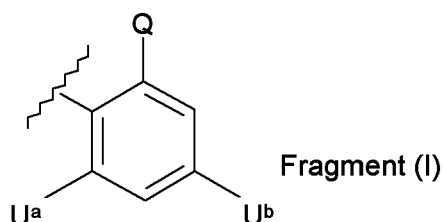
I noen fragmenter (G), så er alle U, T og V lik H. I andre fragmenter (G), så er Q og U like og valgt fra F og Cl.

30

En bestemt høyrehåndsring er fragment (H):



5 Nevnes må høyrehåndsringer som korresponderer til fragment (I):



where:

- 10 Q er valgt fra F og Cl;  
 U<sup>a</sup> og U<sup>b</sup> er hver uavhengig valgt fra H, F, Cl, metyl, trifluormetyl og metoksy;  
 i noen forbindelser så er U<sup>a</sup> og U<sup>b</sup> like.

15 I eksempler på fragment (I) strukturer så er alle Q, U<sup>a</sup> og U<sup>b</sup> like og er fluor eller mer  
 bestemt klorin. I andre eksempler på strukturer så er Q F eller spesielt Cl mens U<sup>a</sup> og U<sup>b</sup>  
 er like eller forskjellige og valgt fra metyl, trifluormetyl og metoksy; begge U<sup>a</sup> og U<sup>b</sup>  
 kan være like, f.eks så kan begge være metoksy.

### ***Forbindelser med formel (I)***

20

Det er blitt beskrevet over hvordan forbindelsen emed formel (I) har de følgende  
 variable domenene:

- venstrehåndsring
- R<sup>3</sup>
- 25 • høyrehåndsring.

Forskjellige bestemte deler er blitt beskrevet for hver av disse variable domener og det vil forstås at enhver kombinasjon av disse deler er mulige.

Nevnes må forbindelser som har de følgende kombinasjonene, blant mange andre:

5

| <b>Venstrehåndsring</b>                                                  | <b>R<sup>3</sup></b>                                                                                                                                    | <b>Høyrehåndsring</b>                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fragment (A)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (B)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (C)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> =H, R <sup>z</sup> =kategori (i) eller (ii) | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> =H, R <sup>z</sup> =kategori (iii)          | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (D1)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (D2)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |

|                                                                            |                                                                                                                                                      |                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fragment (E1)                                                              | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (E2)                                                              | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (F)                                                               | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> vanligvis = H, R <sup>z</sup> =kategori (iii) | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (D1); R <sup>a</sup> typically = H,                               | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (D2); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                            | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (E1); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                            | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (E2); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                            | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |
| Fragment (F)                                                               | H                                                                                                                                                    | n = 1, 2, 3, eller 4.<br>R <sup>4</sup> = valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl. |

|                                                                          |                                                                                                                                                         |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Fragment (A)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (B)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (C)                                                             | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> =H, R <sup>z</sup> =kategori (i) eller (ii) | H, C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> =H, R <sup>z</sup> =kategori (iii)          | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (D1)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (D2)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (E1)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (E2)                                                            | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |

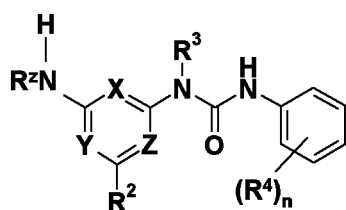
|                                                                               |                                                                                                                                                      |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Fragment (F)                                                                  | C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl eller C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> alkyl substituert med en valgfritt substituert 5- eller 6- medlemmers ring | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (C), R <sup>a</sup> er vanligvis = H, R <sup>z</sup> =kategori (iii) | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (D1); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                               | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (D2); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                               | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (E1); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                               | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (E2); R <sup>a</sup> er vanligvis = H,                               | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |
| Fragment (F)                                                                  | H                                                                                                                                                    | R <sup>4</sup> er Fragment (G), (H) eller (I). |

Hver rad i tabellen over tilveiebringer støtte for et individuelt patentkrav, presentert ved seg selv eller med et eller flere andre krav, som hver korresponderer til en respektiv rad i tabellen. Den tidligere teksten tilveiebringer støtte for kravene avhengig av slike krav i

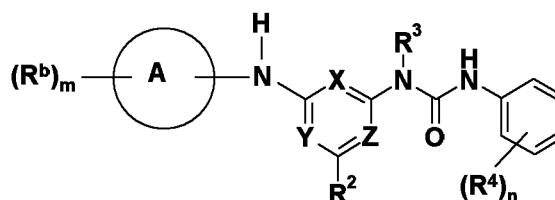
5 å beskrive underklasser av de respektive trekkene eller trekk kombinasjonene til hver rad. For hver rad i tabellen så kan et patentkrav eller flere krav skrives for å beskytte individuelt en subklasse eller subklasser av saken det gjelder representert ved raden.

Det vil forstås fra det foregående at et undersett med forbindelse med formel (I) er de

10 følgende formlene (II) og (III):



(II)



(III)

I formlene (II) og (III), er det ofte tilfelle at X er CH, Y og Z er N og  $R^2$  er H. Ring A er vanligvis fenyl eller en fullstendig eller delvis hydrogenert analog av dem. Alternativt så kan den være en heterocykel, vanligvis med seks medlemmer, f.eks pyridin eller pyrimidin. Helt tall m kan være 0, 1 eller 2, f.eks 1. I noen tilfeller så er det en eller flere  $R^b$  deler som er F eller Cl, som tidligere beskrevet, f.eks så kan de eneste  $R^b$  delene være en to deler valgt fra F og Cl.

Følgelig så omfatter formelen (II) og (III) de følgende subclassene, blant andre:

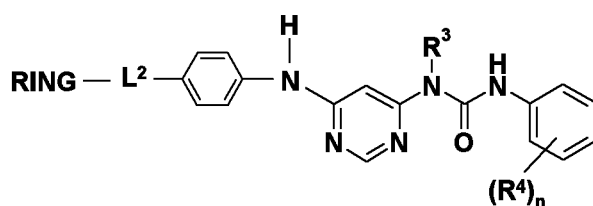
- 1) X er CH, Y og Z er N,  $R^2$  er H, ring A er fenyl eller en fullstendig eller delvis hydrogenert analog av den, m er 0, 1 eller 2, f.eks 1;
- 2) X er CH, Y og Z er N,  $R^2$  er H, ring A er en heterocykel, vanligvis med seks medlemmer, f.eks pyridin eller pyrimidin, m er 0, 1 eller 2, f.eks 1.

I noen tilfeller med subclasser 1) og 2) så er det en eller flere  $R^b$  deler som er F eller Cl, som tidligere beskrevet, f.eks så kan de eneste  $R^b$  delene være en eller to deler valgt fra F og Cl.

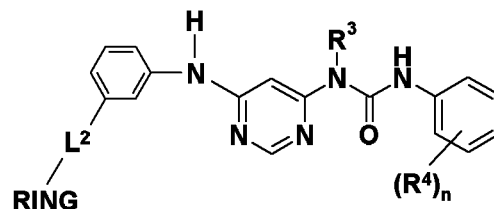
Vanligere så er ring A substituert med en eller to  $R^b$  deler (og normalt en enkel  $R^b$  del) som omfatter  $-L^2$ -RING eller  $-L^2-NR^cR^d$ , og valgfritt andre substituenten (f.eks nummerert 1, 2 eller 3) valgt fra f.eks halogen; hydroksey; beskyttet hydroksey for eksempel trialkylsilylhydroksey; amino; amidino; guanidino; hydroksyguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; merkapt; C(O)H eller annen lavere acyl; lavere acyloksy; karboksy; sulfo; sulfamoyl; karbamoyl; cyano; azo; nitro; disse substituenten er igjen valgfritt substituert med minst et heteroatom med en eller der hvor det er mulig flere  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  eller  $C_4$  alkyl grupper. Spesielle tilleggs substituenten på ring A er halogen, lavere alkyl (f.eks metyl), lavere alkoksy (f.eks metoksy), hydroksey, amino eller trifluormetyl.

Derfor må også nevnes forbindelser med de følgende formlene (IV), (V), (VI) og (VII):

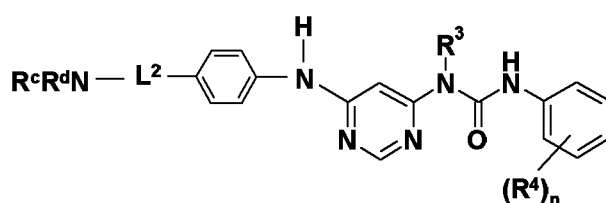
30



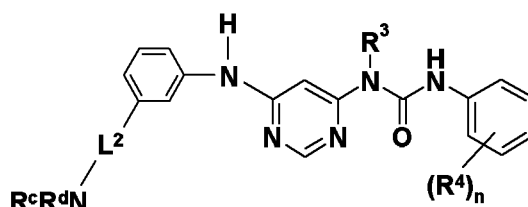
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

hvor

$L^2NR^cR^d$  er spesielt –Pip, –Morf, –OCH<sub>2</sub>Pip, –OCH<sub>2</sub>Morf, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip,

- 5 –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, –CH<sub>2</sub>Pip, –CH<sub>2</sub>Morf, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, og –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, eller er –C(O)Pip eller –C(O)Morf (eller selvfølgelig så er disse heterocykler erstattet av en annen som er beskrevet her, eller i andre utførelsesformer  $R^c$  og  $R^d$  danner en ikke-
- cyklisk struktur som tidligere beskrevet);

10

$L^2RING$  er spesielt –RING, –OCH<sub>2</sub>RING, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, –CH<sub>2</sub>RING, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, eller er –C(O)RING, hvor RING er spesielt pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin, eller den kan være en annen RING del som er utgreid her;

15

$R^3$  er som tidligere ebeskrevet og er spesielt men ikke nødvendigvis H;

$R^4$  er som tidligere beskrevet og er spesielt men ikke nødvendigvis valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl;

20

n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5, f.eks er 1, 2, 3, eller 4.

I utførelsesformer så er RING eller et heterocykel dannet av  $L^2NR^d$  substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, f.eks 1 eller 2 substituenten, valgt fra alkyl, alkoksy, alkanoyl, alkanoyloksy, haloalkyl, amino, mono- eller di- alkylamino, cyano, halogen, hydroksy eller beskyttet hydroksy, hvor alkyl eller alkyliden til alkoksy og alkanoyl(oksy) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer; eksempler på substituenten i dette tilfellet er metyl, etyl, metoksy, etoksy, acetyl, trifluormetyl, cyano, F, Cl og OH. N-alkyl substituert piperazin eller piperadin er eksempler på som også RING deler er en klasse substituert med en eller to substituenten eller mer, valgt fra alkyl og haloalkyl (f.eks trifluormetyl). Som et alternativ på substitusjon, så trenger det ikke være substitusjon.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelse av den krevde forbindelsen i en fremgangsmåte for å behandle akutt myeloid leukemi (AML) som omfatter å gi en terapeutisk effektiv mengde av en krevd forbindelse.

Raf serin/treonin kinasene er essensielle komponenter i den Ras/Mitogen-Aktiverte Protein Kinase (MAPK) signaleringsmodulen som kontrollerer et komplekst transkripsjonsprogram som respons for ekstern cellular stimuli. Raf gener koder for veldig konserverte serin-treonin-spesifikke protein kinaser som er kjent for å binde seg til ras oncogen. De er del av en signal transduksjons reaksjonsvei som antas å bestå av reseptor tyrosin kinaser, p21 ras, Raf protein kinaser, Mek1 (ERK aktivator eller MAPKK) kinaset og ERK (MAPK) kinaser, som til slutt fosforylerer transfeksjons-faktorer. I denne reaksjonsveien så blir Raf kinaser aktivert ved Ras og fosforylerer og aktiverer to isoformer av Mitogen-Aktivert Protein Kinase Kinase (kalt Mek1 og Mek2), som er treonin/tyrosin kinaser med tosidig spesifisitet. Begge Mek isoformer aktiverer Mitogen Aktiverte Kinaser 1 og 2 (MAPK, også kalt Ekstracellulær Ligand Regulert Kinase 1 og 2 eller Erk1 og Erk2). MAPKer fosforylerer mange substrater inkludert transkripsjonsfaktorer og i å gjøre det setter de opp deres transkripsjonelle program. Raf kinase deltakelse i Ras/MAPK reaksjonsveien influerer og regulerer mange cellulære funksjoner slik som proliferering, differensiering, overlevelse, onkogen transformering og apoptose.

Både den essensielle rollen og posisjonen til Raf i mange signalerings reaksjonsveier er blitt vist fra studier ved å anvende dregulerte og domant hemmende Raf mutanter i

- pattedyrceller så vel som for studier som bruker biokjemiske og genetiske teknikker i modellorganismer. I mange tilfeller så er aktiveringen av Raf ved reseptorer som stimulerer cellulær tyrosinfosforylering avhengig av aktiviteten til Ras, og indikerer at Ras fungerer oppstrøms for Raf. Ved aktivering så fosforylerer og aktiverer så Raf-1
- 5 Mek1, og resulterer i propageringen av signalet til nedstrøms effektorer slik som MAPK (mitogen-aktivert protein kinase) (Crews et al. (1993) Cell 74:215). Raf serin/treonin kinasene betraktes som å være de primære Ras effektorene som involvert i prolifereringen av dyreceller (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:279).
- 10 Raf kinase har tre distinkte isoformer, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, og B-Raf, skilt ved deres evne til å interagere med Ras, til å aktivere MAPK kinase reaksjonsvei, ved distribusjon og subcellulær lokalisering (Marias et al., Biochem. J. 351: 289-305, 2000; Weber et. al., Oncogene 19:169-176, 2000; Pritchard et al., Mol. Cell. Biol. 15:6430-6442, 1995).
- 15 Nylige studier har vist at B-Raf mutasjon i hudflekker er et kritisk trinn i initieringen av melanocytisk neoplasia (Pollock et. al., Nature Genetics 25: 1-2, 2002). Videre har de fleste nylige studier vist at å aktivere mutasjon i kinasedomenet til B-Raf finner sted i ca 66% melanomaene, 12% av kolon karsinomer og 14% av lever cancer (Davies et. al., Nature 417:949-954, 2002) (Yuen et. al., Cancer Research 62:6451-6455, 2002) (Brose
- 20 et. al., Cancer Research 62:6997-7000, 2002).

Hemmere av Raf/MEK/ERK reaksjonsvei og Raf kinase nivået kan potensielt være effektivt som terapeutiske midler mot tumorer med overuttrykte eller muterte reseptor tyrosin kinaser, aktiverte intracellulære tyrosin kinaser, tumorer med unormalt uttrykt

25 Grb2 (et adapter protein som tillater stimulering av Ras ved Sos utbyttings faktoren) så vel som tumorer som innehar aktiverende mutasjoner av Raf i seg selv. I tidlige kliniske utprøvnings så har en hemmer av Raf-1 kinase, som også hemmer B-Raf, vist seg lovende som et terapeutisk middel i cancer terapi (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien et. al., Current Pharmaceutical Design 8: 2249-

30 2253, 2002).

Ødeleggelse av Raf uttrykk i cellelinjer gjennom bruken av RNA antisens teknologi har vært vist å undertrykke både Ras og Raf-styrt tumorigenitet (Kolch et al., Nature 349:416-428, 1991; Monia et al., Nature Medicine 2(6):668-675, 1996).

Som eksempler på kinaser hemmet ved forbindelsene i utgreingen kan nevnes c-Abl og Bcr-Abl, spesielt så kan hemming av Bcr-Abl nevnes. En annen hemmet kinase er reseptor tyrosin kinase VEGF-R, spesielt VEGF reseptoren KDR (VEGF-R2). Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen hemmer også mutante former av Bcr-Abl  
 5 kinasene. Forbindelsene i utgreingen er passende for hemmingen av en eller flere av disse og/eller andre protein tyrosin kinaser og/eller den ikke-reseptor tyrosin kinasen Raf, og/eller for hemmingen av mutanter av disse enzymer. I lys av disse aktiviteter så kan forbindelsene anvendes for behandlingen av sykdommer relatert til spesielt unormal eller overskuddsaktivitet av slike typer kinaser, spesielt som er nevnt her.

10

Som hemmere av VEGF-reseptor tyrosin kinase aktivitet så kan for eksempel forbindelsene i oppfinnelsen primært hemme veksten av blodårer og er dermed f.eks effektive mot en rekke sykdommer som er assosiert med deregulert angiogenese, spesielt sykdommer forårsaket av okkulær neovaskularisering, spesielt retinopatier, slik  
 15 som diabetisk retinopati og aldersrelatert macula degenerering, psoriasis, haemangioblastoma, slik som haemangioma, mesangiale celle proliferative forstyrrelser slik som kroniske eller akutte nyresykdommer, f.eks diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombotisk mikroangiopati syndromer og transplantat avstøtning, eller spesielt inflammatorisk nyresykdom, slik som glomerulonefritt, spesielt mesangioproliferativ  
 20 glomerulonefritt, haemolytisk-uremisk syndrom, diabetisk nefropati, hypertensiv nefrosklerose, ateroma, arteriell restenose, autoimmun sykdommer, diabetes, endometriose, kronisk astma og spesielt neoplastiske sykdommer (solide tumorer, men også leukemi og andre "flytende tumorer", spesielt de som uttrykker c-kit, KDR, Flt-1 eller Flt-3), slik som spesielt bryst cancer, cancer i kolon, lunge cancer (spesielt små-  
 25 celle lunge cancer), cancer av prostata eller Kaposi's sarkoma. En forbindelse med formelen I\*, II\*, III\*, IV\*, V\*, VI\*, VII\*, VIII\* eller IX\* (eller eksemplariske formler av dem) (eller et N-oksid av den) hemmer veksten av tumorer og er spesielt passende for å forhindre den metastatiske spredningen av tumorer og veksten av mikrometastaser.

30 En klasse målkinaser til forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen er Bcr-Abl mutanter. Mutantene Glu255→Lysin, Glu255→Valin eller Thr315→Isoleucin kan spesielt nevnes, mest bestemt Thr315→Isoleucin mutanten.

Andre Bcr-Abl mutanter inkluderer Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val,  
 35 Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→Ile,

Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val,  
His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile,  
Glu459→Lys og Phe486→Ser.

5

### Substituent

De følgende definisjonene benyttes for forbindelsene i oppfinnelsen når det er passende og hensiktsmessig og hvis det ikke er nevnt noe annet.

10

“Substituert”, hvorenn det anvendes for en del, betyr at et eller flere hydrogenatomer i den respektive delen, spesielt opp til 5, mer spesielt 1, 2 eller 3 av hydrogenatomene er erstattet uavhengig av hverandre av det korresponderende antallet substituent som helst er uavhengig valgt fra gruppen som består av lavere alkyl, for eksempel metyl, etyl eller propyl, halo-lavere alkyl, for eksempel trifluormetyl, C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-aryl, spesielt fenyl pyridin.

15

C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-aryl er ikke substituert eller substituert med en eller flere, spesielt 1, 2 eller 3 deler valgt fra, for eksempel, lavere alkyl, halogen, karboksy, lavere alkoksykarbonyl, hydroksy, eterifisert eller esterifisert hydroksy, lavere alkoksy, fenyl-lavere alkoksy, lavere alkanoyloksy, lavere alkanoyl, amino, mono- eller di- substituert amino, halo, halo-lavere alkyl, f.eks trifluormetyl, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, N-mono substituert eller N,N-disubstituert karbamoyl, N-lavere alkyl-karbamoyl, N-(hydroksy-lavere alkyl)-karbamoyl, slik som N-(2-hydroksyetyl)-karbamoyl, cyano, cyano-lavere alkyl og nitro;

25

Substituent inkluderer også hydroksy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkyl, spesielt syklopropyl eller cykloheksyl, hydroksy-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl, slik som hydroksy-cykloheksyl, heterocyklyl med 5 eller 6 ringatomer og 1 to 3 ring heteroatomer valgt fra O, N og S, spesielt piperidinyll, spesielt piperidin-1-yl, piperazinyll, spesielt piperazin-1-yl, morfolinyll, spesielt morfolin-1-yl, hydroksy, lavere alkoksy, for eksempel metoksy, halo-lavere alkoksy, spesielt 2,2,2-trifluoretoksy, fenyl-lavere alkoksy, amino-lavere alkoksy, slik som 2-aminoetoksy; lavere alkanoyloksy, hydroksy-lavere alkyl, slik som hydroksy-metyl eller 2-hydroksyetyl, amino, mono- eller di- substituert amino, karbamoyl-lavere alkoksy, N-lavere alkylkarbamoyl-lavere alkoksy eller N,N-di-lavere alkylkarbamoyl-lavere alkoksy, amidino, ureido, merkapt, N-hydroksy-amidino, guanidino, amidino-lavere alkyl, slik som 2-amidinoetyl, N-hydroksyamidino-lavere alkyl, slik som N-

35

hydroksy-amidino-metyl eller –2-etyl, halogen, for eksempel fluor, klor, brom eller iod, karboksy, esterifisert karboksy, lavere alkoksykarbonyl, fenyl-, naftyl- eller fluorenyl-lavere alkoksykarbonyl, slik som benzyloksykarbonyl, benzoyl, lavere alkanoyl, sulfo, lavere alkanesulfonyl, for eksempel metansulfonyl ( $\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$ ), lavere alkyltio, 5 fenyltio, fenyl-lavere alkyltio, lavere alkylfenyltio, lavere alkylsulfinyl, fenylsulfinyl, fenyl-lavere alkylsulfinyl, lavere alkylfenylsulfinyl, halogen-lavere alkylmerkapt, halogen-lavere alkylsulfonyl, slik som spesielt trifluormetansulfonyl, dihydroksybora ( $\text{-B(OH)}_2$ ), fosfono ( $\text{-P(=O)(OH)}_2$ ), hydroksy-lavere alkoksy fosforyl eller di-lavere alkoksyfosforyl, karbamoyl, mono- eller di-lavere alkylkarbamoyl, mono- eller di- 10 (hydroksy-lavere alkyl)-karbamoyl, sulfamoyl, mono- eller di-lavere alkylaminosulfonyl, nitro, cyano-lavere alkyl, slik som cyanometyl, og cyano, lavere alkenyl, lavere alkynyl.

Man kan unnvære å si at substituenten kun er ved posisjoner hvor de er kjemisk mulige, 15 fagpersonen i fagfeltet som er i stand til å bestemme (enten eksperimentelt eller teoretisk) uten mye anstrengelse hvilke substitusjoner som er mulige og hvilke som ikke er det. For eksempel så kan amino eller hydroksy grupper med frie hydrogen være ustabil hvis de er bundet til karbonatomer med umettede (f.eks olefiniske) bindinger. I tillegg vil det selvfølgelig forstås at substituentene som opplistet over i seg selv kan 20 være substituert med enhver substituent, utsatt for den tidligere nevnte restriksjonen for passende substitusjoner som forstås av fagpersonen.

### Andre definisjoner

25 De generelle uttrykkene som er anvendt her tidligere og heretter har helst innen sammenhengen med denne utgreiing de følgende betydningene, med mindre annet er indikert:

Prefikset "lavere" betegner et radikal som har opptil og som inkluderer et maksimum på 30 7 atomer i kjede, spesielt opptil og som inkluderer et maksimum på 4 atomer i kjede. Bestemte klasser alkyl og alifatisk omfatter 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer. Radikalene det er snakk om er enten lineære eller forgrenede med en eller flere forgreninger.

Lavere alkyl er helst alkyl med fra og som inkluderer 1 opptil og som inkluderer 35 karbonatomer, helst 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer, og er lineær eller forgrenet; for eksempel så er lavere alkyl butyl, slik som n-butyl, sek-butyl, isobutyl, tert-butyl,

propyl, slik som n-propyl eller isopropyl, etyl eller metyl. Eksempler på lavere alkyl er metyl, propyl eller tert-butyl.

Der hvor flertallsformen anvendes for forbindelser, salter og lignende, så skal det også  
5 bety en enkel forbindelse, et salt eller lignende.

Alle asymmetriske karbonatomer kan presenteres i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjon, helst i (R)- eller (S)-konfigurasjon. Radikaler som har enhver umettethet er tilstede i cis-, trans- eller (cis, trans) formen. Forbindelsene kan dermed være tilstede som blandinger  
10 av isomerer eller som rene isomerer, helst som enantiomer-rene diastereomerer.

Oppfinnelsen vedrører også mulige tautomerer av de utgreide forbindelsene.

I lys av det nære forholdet mellom heteroaryl aryl ureaer i fri form og i formen av deres  
15 salter, inkludert de salter som kan anvendes som intermediater, f.eks i rensingen eller identifikasjonen av nye forbindelser, tautomerer eller tautomere blandinger og deres salter, så må enhver referanse her tidligere og heretter til disse forbindelser forstås som å referere også til de korresponderende tautomerene til disse forbindelser, eller til salter av alle disse, ettersom det er passende og hensiktsmessig og hvis ikke annet er nevnt.

20

Tautomerer kan f.eks være tilstede i tilfeller hvor amino eller hydroksy, som hver har minst et bundet hydrogen, er bundet til karbonatomer som er bundet til tilstøtende atomer ved dobbeltbindinger (f.eks keto-enol eller imin-enamin tautomerisme).

25 Der hvor "en forbindelse ..., en tautomer av den; eller et salt av den" eller liknende nevnes, så betyr dette "en forbindelse ..., en tautomer av den, eller et salt av forbindelsen eller tautomeren".

Med acyl er ment et organisk radikal som korresponderer til residiet av for eksempel en  
30 organisk syre som hydroksylgruppen er blitt fjernet fra, dvs et radikal som har formelen R-C(O)-, hvor R spesielt kan være alifatisk eller substituert alifatisk, eller kan for eksempel være en substituert eller ikke substituert mono- eller bi-cyklisk ring. R kan dermed velges fra lavere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cykloalkyl, fenyl, benzyl eller fentyl gruppe. Blant andre. Eksempler på acyl er alkyl-karbonyl. Eksempler på acylgrupper  
35 inkluderer men er ikke begrenset til formyl, acetyl, propionyl og butyryl. Lavere acyl er for eksempel formyl eller lavere alkylkarbonyl, spesielt acetyl.

Alifatisk kan ha opp til 20, f.eks opp til 12, karbonatomer og er lineært eller forgrenet en eller flere ganger; helst er den lavere alifatisk, spesielt  $C_1$ - $C_4$ -alifatisk. Alifatiske deler kan være alkyl, alkenyl eller alkynyl; alkenyl og alkynyl kan inneholde en eller  
5 flere, f.eks en eller to, umettede karbon-karbon bindinger.

Alkyl kan ha opp til 20, f.eks opp til 12, karbonatomer og er lineært eller forgrenet en eller flere ganger; helst er den lavere alkyl, spesielt  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, spesielt metyl, etyl eller i-propyl eller t-butyl. Alkyl kan substitueres med en eller flere substituenten uavhengig  
10 valgt fra de som er nevnt over under tittelen "Substituenten". Ikke substituert alkyl, helst lavere alkyl er spesielt foretrukket. Uttrykket alkyl omfatter også cykloalkyl som definert videre under:

Alkyl kan være valgfritt avbrutt av en eller flere heteroatomer i kjede, for eksempel -O-,  
15 som dermed danner for eksempel en eterkobling.

Cykloalkyl er helst  $C_3$ - $C_{10}$ -cykloalkyl, spesielt syklopropyl, dimetylsyklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl, cykloalkyl er ikke substituert eller substituert med en eller flere, spesielt 1, 2 eller 3, substituenten uavhengig valgt fra  
20 gruppene som består av substituentene som er definert over under tittelen "Substituenten".

Alkenyl kan ha en eller flere dobbeltbindinger og har helst 2 til 20, mer ønskelig opp til 12, karbonatomer; den er lineær eller forgrenet en eller flere ganger (så vidt som mulig i  
25 lys av antallet karbonatomer). Foretrukket er  $C_2$ - $C_7$ -alkenyl, spesielt  $C_3$  eller  $C_4$ -alkenyl, slik som allyl eller crotyl. Alkenyl kan være ikke substituert eller substituert, spesielt med en eller flere, mer ønskelig opp til tre, av substituentene nevnt over under tittelen "Substituenten". Substituenten slik som amino eller hydroksy (med fritt dissosiertbart hydrogen) er helst ikke bundet til karbonatomer som deltar i en dobbeltbinding, og også  
30 andre substituenten som ikke er tilstrekkelig stabil ekskluderes helst. Ikke substituert alkenyl, spesielt  $C_2$ - $C_7$ -alkenyl, er foretrukket.

Alkynyl er helst en del med en eller flere trippelbindinger og som helst har 2 til 20, mer ønskelig opp til 12, karbonatomer; den er lineær eller forgrenet en eller flere ganger (så  
35 vidt som mulig i lys av antallet karbonatomer). Foretrukket er  $C_2$ - $C_7$ -alkynyl, spesielt  $C_3$  eller  $C_4$ -alkynyl, slik som etinyl eller propin-2-yl. Alkynyl kan være ikke substituert

eller substituert, spesielt med en eller flere, mer ønskelig opp til tre, av substituentene nevnt over under tittelen "Substituenten". Substituenten slik som amino eller hydroksy (med fritt dissosierbart hydrogen) er helst ikke bundet til karbonatomer som deltar ved en trippelbinding, og også andre substituenten som ikke er tilstrekkelig stabile blir helst  
 5 ekskludert. Ikke substituert alkynyl, spesielt C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkynyl, er foretrukket.

En aryl gruppe er et aromatisk radikal og kan være heterocyklisk eller karbocyklisk. Helst så er aryl karbocyklisk og er bundet til molekylet via en binding som er lokalisert ved et aromatisk ring karbonatom i radikalet (eller valgfritt bundet via en koblings-  
 10 gruppe, slik som -O- eller -CH<sub>2</sub>-). Helst har aryl et ringsystem på ikke mer enn 16 karbonatomer og er helst mono- bi- eller tri- cyklisk og kan være fullstendig eller delvis substituert, for eksempel substituert med minst to substituenten. Helst så er aryl valgt fra fenyl, naftyl, indenyl, azulenyl og anthryl, og er helst i hvert tilfelle ikke substituert eller lavere alkyl, spesielt metyl, etyl eller n-propyl, halo (spesielt fluor, klor, brom eller iod),  
 15 halo-lavere alkyl (spesielt trifluormetyl), hydroksy, lavere alkoksy (spesielt metoksy), halo-lavere alkoksy (spesielt 2,2,2-trifluoretoksy), amino-lavere alkoksy (spesielt 2-amino-etoksy), lavere alkyl (spesielt metyl eller etyl) karbamoyl, N-(hydroksy-lavere alkyl)-karbamoyl (spesielt N-(2-hydroksyetyl)-karbamoyl) og/eller sulfamoyl-substituert aryl, spesielt et korresponderende substituert eller ikke substituert fenyl.  
 20 Heterocykliske grupper kan også nevnes her, som definert under.

Enhver karbocyklisk gruppe omfatter spesielt 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer i ring og kan være aromatiske (aryl) eller ikke-aromatiske. Der hvor karbocyklusen ikke er aromatisk, så kan den være mettet eller umettet. Spesielt foretrukne karbocykluser er  
 25 fenyl, cykloheksyl og syklopentyl.

Heterocyklyl (eller heterocyklisk gruppe) er helst et heterocyklisk radikal som er umettet, mettet eller delvis mettet og som helst en monocyklisk eller i et videre aspekt av oppfinnelsen bicyklisk eller tricyklisk ring; har 3 to 24, mer ønskelig 4 to 16 ring  
 30 atomer. Heterocykluser kan inneholde en eller flere, spesielt en til fire, spesielt en eller to ringdannende heteroatomer valgt fra gruppen som består av nitrogen, oksygen og svovel, ringen har helst 4 til 12, spesielt 5 to 7 ringatomer. Heterocykluser kan være ikke substituert eller substituert med en eller flere, spesielt 1 til 3, substituenten uavhengig valgt fra gruppen som består av substituentene som er definert over under  
 35 tittelen "Substituenten". Heterocykel spesielt er et radikal valgt fra gruppen som består av oksiranyl, aziriny, 1,2-oksatiolanyl, imidazolyl, thienyl, furyl, tetrahydrofuryl, py-

ranyl, tiopyranyl, thianthrenyl, isobenzofuranyl, benzofuranyl, kromenyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyranyol, thiazolyl, isothiazolyl, dithiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, piperidyl, spesielt piperidin-1-yl, piperazinyl, 5 spesielt piperazin-1-yl, pyridazinyl, morfolinyl, especially morfolino, tiomorfolinyl, spesielt tiomorfolino, indoliziny, isoindolyl, 3*H*-indolyl, indolyl, benzimidazolyl, kumaryl, indazolyl, triazolyl, tetrazolyl, purinyl, 4*H*-kinoliziny, isokinolyl, kinolyl, tetrahydrokinolyl, tetrahydroisokinolyl, decahydrokinolyl, octahydroisokinolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzotiofenyl, dibenzotiofenyl, fthlazinyl, naftyridinyl, 10 kinoksaly, kinazoliny, kinazoliny, cinnoliny, pteridinyl, karbazolyl,  $\beta$ -karboliny, fenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, fenanthrolinyl, furazanyl, fenazinyl, fenothiazinyl, fenoksazinyl, kromenyl, isokromanyl og kromanyl, hver av disse radikaler er ikke substituert eller substituert med et eller to radiakler valgt fra gruppen som består av lavere alkyl, spesielt metyl eller tert-butyl, lavere alkoksy, spesielt metoksy, og halo, 15 spesielt brom eller klor. Ikke substituert heterocykel, spesielt piperidyl, piperazinyl, tiomorfolino eller morfolino, er foretrukket.

Enhver heterocyklisk gruppe omfatter spesielt fem eller seks atomer i kjede hvor minst et er et heteroatom valgt fra N, O eller S. Spesielt foretrukne heterocykluser er pyridin, 20 pyrrolidin, piperidin og morfolin.

Mono- eller disubstituert amino kan være en aminogruppe substituert med en eller flere av substituentene opplistet under overskriften "Substituenten" og kan danne en sekundær eller tertiær aminegruppe og/eller er spesielt et amino og som har formelen  $\text{NR}^k_2$ , 25  $\text{NR}^k\text{OH}$ ,  $\text{NR}^k\text{COR}^k$  (f.eks  $\text{NHCO-alkyl}$ ),  $\text{NR}^k\text{COOR}^k$  (e.g  $\text{NR}^k\text{COO-alkyl}$ ),  $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{H}$  (f.eks  $\text{NHC}(\text{NH})\text{H}$ ),  $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{OH}$  (f.eks  $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHOH}$ ),  $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{CN}$ , (f.eks  $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCN}$ ),  $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{COR}^k$ , (f.eks  $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCOR}^k$ ),  $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^2$ , (f.eks  $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^k$ ),  $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$ , (f.eks  $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$ ), hvor hver  $\text{R}^k$  er 30 uavhengig valgt fra substituenten som opplistet under overskriften "Substituenten" og som kan spesielt være valgt fra hydrogen, hydroksy, alkyl, substituert alkyl, lavere alkyl, slik som metyl; hydroksy-lavere alkyl, slik som 2-hydroksyetyl; halo-lavere alkyl, lavere alkoksy lavere alkyl, slik som metoksy etyl; alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, 35 lavere alkanoyl, slik som acetyl; benzoyl; substituert benzoyl, fenyl, fenyl-lavere alkyl, slik som benzyl eller 2-fenyletyl.

Enhver R<sup>k</sup> gruppe kan være substituert med substituentene som definert under overskriften "Substituenten" og substituentene kan være valgt fra, helst en eller to, nitro, amino, halogen, hydroksy, cyano, karboksy, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkanoyl, og karbamoyl; og fenyl-lavere alkoksykarbonyl.

Som dette så er eksempler på substituerte amino grupper N-lavere alkylamino, slik som N-metylamino, N,N-di-lavere alkylamino, N-lavere alkylaminoamino-lavere alkyl, slik som aminometyl eller 2-aminoetyl, hydroksy-lavere alkylamino, slik som 2-hydroksyetylamin eller 2-hydroksypropyl, lavere alkoksy lavere alkyl, slik som metoksyetyl, fenyl-lavere alkylamino, slik som benzylamino, N,N-di-lavere alkylamino, N-fenyl-lavere alkyl-N-lavere alkylamino, N,N-di-lavere alkylfenylamino, lavere alkanoylamino, slik som acetylamino, benzoylamino, fenyl-lavere alkoksykarbonylamino, karbamoyl eller aminokarbonylamino, amino-lavere alkyl-oksyfenyl-amino, sulfamoylfenylamino, [N-(hydroksy-lavere alkyl)-karbamoyl]-fenylamino. Et eksempel på en substituert amino er en amino som er substituert med en 4-substituert cykloheksyl, for eksempel cykloheksan-4-ol.

Disubstituert amino kan også være lavere alkylen-amino, f.eks pyrrolidino, 2-okso-pyrrolidino eller piperidino; lavere oksaalkylen-amino, f.eks morfolino, eller lavere azaalkylen-amino, f.eks piperazino eller N-substituert piperazino, slik som N-metylpiperazin, N-metoksykarbonylpiperazino, N-mono substituert eller N,N-disubstituert karbamoyl, N-lavere alkyl-karbamoyl eller N-(hydroksy-lavere alkyl)-karbamoyl, slik som N-(2-hydroksyetyl)-karbamoyl. Overveid blir også at en alkanoyl-amino utvides til et karbamat, slik som karbaminsyre metylester.

Halogen (halo) er spesielt fluorin, klorin, bromin eller iodin, spesielt fluorin, klorin og bromin mest spesielt klorin eller fluorin.

Eterifisert hydroksy er spesielt C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>alkyloksy, slik som n-decyloksy, lavere alkoksy (foretrukket), slik som metoksy, etoksy, isopropyloksy eller tert-butyloksy, fenyl-lavere alkoksy, slik som benzyloksy, fenyloksy, halogen-lavere alkoksy, slik som trifluor-metoksy, 2,2,2-trifluoretoksy eller 1,1,2,2-tetrafluoretoksy, eller lavere alkoksy som er substituert med mono- eller bicyklisk heteroaryl som omfatter et eller to nitrogen atomer, spesielt lavere alkoksy som er substituert med imidazolyl, slik som 1H-imidazol-1-yl, pyrrolyl, benzimidazolyl, slik som 1-benzimidazolyl, pyridyl, spesielt 2-,

3- eller 4-pyridyl, pyrimidinyl, spesielt 2-pyrimidinyl, pyrazinyl, isokinolinyl, spesielt 3-isokinolinyl, kinolinyl, indolyl eller thiazolyl.

Esterifisert hydroksy er spesielt lavere alkanoyloksy, benzoyloksy, lavere alkoksy-  
 5 karbonyloksy, slik som tert-butoksykarbonyloksy, eller fenyl-lavere alkoksy-  
 karbonyloksy, slik som benzyloksykarbonyloksy.

Esterifisert karboksy er spesielt lavere alkoksykarbonyl, slik som tert-butoksykarbonyl, iso-propoksykarbonyl, metoksykarbonyl eller etoksykarbonyl, fenyl-lavere  
 10 alkoksykarbonyl, eller fenylloksykarbonyl.

Alkanoyl er alkylkarbonyl, spesielt lavere alkanoyl, f.eks acetyl. Alkyldelen til alkanoyl gruppen kan substitueres til å danne en del  $R^{10}$ .

15 N-mono- eller N,N-disubstituert karbamoyl er spesielt substituert med en eller to substituenten uavhengig valgt fra lavere alkyl, fenyl-lavere alkyl og hydroksy-lavere alkyl, eller lavere alkyl, oksa-lavere alkyl eller aza-lavere alkyl valgfritt substituert ved det terminale nitrogenatomet.

20 Salts er spesielt de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formel av den), spesielt hvis de danner saltdannende grupper.

Saltdannende grupper er grupper eller radikaler som har basiske eller sure egenskaper. Forbindelser som har minst en basisk gruppe eller minst et basisk radikal, for eksempel  
 25 amino, en sekundær aminogruppe som ikke danner en peptidebinding eller et pyridyl radikal, kan danne sure tilleggssalter, for eksempel med uorganiske syrer, slik som hydroklorsyre, svovelsyre eller en fosforsyre, eller med passende organiske karboksyl eller sulfonsyrer, for eksempel alifatiske mono- eller di-karboksylder, slik som trifluoreddiksyre, eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, succininsyre, maleinsyre, fumar-  
 30 syre, hydroksymaleinsyre, maleinsyre, tartarsyre, sitronsyre eller oksalsyre, eller amino syrer slik som arginin eller lysin, aromatiske karboksylder slik som benzosyre, 2-fenoksybenzosyre, 2-acetoksybenzosyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, aromatiske alifatiske karboksylder, slik som mandelsyre eller kanelisyre, heteroaromatiske karboksylder slik som nikotinsyre eller isonikotinsyre, alifatiske sulfonsyrer, slik som  
 35 metan, etan eller 2-hydroksyetansulfonsyre, eller aromatiske sulfonsyrer, for eksempel

benzen-, p-toluen- eller naftalen-2-sulfonsyre. Der hvor flere basiske grupper er tilstede så kan mono- eller poly-syre tilleggsalter dannes.

Forbindelser som har sure grupper, en karboksy gruppe eller a fenol hydroksy gruppe,  
 5 kan danne metall eller ammoniumsalter, slik som alkaliske metall eller alkaline jord-  
 metall salter, for eksempel natrium, kalium, magnesium eller kalsiumsalter, eller  
 ammoniumsalter med ammoniakk eller passende organiske aminer, slik som tertiære  
 monoaminer, for eksempel trietylamin eller tri-(2-hydroksyetyl)-amin, eller  
 heterocykliske baser for eksempel *N*-etyl-piperidin eller *N,N'*-dimetylpiperazin.  
 10 Blandinger av salter er mulig.

Forbindelser som har både sure og basiske grupper kan danne interne salter.

For formålene med å isolere eller å rense, så vel som i tilfellet med forbindelser som  
 15 anvendes videre som intermediater, så er det også mulig å anvende farmasøytisk ikke-  
 akseptable salter, for eksempel picrater. Kun farmasøytisk akseptable ikke-toksiske  
 salter kan imidlertid anvendes for terapeutiske formål og de saltene er derfor foretrukne.

Such salter er formed, for eksempel, as syre addition salter, helst med organiske og  
 20 uorganiske syrer, fra forbindelser med formel (I) (eller et eksempel på formel av den)  
 med et basisk nitrogenatom, spesielt de farmasøytisk akseptable saltene. Passende  
 uorganiske syrer er for eksempel, halogensyrer, slik som hydroklorisyre, svovelsyre eller  
 fosforsyre. Passende organiske syrer er for eksempel, karboksyl, fosfon, sulfon eller  
 sulfaminsyrer, for eksempel eddiksyre, propionsyre, oktanoinsyre, decanoinsyre,  
 25 dodecanoinsyre, glykolsyre, melkesyre, fumarsyre, succininsyre, adipinsyre, pimelin  
 syre, suberinsyre, azelainsyre, malinsyre, tartarsyre, sitronsyre, aminosyrer slik som  
 glutaminsyre eller asparginsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, metylmaleinsyre,  
 cykloheksanekarboksylsyre, adamantanekarboksylsyre, benzosyre, salicylsyre, 4-  
 aminosalicylsyre, ftalinsyre, fenyleddiksyre, mandelsyre, kannelsyre, metan- eller etan-  
 30 sulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzenesulfonsyre, 2-  
 naftalensulfonsyre, 1,5-naftalen-disulfonsyre, 2-, 3- eller 4-metylbenzenesulfonsyre,  
 metylsvovelsyre, etysvovelsyre, dodecylssvovelsyre, N-cykloheksylsvovelsyre, N-  
 metyl-, N-etyl- eller N-propyl-sulfaminsyre, eller andre organiske protonsyre, slik som  
 ascorbinsyre.

I tilstedeværelsen av negativt ladete radikaler, slik som karboksy eller sulfo, så kan salter også dannes med baser, f.eks metall eller ammoniumsalter, slik som alkalisk metall eller alkaline jordmetall salter, for eksempel natrium, kalium, magnesium eller kalsiumsalter, eller ammoniumsalter med ammoniakk eller passende organiske aminer, slik som tertiære monoaminer, for eksempel trietylamin eller tri(2-hydroksyetyl)amin, eller heterocykliske baser, for eksempel N-etyl-piperidin eller N,N'-dimetylpiperazin.

Når en basisk gruppe og en sur gruppe er tilstede i det samme molekylet så kan en forbindelse med formel (I) (eller et eksempel på formel av den) også danne interne salter.

For isolerings eller rensingsformål så er det også mulig å anvende farmasøytisk ikke akseptable salter, for eksempel picrater eller perklorater. For terapeutisk anvendelse så benyttes kun farmasøytisk akseptable salter eller frie forbindelser (der hvor det er mulig i formen av farmasøytiske preparater), og disse er derfor foretrukne.

I lys av det nære forholdet mellom de nye forbindelsene i fri form og de som er i formen av deres salter, inkludert de salter som kan anvendes som intermediater, for eksempel i rensingen eller identifikasjonen av de nye forbindelsene, så må enhver referanse til de frie forbindelsene her tidligere og her etter forstås som å referere også til de korresponderende saltene, når det er passende og formålstjenelig.

Forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formler av den) og N-oksider av den har verdifulle farmakologiske egenskaper som beskrevet her tidligere og her etter.

## Biologi

Effekten av forbindelsene i oppfinnelsen som hemmere for Bcr-Abl, EGF-R, VEGF-R2 (KDR) og FGFR3 (KDR) reseptor tyrosinkinase aktivitet kan vises som følger:

### **Test for aktivitet mot Bcr-Abl:**

Den muse myeloide avkoms cellelinjen 32Dcl3 transfektert med p210 Bcr-Abl uttrykks vektoren pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) ble skaffet tilveie fra J. Griffin (Dana Faber Cancer Institue, Bosten, MA, USA). Cellene uttrykker fusjons Bcr-Abl proteinet med en konstitutiv aktiv abl kinase og vokser uavhengig av vekstfaktor. Cellene utvides i RPMI 1640 (AMIMED), 10% fetalt kalveserum, 2 mM glutamin (Gibco) („fullstendig

medium”), og en arbeidsstokk lages ved å fryse aliquoter på  $2 \times 10^6$  celler per rør i fryse medium (95% FCS, 5% DMSO (SIGMA)). Etter tining så blir cellene anvendt i løpet av maksimalt 10–12 passasjer for eksperimentene. Atistoffet anti-abl SH3 domene cat. # 06-466 fra Upstate Biotechnology anvendes ELISA. For deteksjon av bcr-abl

5 fosforylering, så blir anti-fosfotyrosin antistoffet Ab PY20, markert med alkalisk fosfatase (PY10(AP)) fra ZYMED (cat. # 03-7722) anvendt. Som sammenligning og referanseforbindelse så blir (N-{5-[4-(4-metyl-piperazino-metyl)-benzoylamido]-2-metylfenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin i formen av metansulfonat (monomesylat) saltet (STI571) (markedsført som Gleevec® eller Glivec®, Novartis), anvendt. En

10 stokkløsning på 10 mM lages DMSO og lagres ved  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . For de cellulære analysene, så blir stokkløsningen fortynnet i fullstendig medium i to trinn ( $1 : 100$  og  $1 : 10$ ) for å gi en startkonsentrasjon på 10  $\mu\text{M}$  etterfulgt av tillaging av serie tre gangers fortynninger i fullstendig medium. Ingen løselighetsproblemer merkes ved å anvende denne prosedyre. Testforbindelsene behandles analogt. For analysen så blir 200.000

15 32D-bcr/abl celler i 50  $\mu\text{l}$  sådd ut per brønn 96 brønners rundbunnete vevskulturplater. 50  $\mu\text{l}$  per brønn med serie tre gangers fortynninger av testforbindelsen tilsettes til cellene i triplikater. Sluttkonsentrasjonen av testforbindelsen er i f.eks i området fra 5  $\mu\text{M}$  ned til 0.01  $\mu\text{M}$ . Ubehandlete celler anvendes som kontroll. Forbindelsen inkuberes sammen med cellene i 90 min ved  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$ , etterfulgt av sentrifugering av disse

20 vevsdyrkningsplatene ved 1300 rpm (Beckman GPR centrifuge) og fjerning av supernatanten ved forsiktig avsuging slik at man ikke fjerner noen av de pelleterte cellene. Cellepelletene lyseres ved å tilsette 150  $\mu\text{l}$  lysisbuffer (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM natriumklorid, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 % NP-40 (ikke-ionisk detergent, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), 2 mM natrium orto-vanadat, 1 mM

25 fenylmetyl sulfonylfluorid, 50  $\mu\text{g/ml}$  aprotinin og 80  $\mu\text{g/ml}$  leupeptin) og anvendes enten med en gang i ELISA eller lagres frosset ved  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  inntil anvendelse. Anti-abl SH3 domene antistoffet overtrekkes ved 200 ng i 50  $\mu\text{l}$  PBS per brønn i svarte ELISA plater (Packard HTRF-96 svarte plater; 6005207) over natt ved  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Etter vasking 3x med 200  $\mu\text{l}$ /brønn PBS som inneholder 0.05 % Tween 20 (PBST) og 0.5 % TopBlock

30 (Juro, Cat. # TB 232010), så blir gjenværende proteinbindings seter blokkert med 200  $\mu\text{l}$ /brønn PBST, 3 % TopBlock i 4 timer ved romtemperatur, etterfulgt av inkubering med 50  $\mu\text{l}$  lysater av ubehandlede eller testforbindelsesbehandlede celler (20  $\mu\text{g}$  totalt protein per brønn) i 3–4 timer ved  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Etter 3 x vasking så blir 50  $\mu\text{l}$ /brønn

35 PY20(AP) (Zymed) fortynnet til 0.5  $\mu\text{g/ml}$  i blokkebuffer tilsatt og inkubert over natt ( $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). For alle inkuberingstrinn så blir platene dekket med plateforseglere (Costar, cat. # 3095). Til slutt så blir platene vasket enda tre ganger med vaskebuffer og en gang med

- deionisert vann før tilsetting av 90 µl/brønn av AP substratet CPDStar RTU med Emerald II. Platene som nå forsegles med Packard Top Seal<sup>TM</sup>-A plateforseglere (cat. # 6005185) inkuberes 45 min ved romtemperatur i mørket og luminescenc blir kvantifisert ved å male tellinger per sekunder (CPS) med en Packard Top Count
- 5 Microplate Scintillasjons teller (Top Count). For den endelige optimaliserte versjonen av ELISA, så blir 50 µl av lysatene fra cellveksten, behandlet og lysert i 96 brønners vevsdyrkningsplater overført direkte fra disse plater til ELISA platene som er forhånds overtrukket med 50 ng/brønn kanin polyklont ant-abl-SH3 domene AB 06-466 fra Upstate. Konsentrasjonen av anti-fosfotyrosin AB PY20 (AP) kan redusere til 0.2
- 10 µg/ml. Vasking, blokkering og inkubering med luminescenssubstratet er som over. Kvantifiseringen oppnås som følger: Forskjellen mellom ELISA lesingen (CPS) skaffet tilviemed lysatene for de ikke-behandlede 32D-bcr/abl cellene og lesingen av analysebagrunnen (alle komponenter, men uten cellelysat) beregnes og tas som 100 % og reflekterer det konstitutivt fosforylerte bcr-abl proteinet som er tilstede i disse celler.
- 15 Aktiviteten av forbindelsen i bcr-abl kinase aktiviteten uttrykkes som prosent reduksjon av bcr-abl fosforylering. Verdien for IC<sub>50</sub> bestemmes fra doserespons kurvene ved grafisk inter- eller ekstrapolering. Forbindelsene i oppfinnelsen viser her helst IC<sub>50</sub> verdier i området fra 15 nM til 500 µM, mest ønskelig 15nM til 200 µM.
- 20 For cellulære analyser så blir forbindelser løst i DMSO og fortynnet med fullstendig medium for å gi en startkonsentrasjon på 10 µM etterfulgt av tillaging av serie 3-gangers fortynninger i fullstendig medium. 32D eller Ba/F3 celler som uttrykker enten 'villtype'-Bcr-Abl eller Bcr-Abl mutanter (f.eks T-315-I) ble sådd ut ved 200.000 celler i 50 µL fullstendig medium per brønn i 96 brønners rundbundete vevsdyrkningsplater. 50
- 25 µL per brønn av serie 3-gangers fortynninger til testforbindelsen tilsettes til cellene i tripplikater. Ubehandlede celler anvendes som kontroll. Forbindelsen inkuberes sammen med cellene i 90 min ved 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, etterfulgt av sentrifugering av vevsdyrkningsplatene ved 1300 rpm (Beckmann GPR centrifuge) og supernatantene fjernes ved forsiktig aspirering ved å passe på å ikke fjerne noen av de pelleterte cellene. Celle-
- 30 pelletene lyses ved å tilsette 150 µL lysis buffer (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM natriumklorid, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40, 2 mM natrium orto-vanadat, 1 mM PMSF, 50 µg/ml aprotinin og 80 µg/ml leupeptin) og anvendes enten øyeblikkelig for ELISA eller oppbevares frosne i platene ved -20°C inntil anvendelse.
- 35 Det kanin polyklonale anti-abl-SH3 domenet Ab 06-466 fra Upstate ble overtrukket med 50 ng i 50 µl PBS per brønn i svarte ELISA plater (Packard HTRF-96 svarte plater;

- 6005207) over natten ved 4 °C. Etter vasking 3 ganger med 200 µL/brønn PBS som inneholdt 0.05% Tween20 (PBST) og 0.5% TopBlock (Juro), så ble det gjenværende protein bindingssetene blokkert med 200 µL/brønn PBST, 3% TopBlock i 4 timer ved romtemperatur etterfulgt av inkubering med 50 l lysat av ubehandlede eller
- 5 forbindelsesbehandlede celler (20 µg total protein per brønn) i 3 – 4 timer ved 4°C. Etter 3 vaskinger blir 50 µL/brønn anti-fosfotyrosin Ab PY20(AP) merket med alkaline fosfatase (Zymed) fortynnet til 0.2 µg/ml i blokkebuffer tilsatt og inkubert over natt (4°C). For alle inkuberingstrinn så blir platene dekket med plateforsegelere (Costar). Til slutt ble platene vasket enda tre ganger med vaskebuffer og en gang med
- 10 deionisert vann før 90 µL/brønn AP-substratet CDPStar RTU med Emerald II ble tilsatt. Platene som nå er forseglet med Packard TopSeal™-A plate forsegelere, inkuberes i 45 min ved romtemperatur i mørket og luminescence kvantifiseres ved å måle tellinger per sekund (CPS) med en Packard Top Count Microplate Scintillasjons teller (Top Count).
- 15 Forskjellen mellom ELISA-lesingen (CPS) skaffet tilveie med lysatene til de ubehandlede 32D-Bcr/Abl cellene og lesningen for analysebakgrunnen (alle komponenter, uten cellelysate) beregnes og settes som 100% og reflekterer det konstitutivt fosforylerte Bcr-Abl protein som er tilstede i disse celler. Aktiviteten til forbindelsen på Bcr-Abl kinaseaktiviteten uttrykkes som prosent reduksjon av Bcr-Abl
- 20 fosforyleringen. Verdiene for IC<sub>50</sub> (og IC<sub>90</sub>) bestemmes fra doseresponskurvene ved grafisk ekstrapolering.

- Forbindelsene i oppfinnelsen her viser helst IC<sub>50</sub> verdier under 500nM for hemming av autofosforylering og hemming av IL-3 avhengig proliferering av Bcr-Abl mutanter i
- 25 Ba/F3 transfekterte celler, spesielt T315I.

- 32D cl3 cellene ble skaffet tilveie fra American Type Culture Collection (ATCC CRL11346) og Ba/F3 cellene fra German Collection of Microorganisms og Cell Cultures (DSMZ, Braunschweig og DSMZ No. ACC 300)

30

*Palacios et al., Nature, 309: 1984, 126, PubMed ID 6201749.*

*Palacios et al., Cell, 41: 1985, 727, PubMed ID 3924409*

- 35 Ba/F3.p210 cellene og de muse hematopoietiske 32D cl3 cellene, (32D p210 celler)

ble skaffet tilveie ved å transfektere den IL-3-avhengige muse hematopoietiske Ba/F3 cellelinje med en pGD vektor som inneholdt p210BCR-ABL (B2A2) cDNA

*Daley og Baltimore, 1988; Sattler et al., 1996; Okuda et al., 1996.*

5

*Daley, G.Q., Baltimore, D. (1988) Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL protein. PNAS 85,9312-9316*

10 *Sattler M, Salgia R, Okuda K, Uemura N, Durstin MA, Pisick E, et al. (1996) The proto-oncogene product p120CBL og the adaptor proteins CRKL og c-CRK link c-ABL, p190BCR-ABL og p210BCR-ABL to the phosphatidylinositol-3' kinase pathway. Oncogene 12, 839-46.*

15 *Okuda K, Golub TR, Gilliland DG, Griffin JD. (1996) p210BCR-ABL, p190BCR-ABL, og TEL/ABL activate similar signal transduction pathways in hematopoietic cell lines. Oncogene 13, 1147-52.*

### **Test for aktivitet mot c-KIT**

20 Baculovirus donor vektoren pFbacG01 GIBCO ble anvendt for å generere et rekombinant baculovirus som uttrykker aminosyre region amino syrene 544-976 i de cytoplasmatiske kinasedomenene til human c-Kit. De kodende sekvensene for det cytoplasmatiske domenet til c-Kit er omformert ved hjelp av PCR fra et humant livmor c-DNA bibliotek (Clontech). Det omformede DNA fragmentet og pFbacG01 vektoren  
25 lages kompatibel for ligering ved å kutte med BamH1 og EcoRI. Ligering av disse DNA fragmenter resulterer i baculovirus donor plasmidet c-Kit. Produksjonen av virus, uttrykket av proteiner i Sf9 celler og rensingen av de GST-fuserte proteinene utføres som følger:

30 **Produksjon av virus:** Overføringsvektor pFbacG01-c-Kit som inneholder c-Kit kinase domenet transfekteres inn i DH10Bac cellelinjen (GIBCO) og de transfekterte cellene plates på selektive agarplater. Kolonier uten innskudd av fusjonssekvensen inn i det virale genomet (båret av bakteriene) er blåe. Enkle hvite kolonier plukkes og viralt DNA (bacmid) isoleres fra bakteriene ved hjelp av standard plasmidrensings prosedyrer.  
35 Sf9 celler eller Sf21 celler American Type Culture Collection blir så transfektert i 25 cm<sup>2</sup> flasker med det virale DNA ved å anvende Cellfectin reagens.

**Bestemmelse av småskala protein uttrykk i Sf9 celler:** Virus som inneholder medium samles fra den transfekterte cellekulturen og blir anvendt for infeksjon for å øke dets titer. Media som inneholder virus som er skaffet tilveie etter to runder med infeksjon  
 5 anvendes for storskala proteinuttrykk. For storskala protein uttrykk så blir 100 cm<sup>2</sup> runde vevsdyrkningsplater sådd ut med  $5 \times 10^7$  celler/plate og infisert med 1 ml virus-inneholdende medium (ca 5 MOIer). Etter 3 dager blir cellene skrapet av platen og sentrifugert ved 500 rpm i 5 min. Cellepelletter fra 10-20, 100 cm<sup>2</sup> plater, resuspenderes i 50 ml iskald lysisbuffer (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM  
 10 DTT, 1 mM PMSF). Cellene røres på is i 15 min og sentrifugeres så ved 5000 rpm i 20 min.

**Rensing av GST-merkede proteiner:** Det sentrifugerte celle lysatet lades på en 2 ml glutation-sefarose kolonne (Pharmacia) og vaskes tre ganger med 10 ml 25 mM Tris-  
 15 HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. Det GST-merkede protein elueres med 10 påføringer (1 ml hver) av 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM redusert-glutation, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % glyserol og oppbevares ved -70°C.

**Kinase analyse:** Tyrosin proteinkinase analyser ble med renset GST-c-Kit utført i et  
 20 sluttvolum på 30 µL som inneholder 200-1800 ng enzymprotein (avhengig av den spesifikke aktiviteten), 20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 10 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5 µg/ml poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO, 1.0 µM ATP og 0.1 µCi [<sup>33</sup>P] ATP. Aktiviteten analyseres i nærværet eller fraværet av hemmere, ved å måle inkorporeringen av <sup>33</sup>P fra [<sup>33</sup>P] ATP i poly(Glu,Tyr) 4:1 substratet. Analysen (30  
 25 µL) blir utført i 96-brønners plater ved omgivelsestemperatur i 20 min under betingelser som er beskrevet under og termineres ved tilsetningen av 20 µL 125 mM EDTA. Deretter så blir 40 µL av reaksjonsblandingen overført til Immobilon-PVDF membran (Millipore, Bedford, MA, USA) som på forhånd er bløtgjort i 5 min med metanol, renset med vann og deretter bløtgjort i 5 min med 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> og montert på vakuum manifold med frakoblet vakuumkilde. Etter at alle prøvene er spottet så blir vakuum satt på og hver brønn blir renset med 200 µL 0.5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Membraner fjernes og vaskes 4 x på en rister med 1.0 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> og en gang med etanol. Membraner telles etter tørking ved omgivelsestemperatur, monteres i Packard TopCount 96-brønners ramme og tilsetning av 10 µL/brønn av Microscint TM (Packard). IC<sub>50</sub> verdier beregnes med lineær  
 30 regresjonsanalyse på prosenthemmingen av hver forbindelse i duplikat, ved fire konsentrasjoner (vanligvis 0.01, 0.1, 1 og 10 µM). En enhet av protein kinase aktivitet

er definert som 1 nmol  $^{33}\text{P}$  ATP overført fra  $[\gamma^{33}\text{P}]$  ATP til substratproteinet per minutt per mg protein ved 37 °C.

#### **Test for aktivitet mot EphB4**

- 5 Effekten av forbindelser med formel I som hemmere eller Ephrin B4 reseptor (EphB4) kinaser kan vises som følger:

Generering av Bac-to-Bac<sup>TM</sup> (Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland) GST-fusjonsuttrykksvektorer: Hele cytoplasmatiske kodende regioner av EphB-klassen omformes ved PCR fra cDNA biblioteker utledet fra henholdsvis human placenta eller  
 10 hjerne. Rekombinant baculovirus genereres som uttrykker aminosyre regionen 566-987 av den humane EphB4 reseptoren (SwissProt Database, Accession No. P54760). GST sekvens kloner inn i pFastBac1® vektor (Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland) og PCR omformes. cDNA som koder for EphB4- reseptor domener blir respektivt klonet i leseramme 3' for GST sekvensen inn i denne modifiserte FastBac1  
 15 vektor for å generere pBac-til-Bac<sup>TM</sup> donor vektorer. Enkle kolonier som kommer fra transformeringen inokuleres for å gi over natt kulturer for småskala plasmidpreparering. Restriksjonsenzym analyse av plasmid DNA viste at flere kloner inneholder innskudd av den forventede størrelsen. Ved automatisert sekvensering så blir innskuddene og ca 50 bp av de flankerende vektorsekvensene bekreftet på begge tråder.

20

Produksjon av virus: Virus for hver av kinasene lages i henhold til protokollen som leveres av GIBCO hvis ikke annet er sagt. I korthet så blir overføringsvektorer som inneholder kinasedomenene transfektert inn i DH10Bac cellerlinjen (GIBCO) og platet på selektive agarplater. Kolonier uten innskudd av fusjonssekvensen inn i det virale  
 25 genomet (båret av bakteriene) er blåe. Enkle hvite kolonier plukkes og viralt DNA (bac-mid) isoleres fra bakteriene ved standard plasmid rensingsprosedyrer. Sf9 celler eller Sf21 celler blir så transfektert i 25 cm<sup>2</sup> flasker med viralt DNA ved å anvende Cellfectin reagens i henhold til protokollen.

- 30 Rensing av GST-merkede kinaser: Det sentrifugerte cellelysatsatet lades på en 2 ml glutation-sefaroze kolonne (Pharmacia) og vaskes tre ganger med 10 ml 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. De GST-merkede proteinene blir så eluert 10 ganger (1 ml hver) med 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM redusert-glutation, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % glyserol og oppbevart ved -70°C.

35

Proteinkinase analyser: Aktivitetene til proteinkinaser undersøkes i nærværet eller fraværet av hemmere, ved å måle inkorporeringen av  $^{33}\text{P}$  fra  $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$  inn i en polymer av glutaminsyre og tyrosin (poly(Glu,Tyr)) som et substrat. Kinaseanalysene med renset GST-EphB (30ng) utføres i 15-30 min ved omgivelsestemperatur i et sluttvolum på

5 30  $\mu\text{L}$  som inneholder 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 3-50 mM  $\text{MnCl}_2$ , 0.01 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1 % DMSO, 1 mM DTT, 3  $\mu\text{g/ml}$  poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) og 2.0-3.0  $\mu\text{M}$  ATP ( $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP 0.1  $\mu\text{Ci}$ ). Analysen termineres ved tilsetningen av 20  $\mu\text{L}$  125 mM EDTA. Deretter blir 40  $\mu\text{l}$  av reaksjonsblandingen overført på Immobilon-PVDF membran (Millipore, Bedford, MA, USA) som på

10 forhånd er bløtgjort i 5 min med metanol, renset med vann, deretter neddykket i 5 min i 0.5 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  og montert på vakuum manifold uten forbindelse med vakuumkilde. Etter at alle prøvene er spottet på så blir vakuum forbundet og hver brønn renset med 200  $\mu\text{l}$  0.5 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Membranene fjernes og vaskes 4 x på en rister med 1.0 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , en gang med etanol. Membranene telles etter tørking ved omgivelsestemperatur, montert i

15 Packard TopCount96-brønns ramme, og tilsetning av 10  $\mu\text{L}$ /brønn Microscint<sup>TM</sup> (Packard).  $\text{IC}_{50}$  verdier kalkuleres ved lineær regresjonsanalyse av prosent hemming av hver forbindelse i duplikat, ved fire konsentrasjoner (vanligvis 0.01, 0.1, 1 og 10  $\mu\text{M}$ ). En enhet proteinkinase aktivitet er definert som 1 nmol  $^{33}\text{P}$  ATP overført fra  $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$  til substratprotein per minutt per mg protein ved 37 °C.

20

#### Test for aktivitet mot EGF-R:

Hemmingen av EGF-R tyrosinkinase aktivitet kan vises ved å anvende kjente fremgangsmåter, for eksempel ved å anvende det rekombinante intracellulære domenet av EGF-reseptoren [EGF-R ICD; se, for eksempel, E. McGlynn et al., Europ. J. Biochem.

25 207, 265-275 (1992)]. Sammenlignet med kontroll uten hemmer så hemmer forbindelsen med formel I enzymaktivitetene med 50% ( $\text{IC}_{50}$ ), for eksempel i en konsentrasjon på fra 0.0005 til 0.5  $\mu\text{M}$ , spesielt fra 0.001 til 0.1  $\mu\text{M}$ .

Så vel som eller i stedet for å hemme EGF-R tyrosinkinase aktivitet så hemmer også

30 forbindelsene med formel I andre medlemmer av denne familie med reseptorer, som ErbB-2. Hemmingsaktiviteten ( $\text{IC}_{50}$ ) er ca i området 0.001 til 0.5  $\mu\text{M}$ . Hemmingen av ErbB-2 tyrosin kinase (*HER-2*) kan bestemmes, for eksempel, analogt til fremgangsmåten anvendt for EGF-R protein tyrosin kinase [se C. House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363-367 (1984)]. ErbB-2 kinasen kan isoleres og dens aktivitet bestemmes ved

35 hjelp av protokoller kjent i seg selv for eksempel i henhold til T. Akiyama et al., Science 232, 1644 (1986).

### Test for aktivitet mot VEGF-R2 (KDR):

Hemmingen av VEGF-indusert reseptor autofosforylering kan bekreftes med et videre *in vitro* eksperiment i celler slik som transfekterte CHO celler, som permanent uttrykker human VEGF-R2 reseptor (KDR), blir sådd ut i fullstendig dyrkningsmedium (med 10% føtalt kalveserum = FCS) i 6-brønners cellekultur plater og inkubert ved 37°C med 5% CO<sub>2</sub> inntil de viser ca 80% konfluens. Forbindelsen som skal testes blir så fortynnet i dyrkningsmedium (uten FCS, med 0.1% bovint serumalbumin) og tilsatt til cellene. (Kontroller omfatter medium uten testforbindelser). Etter to timer med inkubering ved 37°C, så blir rekombinant VEGF tilsatt; slutt VEGF konsentrasjonen er 20 ng/ml. Etter enda fem minutters inkuberint ved 37°C så blir cellene vasket to ganger med iskald PBS (fosfatbuffret saltvann) og øyeblikkelig lysert i 100 µl lysisbuffer per brønn. Lysatet blir så sentrifugert for å fjerne cellekjernen, og proteinkonsentrasjonen til supernatantene blir bestemt ved å anvende en kommersiell proteinanalyse (BIORAD). Lysatene kan så enten øyeblikkelig anvendes eller hvis det er nødvendig lagres ved -20°C.

En smørbrød ELISA utføres for å måle VEGF-R2 fosforyleringen: et monoklonalt antistoff mot VEGF-R2 (for eksempel Mab 1495.12.14; laget av H. Towbin, Novartis eller sammenlignbare monoklonalt antistoff) blir immobilisert på svarte ELISA plater (OptiPlate™ HTRF-96 fra Packard). Platene blir så vasket og de gjenværende frie proteinbindingssetene blir mettet med 3% TopBlock® (Juro, Cat. # TB232010) i fosfatbuffret saltvann med Tween 20® (polyoksyetylen(20)sorbitan monolaurat, ICI/Uniquema) (PBST). Cellelysate (20 µg protein per brønn) blir så inkubert i disse plater over natt ved 4°C sammen med et antifosfotyrosin antistoff koblet med alkalisk fosfatase (PY20:AP fra Zymed). (Platene vaskes igjen og) bindingen av antifosfotyrosin antistoffet til den fangede fosforylerte reseptoren blir så vist ved å anvende et luminescerende AP substrat (CDP-Star, klar til anvendelse, med Emerald II; Applied Biosystems). Luminescensen måles i en Packard Top Count Microplate Scintillasjonsteller. Forskjellen mellom signalet til den positive kontrollen (stimulert med VEGF) og den til den negative kontrollen (ikke stimulert med VEGF) korresponderer til VEGF-indusert VEGF-R2 fosforylering (= 100 %). Aktiviteten til de testede substansene beregnes som prosent hemming av VEGF-indusert VEGF-R2 fosforylering, hvor konsentrasjonen av substansen som induserer halvparten av den maksimale hemmingen er definert som IC<sub>50</sub> (hemmende dose for 50% hemming).

**Test for aktivitet mot rekombinant proteinkinaser Ret (Ret-Men2A), Tie-2 (Tek) og FGFR3-K650E:**

**Kloning og uttrykk av rekombinante proteinkinaser:** (Ret); Baculovirus donor vektoren pFB-GSTX3 ble anvendt for å generere et rekombinant Baculovirus som  
 5 uttrykker aminosyre regionen 658-1072 til det intra-cytoplasmatiske kinasedomenet til humant Ret-Men2A som korresponderer til villtype kinasedomenet til Ret. Den kodende sekvensen for det cytoplasmatiske domenet til Ret ble omformert ved PCR fra plasmidet pBABEpuro RET-Men2A som ble mottatt fra Dr. James Fagin, College of Medicine, University of Cincinnati (Novartis samarbeid). De omformede DNA  
 10 fragmentene og pFB-GSTX3 vektoren ble gjort kompatible for ligering ved kutting med Sall og KpnI. Ligering av disse DNA fragmenter resulterte i baculovirus donorplasmidet pFB-GX3-Ret(-Men2A).

(Tie-2/Tek): baculovirus donorvektoren pFbacG01 ble anvendt for å generere et  
 15 rekombinant baculovirus som uttrykte aminosyre region aminosyrene 773-1124 til det cytoplasmatiske kinasedomenet til humant Tek, N-terminalt fusert til GST (tilveiebragt av Dr. Marmé, Institute of Molecular Medicine, Freiburg, Tyskland, basert på et forskningssamarbeid). Tek ble reklonet inn i pFbacG01 overføringsvektoren ved EcoRI fjerning og ligering inn i EcoRI kuttet pFbacG01 (FBG-Tie2/Tek).

20 (FGFR-3-K650E): baculovirus donorvektoren pFastBacGST2 ble anvendt for å generere et rekombinant baculovirus som uttrykker aminosyre (aa) region aminosyrene 411-806 i det cytoplasmatiske domenet til humant FGFR-3, N-terminalt fusert til GST (tilveiebragt av Dr. Jim Griffin, Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA basert på et  
 25 forskningssamarbeid). DNA som koder for aminosyrene 411-806 ble omformert ved hjelp av PCR, satt inn i pFastBac-GT2 vektoren for å gi pFB-GT2-FGFR3-wt. Dette plasmid ble igjen anvendt for å generere en vektor som koder for FGFR3(411-806) med en mutasjon ved K650 ved å anvende Stratagene XL-sete dirigert Mutagenese Kit for å produsere pFB-GT2-FGFR3-K650E. Produksjonen av virus, uttrykket av proteiner i Sf9  
 30 celler og rensingen av de GST-fuserte proteinene ble utført som beskrevet i de følgende seksjonene.

**Produksjon av virus:** Overføringsvektorer som inneholder kinasedomenene ble transfektert inn i DH10Bac cellelinjen (GIBCO) og platet ut på selektive agarplater.  
 35 Koloner uten innskudd av fusjonssekvensen inn i det virale genomet (båret av bakteriene) er blåe. Enkle hvite kolonier ble plukket og viralt DNA (bacmid) ble isolert

fra bakteriene ved standard plasmidrensings prosedyrer. Sf9 celler eller Sf21 celler ble så overført i 25 cm<sup>2</sup> flasker med det virale DNA ved å anvende Cellfectin reagens.

**Bestemmelse av småskala proteinuttrykk i Sf9 celler:** Virus som inneholder medium  
 5 blir samlet fra den transfekterte cellekulturen og anvendt for infeksjon for å øke dets titer. Media som inneholder virus skaffet tilveie etter to runder med infeksjon ble anvendt for storskala proteinuttrykk. For storskala proteinuttrykk som ble 100 cm<sup>2</sup> runde vevsdyrkningsplater utsådd med  $5 \times 10^7$  celler/plater og infisert med 1 ml virus-inneholdende medium (ca 5 MOIer). Etter 3 dager ble cellene skrapet av platene og  
 10 sentrifugert ved 500 rpm i 5 min. Cellepelletter fra 10-20, 100 cm<sup>2</sup> plater, ble resuspendert i 50 ml iskald lysisbuffer (25mMTris-HCl, pH7.5, 2mMEDTA, 1%NP-40, 1mM DTT, 1mMP MSF). Cellene ble rørt på is i 15 min og deretter sentrifugert ved 5000 rpm i 20 min.

15 **Rensing av GST-merkede proteiner:** Det sentrifugerte cellelysatsatet ble ladet på en 2 ml glutation-sefaros kolonne og vasket tre ganger med 10 ml 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. De GST-merkede proteinene ble så eluert 10 ganger (1 ml hver) med 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM redusert-glutation, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % Glycerol og oppbevart ved -70°C.

20

**Måling av enzymaktivitet:** Tyrosin proteinkinase analysert med enten rensset GST-Ret, GST-Tek eller GST-FGFR-3-K650E ble utført i et sluttvolum på 30 µL med slutt-konsentrasjoner av de følgende komponentene: Ret inkluderte 15 ng GST-Ret , 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 µg/ml poly(Glu,Tyr)  
 25 4:1, 1 % DMSO og 2.0 µM ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 µCi). Tek inkluderte 150 ng av GST-Tek , 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.01 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 250 µg/ml PEG 20'000, 10 µg/ml poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO og 4.0 µM ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 µCi). FGFR-3-K650E inkludert 10 ng GST- FGFR-3-K650E , 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0.01 mM PEG  
 30 20'000, 10 µg/ml poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO og 4.0 µM ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 µCi). Denne aktivitet ble analysert i nærværet eller fraværet av hemmere, ved å måle inkorporeringen av <sup>33</sup>P fra [<sup>33</sup>P] ATP inn i poly(Glu,Tyr) 4:1. Analysen ble utført i 96-brønners plater ved omgivelsestemperatur i 30 min under betingelser som er beskrevet under og terminert ved tilsetningen av 50 µL 125 mM EDTA. Deretter så ble 60 µL av  
 35 reaksjonsblandingen overført på Immobilon-PVDF membran (Millipore) som på forhånd var bløtgjort 5 min med metanol, rensset med vann, deretter bløtgjort i 5 min

med 0.5 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  og målt på vakuum manifold med vakuumkilde ikke koblet til. Etter at alle prøvene var spottet på så ble vakuum forbunde og hver brønn renses med 200  $\mu\text{L}$  0.5 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Membraner ble fjernet og vasket 4 x på en rister med 1.0 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , en gang med etanol. Membraner ble talt etter tørking ved omgivelsestemperatur, montert i

5 Packard TopCount 96-brønners ramme, og tilsatt 10  $\mu\text{L}$ /brønn Microscint TM (Packard). IC50 verdier ble beregnet ved lineær regresjonsanalyse av prosenthemmingen av hver forbindelse i duplikat, ved fire konsentrasjoner (vanligvis 0.01, 0.1, 1 og 10  $\mu\text{M}$ ). En enhet proteinkinase aktivitet er definert som 1 nmol  $^{33}\text{P}$  ATP overført fra  $[\gamma^{33}\text{P}]$  ATP til substratproteinet per minutt per mg protein ved 37 °C.

10

På basis av de hemmende studiene som tidligere her er beskrevet, så viser en forbindelse med formel (I) eller (I\*) (eller eksempler på formler av dem) i henhold til oppfinnelsen terapeutisk effekt spesielt mot forstyrrelser som er avhengig av proteinkinase, spesielt proliferative sykdommer.

15

Heteroaryl aryl ureaer som er nyttige i henhold til oppfinnelsen, spesielt forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av den), som hemmer proteinkinase aktiviteter som nevnt, spesielt tyrosin proteinkinaser som nevnt over og under, kan derfor anvendes i behandlingen av proteinkinase avhengige sykdommer. Proteinkinase

20 avhengige sykdommer er spesielt proliferative sykdommer, helst godartet eller spesielt ondartede tumorer (for eksempel karsinoma i nyrer, lever, binyrer, blære, bryst, mage, ovarier, kolon, rektum, prostata, pankreas, lunger, vagina eller tyroid, sarkoma, glioblastomer og flere tumorer i nakke og hode, så vel som leukemier). De er istand til å forårsake regresjonen av tumorer og å forhindre dannelsen av tumormetastaser og

25 veksten av (også mikro)metastaser. I tillegg så kan de anvendes i epidermal hyperproliferering (f.eks psoriasis), i prostata hyperplasi, og i behandlingen av neoplasi, spesielt av epitelial karakter, for eksempel bryst karsinomer. Det er også mulig å anvende forbindelsene med formel (I) (eller eksempler av dem) i behandlingen av sykdommer i immunsystemet forsåvidt som flere eller spesielt individuelle tyrosin

30 proteinkinaser er involvert; videre så kan forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av dem) anvendes også i behandlingen av sykdom i sentral eller i det perifere nervesystemet hvor signaloverføring av minst en tyrosin proteinkinase, spesielt valgt fra de som er nevnt spesifikt, er involvert.

35

Uttrykket av FGFR1 (også kjent som "Flg"), FGFR2 (også kjent som "Bek") og lignende som tilhører en fibroblast vekstfaktor reseptorfamilie er rapportert å være

funnet i forskjellige cancere slik som hjernetumor, lunge cancer, bryst cancer, mage cancer, hode og nakke cancer, og prostata cancer (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 5710-5714 (1990); Oncogene. 1997 August 14; 15 (7): 817-26; Cancer Res. 1994 January 15; 54 (2): 523-30; Cancer Res. 1992 February 1; 52 (3): 571-7). Spesielt så er det rapportert for mage cancer at overuttrykk av FGFR2 korrelerer med dårlig prognose hovedsakelig i dårlig differensierte cancere slik scirrhus mage cancere (Clin Cancer Res. 1996 August; 2 (8): 1373-81; J Cancer Res Clin Oncol. 2001 April; 127 (4): 207-16; Int Rev Cytol. 2001; 204: 49-95.). Videre sykdommer som er assosiert med FGFR1 og FGFR4 er diabetes og fedme.

10

Sykdommer relatert til FGFR1, FGFR2, FGFR3 og FGFR4 er beskrevet tidligere her under overskriften "BAKGRUNN", og som hemmere av disse kinaser så kan forbindelsene i oppfinnelsen finne anvendelse i å behandle disse sykdommer.

15

Som hemmere av VEGF-reseptor tyrosinkinase aktivitet så kan forbindelsene i oppfinnelsen primært hemme veksten av blodårer og er dermed for eksempel effektive mot en rekke sykdommer som er assosiert med deregulert angiogenese, spesielt sykdommer forårsaket av okkulær neovaskularisasjon, særlig retinopatier, slik som diabetisk retinopati eller aldersrelatert macula degenerering, psoriasis, haemangioblastoma, slik som haemangioma, mesangial celle proliferative forstyrrelse, slik som kroniske eller akutte nyresykdommer, f.eks diabetisk nefropati, ondartet nefrosclerose, trombotisk mikroangiopati syndromer eller transplantavstøtning, eller spesielt inflammatorisk nyresykdom slik som glomerulonefritt, spesielt mesangioproliferativ glomerulonefritt, hemolytisk-uraemisk syndrom, diabetisk nefropati, hypertensiv nefrosclerose, atheroma, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, diabetes, endometriose, kronisk astma, og spesielt neoplastiske sykdommer (solide tumorer, men også leukemier og andre "flytende tumorer", spesielt de som uttrykker KDR), slik som spesielt bryst cancer, cancer i kolon, lunge cancer (spesielt små-celle lunge cancer), cancer i prostata eller Kaposi's sarcoma. En forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) (eller et N-oksid av den) hemmer veksten av tumorer og er spesielt passende for å forhindre den metastatiske spredningen av tumorer og veksten av mikrometastaser.

35

Vaskulær endotelial vekstfaktor reseptor-2 (VEGF-R2; KDR) er selektivt uttrykt på det primære vaskulære endoteliet og er essensiell for normal vaskulær utvikling. For å gro under minimal størrelse, så må tumorer generere ny vaskulær tilførsel. Angiogenese

eller veksten av nye blodkar, er en sentral prosess i veksten av solide tumorer. For mange cancere så er graden av vaskularisering av en tumor en negativ prognostisk indikator som betyr aggressiv sykdom og øket potensial for metastase. Nylige arbeid for å forstå den molekylære basisen av tumorassosiert angiogenese har identifisert flere potensielle terapeutiske mål, inkluder reseptor tyrosinkinase for den angiogene faktoren vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) (se Zeng et al., J. Biol. Chem. 276(35), 32714-32719 (2001)). Heteroaryl aryl ureane i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, spesielt forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formler av dem) for anvendelse som KDR hemmere er dermed spesielt passende for terapien av sykdommer som er relatert til VEGF reseptor tyrosinkinase overuttrykk. Blant disse sykdommer, spesielt retinopati, aldersrelatert macula degenerering, psoriasis, haemangioblastoma, haemangioma, arterosclerose, inflammatoriske sykdommer slik som reumatoid eller reumatiske inflammatoriske sykdommer, spesielt artritt, slik som reumatoid artritt eller andre kroniske inflammatoriske forstyrrelser, slik som kronisk astma, arteriell eller post-transplantasjonell aterosklerose, endometriose og spesielt neoplastiske sykdommer, for eksempel såkalt solide tumorer (spesielt cancere i fordøyelsessystemet, pancreas, bryst, mage, cervix, blære, nyre, prostata, ovarier, endometrium, lunge, hjerne, melanom, Kaposi's sarcoma, skjellaktig celle carcinoma i hode og nakke, ondartet pleural mesothelioma, lymfoma eller multippel myeloma) og flytende tumorer (f.eks leukemier) er spesielt viktig.

Spesielt så vedrører den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formel I for produksjonen av et medikament for behandlingen av en proliferativ forstyrrelse, en skelett forstyrrelse, en cancer, en solid tumor, spesielt en epitelial cancer, en T-celle styrt inflammatorisk eller autoimmun sykdom.

I kronisk myelogen leukemi (CML), så produserer en innbyrdes balansert kromosomal translokering i hematopoetiske stamceller (HSCer) BCR-ABL hybridgenet. Det sistnevnte koder for det oncogene Bcr-Abl fusjonsprotein. Mens ABL koder for en tett regulert protein tyrosinkinase, som spiller en fundamental rolle i å regulere celleproliferering, adheranse og apoptose, så koder BCR-ABL fusjonsgenet en konstitutiv aktivert kinase som transformerer HSCer til å produsere en fenotype utvisende deregulert klonal proliferering, redusert kapasitet til å feste seg til benmargs stromaen og å redusere apoptotisk respons på mutagen stimuli, som muliggjør at den akkumulerer progressivt mer ondartede transformeringer. De resulterende granulocytene mislykkes i å utvikles til modne lymfocytter og blir frigjort inn i sirkulasjonen og fører til en mangel

- på modne celler økt mottakelig for infeksjon. ATP-kompetative hemmere av Bcr-Abl er blitt beskrevet som hindrer kinasen fra å aktivere mitogene og antiapoptotiske reaksjonsveier (f.eks P-3 kinase og STAT5), og fører til døden av BCR-ABL fenotypiske celler og tilveiebringer dermed en effektiv terapi mot CML. Heteroaryl aryl ureaer som nyttige i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, spesielt forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formler av dem) er dermed spesielt passende for terapien av sykdommer relatert til dets overuttrykk, spesielt leukemier, slik som leukemie, f.eks CML eller ALL.
- 10 Forbindelser med formelen I\*, II\*, III\*, IV\*, V\*, VI\*, VII\*, VIII\* eller IX\* (eller eksempler på formler av dem), i lys av deres aktivitet som PDGF reseptor hemmere, er også spesielt passende for behandlingen av proliferate sykdommer, spesielt små-celle lunge cancer, atherosclerose, trombose, psoriasis, scleroderma eller fibrose.
- 15 Det er også eksperimenter for å demonstrere den antitumor aktiviteten til forbindelsene med formelen (I) (eller eksempler på formler av den) *in vivo*: *in vivo* antitumor aktiviteten blir testet for eksempel ved å anvende bryst karsinoma cellerlinjer, slik som den østrogenavhengige bryst karsinoma MCF-7 (ATCC: HTB22) eller ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), eller de østrogenuavhengige bryst karsinomene MDA-MB468
- 20 (ATCC: HTB132) eller MDA-MB231 (ATCC: HTB26); kolon karsinomer cellerlinjer slik som kolon karsinoma Colo 205 (ATCC: CCL222); glioblastoma celle linjer slik som glioblastoma U-87MG (ATCC: HTB14) eller U-373MG (ATCC: HTB17); lunge karsinoma cellerlinjer slik som "små celle lunge karsinoma" NCI-H69 (ATCC: HTB119) eller NCI-H209 (ATCC: HTB172), eller lunge karsinoma NCI-H596 (ATCC: HTB178); hud tumor celle linjer, slik som melanomaen Hs294T (ATCC: HTB140) eller A375 (ATCC: CRL1619); tumor celle linjer fra de urogenitale systemene, slik som ovarie karsinoma NIH-Ovcar3 (ATCC: HTB161), så vel som prostata karsinoma DU145 (ATCC: HTB81) eller PC-3 (ATCC: CRL1435), eller blære karsinoma T24 (ATCC: HTB4); epiteliale karsinomer slik som epitelial karsinoma KB31; eller (spesielt med hensyn til leukemier) K562 celler (American Type Culture Collection, Manassas, VA) eller humane CFU-G celler (CFU-G står for granulocyte colony forming unit, og det står for en tidlig men forpliktende granulocyt dannende forløpercelle som sirkulerer i blodstrømmen eller i benmargen) som hver er transplantert inn i hunnlige eller hannlige Balb/c nakne mus. Andre cellerlinjer inkluderer leukemi cellerlinjer slik som K-562,
- 35 SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 eller U87MG.

Tumorer skaffes tilveie etter subkutan injeksjon av de respektive cellene (minimum  $2 \times 10^6$  celler i 100 ml fosfatbuffret fysiologisk saltvann) inn i bærermusene (f.eks 4-8 mus per cellelinje). De resulterende tumorene passerer i rekkefølge gjennom minst tre etterfølgende transplantasjoner før behandling starter. Tumorfragmenter (ca 25 mg hver) blir  
 5 injisert s.c. inn i den venstre siden av dyrene ved å anvende en 13-gauge Trocar nål under Forene narkose (Abbott, Switzerland) for implantering. Mus transplantert med østrogenavhengige tumorer er i tillegg supplert med en østrogenpellet (1.0 cm av et rør med en kvalitet som er passende for medisinsk formål, Dow Chemicals, med 5 mg østradiol, Sigma). Behandlingen startes rutinemessig (dvs ved lav eller middel tumor  
 10 byrde), så snart som tumoren har nådd en gjennomsnittlig størrelse på  $100 \text{ mm}^3$ . Tumorvekst bestemmes en gang, to ganger eller tre ganger i ukten (avhengig av tumorvekst av cellelinjen) og 24 timer etter den siste behandlingen ved måling av den perpendikulære diameter. I tilfellet med tumorer, så blir tumorvolumer bestemt i henhold til formelen  $L \times D \times p/6$  (se Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. og Millar, J.J., Brit. J. Cancer,  
 15 45: 466-468, 1982). Antitumoraktiviteten blir uttrykt som T/C% (gjennomsnittlig økning av tumorvolumet av behandlede dyr dividert med gjennomsnittlig økning av tumorvolum i kontrolldyr multiplisert med 100). Tumorregresjon (%) representerer det minste gjennomsnittlige tumorvolumet sammenlignet med gjennomsnittlig tumorvolum ved begynnelsen av behandlingen. Hvert dyr hvor tumoren når en diameter på mer enn  
 20  $1,5 \text{ to } 2 \text{ cm}^3$  avlives. Leukemibyrden bedømmes ved å undersøke både perifere hvite blodtelling og vekst av milt og tymus i dyr som har fått tumor med leukemicellelinjer.

Et eksempel (om enn ikke begrensende) på skjema for administrering av en heteroaryl aryl urea, spesielt med formel (I) (eller eksempler på formler av den), eller et salt av  
 25 den, er daglig administrering med helst 1 to 3 daglige doser i en lengre tidsperiode, muligens inntil sykdommen er kurert eller hvis kun lindrende behandling oppnås, for så lenge som det er nødvendig; alternativt behandling f.eks i 5 dager og/eller administrering ved dagene 1, 4 og 9, med eventuell repitisjon etter en viss tid uten behandling er mulig. Alternativt så er behandling flere ganger per dag (f.eks 2 til 5  
 30 ganger) eller behandling med kontinuerlig administrering (f.eks infusjon), f.eks ved tidspunkter som er indikert i den siste setningen, mulig. Vanligvis så er administreringen oral eller parenteral, helst oral. Testforbindelsene er helst fortynnet i vann eller i sterilt 0,9 % saltvann.

35 Alle humane tumor cellelinjer er skaffet tilveie fra American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., USA) hvis ikke annet er indikert og er dyrket i de foreslåtte

mediene med de korresponderende tilleggsstoffene (ATCC dyrkningsbetingelser), hvis ikke annet er nevnt. De *c-sis*- og *v-sis*- transformerte BALB/c 3T3 cellene er skaffet tilveie fra Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). De er dyrket i "Dulbecco's modifiserte Eagle's medium" (DMEM), som er supplementert med 10 % kalveserum og Hygromycin B i en konsentrasjon på 0.2 mg/ml eller G418 i en konsentrasjon på 0.5mg/ml. BALB/c AMuLV A.6R.1 celler (ATCC) holdes i DMEM, supplementert med 10% føtalt kalveserum.

Den farmakologiske aktiviteten til et heteroaryl aryl urea med formelen (I) (eller eksempler på formler av dem) kan for eksempel vises i en klinisk studie eller i en test-prosedyre som essensielt er beskrevet heretter.

Passende kliniske studier er for eksempel åpen merket ikke randomisert, doseeskalerte studier i pasienter med en av tumorsykdommene som er nevnt over. De gunstige effektene på proliferative sykdommer kan bestemmes direkte gjennom resultatene av disse studiene eller ved forandringer i studiedesignet som er kjent for fagfolk. Effekten av behandlingen kan bestemmes i slike studier, f.eks i tilfellet med tumorer etter 18 eller 24 uker ved radiologisk evaluering av tumorene hver 6. uke, i tilfellet med en leukemi f.eks ved å bestemme tallet av unormale hvite blodceller, eller ved å farge mono-nukleære celler og/eller ved hjelp av å bestemme minimalt gjenværende sykdom (MRD) f.eks ved FACS-LPC MRD eller PCR.

Alternativt så kan en placebokontrollert dobbelt blindstudie anvendes for å bevise gunstigheten av heteroaryl aryl ureaene som er nyttig i henhold til oppfinnelsen, spesielt forbindelsene med formelen (I) (eller eksempler på formler av dem) som er nevnt her.

trk familien av naurotrofin reseptorer (trkA, trkB, trkC) fremmer overlevelsen, veksten og differensieringen av de neuronale og ikke-neuronale vevene. TrkB proteinet uttrykkes i neuroendokrin type celler i tynntarmen og i kolon, i alfacellene i pancreas, i monocyttene og makrofagene i lymfeknutene og i milten, og i de granulære lagene til epidermis (Shibayama og Koizumi, 1996). Uttrykk av TrkB proteinet er blitt assosiert med en ugunstig progresjon av Wilms tumorer og av neuroblastomer. TkrB er videre uttrykt i cancer lignende prostataceller men ikke i normale celler. Signaleringsreaksjonsveien nedstrøms for trk reseptorene involverer kaskaden av MAPK aktiveringen gjennom Shc, aktivert Ras, ERK-1 og ERK-2 gener, og PLC-gammal transduksjons reaksjonsvei (Sugimoto et al., 2001).

Kinasen, c-Src overføre oncogene signaler til mange reseptorer. For eksempel så fører overuttrykk av EGFR eller HER3/neu i tumorer til den konstitutive aktiveringen av c-src, som er karakteristisk for den ondartede cellen men fraværende i den normale cellen.

5 På den andre siden så utviser mus som har manglende uttrykk av c-src en osteopetrotisk fenotype, noe som indikerer en nøkkeldeltakelse av c-src i osteoclast funksjon og i en mulig involvering i relaterte forstyrrelser.

Tec familie kinasen, Bmx, en ikke-reseptor protein-tyrosin kinase, kontrollerer

10 prolifereringen av bryst epiteliale cancer celler

Fibroblast vekst faktor reseptor 3 ble vist å ha en negativ regulatorisk effekt på benvekst og en hemming på chondrocytt proliferering. Thanatoforisk dysplasi er forårsaket av forskjellige mutasjoner i fibroblast vekst faktor reseptor 3, og en mutasjon, TDII

15 FGFR35, har en konstitutiv tyrosin kinase aktivitet som aktiverer transkripsjonsfaktoren Stat1, som fører til ekspresjon av en cellyklusshemmer, vekstarrest og unormal benutvikling (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR35 uttrykkes ofte i multipel myeloma-type cancere.

20 Aktiviteten til serum og glukokortikoid regulert kinase (SGK), er korrelert med forstørret ionekanalaktiviteter, spesielt de i natrium og/eller kanaler og forbindelser i oppfinnelsen kan være nyttige for å behandle hypertensjon.

Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 og P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-

25 8834, har vist en hemming av tumorvekst og vaskularisering og også en nedgang i lunge metastaser i løpet av adenovirale infeksjoner eller i løpet av injeksjoner av det ekstra-cellulære domenet til Tie-2 (Tek) i brysttumor og melanom xenograft modeller. Tie2 hemmere kan anvendes i situasjoner hvor neovaskularisering finner sted upassende (dvs i diabetisk retinopati, kronisk inflammasjon, psoriasis, Kaposi's sarcom, kronisk

30 neovaskularisering som skyldes makulær degenerering, reumatoid artritt, infantil haemangioma og cancere).

Lck spiller en rolle i T-celle signalering. Mus som mangler Lck genet har en dårlig evne til å utvikle tymocytter. Funksjonen av Lck som en positiv aktivator av T-celle

35 signalering tyder på at Lck hemmere kan være nyttige for å behandle autoimmune sykdommer slik som reumatoid artritt.

JNKer, sammen med andre MAPKer, har vært sagt å ha en rolle i å styre cellulær respons til cancer, trombinindusert blodplate aggregering, immundefisiente forstyrrelser, autoimmune sykdommer, celledød, allergier, osteoporose og hjerte-  
 5 sykdom. De terapeutiske målene som er relatert til aktivering av JNK reaksjonsveier inkluderer kronisk myelogen leukemi (CML), reumatoid artritt, astma, osteoartritt, ischemia, cancer og neurodegenerative sykdommer. Som et resultat av viktigheten av JNK aktivering som er assosiert med leversykdom eller episoder med hepatisk ischemi, så kan forbindelser i oppfinnelsen også være nyttig for å behandle forskjellige hepatiske  
 10 forstyrrelser. En rolle for JNK i kardiovaskulær sykdom slik som hjerteinfarkt eller kongestiv hjertefeil er også blitt rapportert fordi det har vært vist at JNK styrer hypertrofe responser til forskjellige former hjertestress. Det har vært vist at JNK kaskaden også spiller en rolle i T-celle aktivering, og inkluderer aktivering av IL-2 promoteren. Hemmere av JNK kan derfor ha terapeutisk verdi i å forandre patologiske immun-  
 15 responser. En rolle for JNK aktivering i forskjellige cancere er også blitt etablert, og antyder den potensielle anvendelsen av JNK hemmere i cancer. For eksempel så er konstitutiv aktivert JNK assosiert med HTLV-1 styrt tumorigenese [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK kan spille en rolle i Kaposi's sarcoma (KS). Andre proliferative effekter av andre cytokiner som er implisert i KS proliferering, slik som vaskulær  
 20 endotelial vekstfaktor (VEGF), IL-6 og TNF $\alpha$ , kan også styres av JNK. I tillegg så korresponderer regulering av c-jun genet i p210 BCR-ABL transformerte celler med aktivitet av JNK, og tyder på en rolle for JNK hemmere i behandlingen for kronisk myelogen leukemi (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

25 Visse unormale proliferative betingelser antas å være assosiert med raf uttrykk og derfor tror man at de er responsive for hemming av raf uttrykk. Unormale høye nivåer av ekspresjon av raf proteinet også implisert i transformering og unormal celleproliferering. Disse unormale proliferative betingelser antas også å være responsive for hemming av raf uttrykk. For eksempel så antar man at uttrykk av c-raf proteinet spiller  
 30 en rolle i unormal celleproliferering for det er blitt rapportert at 60 % av alle lunge karsinoma cellelinjer uttrykket uvanlig høye nivåer av c-raf mRNA og protein. Videre eksempler på unormale proliferative betingelser er hyperproliferative forstyrrelser slik som cancere, tumorer, hyperplasi, lungefibrose, angiogenese, psoriasis, aterosklerose og glattmuskel celleproliferering i blodkarene, slik som stenose eller restenose etter  
 35 angioplasi. Den cellulære signaleringsreaksjonsveien hvor raf er en del er også blitt implisert i inflammatoriske forstyrrelser som er karakterisert ved T-celle proliferering

(T-celle aktivering og vekst), slik som vevs graft avstøtning, endotoksinsjokk og glomerulær nefritt, for eksempel.

De stressaktiverte proteinkinase (SAPK) er en familie med proteinkinaser som representerer penultimattrinnet i signaltransduksjons reaksjonsveier som resulterer i aktivering av c-jun transkripsjonsfaktoren og uttrykk av gener som reguleres av c-jun. Spesielt så er c-jun involvert i transkripsjonen av gener som koder for proteiner som er involvert i reparasjonen av DNA som er ødelagt som en følge av genotoksiske skader. Midler som hemmer SAPK aktivitet i en celle forhindrer dermed DNA reparasjon og sensitiserer cellen mot midler som induserer DNA skade eller hemmer DNA syntese og induserer apoptose i en celle eller som hemmer celleprolifisering.

Mitogenaktiverte proteinkinaser (MAPKs) er medlemmer av konserverte signaltransduksjons reaksjonsveier som aktiverer transkripsjonsfaktorer, translasjonsfaktorer og andre målmolekyler som respons på en rekke ekstracellulære signaler. MAPKer aktiveres ved fosforylering ved et tosidig fosforyleringsmotiv som har sekvensen Thr-X-Tyr av mitogenaktivert proteinkinase kinaser (MKKer). I høyere eukaryoter så har den fysiologiske rollen til MAPK signalering blitt korrelert med cellulære begivenheter slik som proliferering, onkogenese, utvikling og differensiering. Følgelig så kunne evnen til å regulere signaltransduksjon via disse reaksjonsveier (spesielt via MKK4 og MKK6) føre til utviklingen av behandlinger og forhindre terapier av humane sykdommer som er assosiert med MAPK signalering, slik som inflammatoriske sykdommer, autoimmune sykdommer og cancer.

En forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av dem) kan administreres alene eller i kombinasjon med et eller flere andre terapeutiske midler, mulig kombinasjonsterapi som tar formen av fikserte kombinasjoner eller administreringen av en forbindelse i oppfinnelsen og en eller flere andre terapeutiske midler alterneres eller gis uavhengig av hverandre, eller den kombinerte administreringen av fikserte kombinasjoner og en eller flere andre terapeutiske midler. En forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) kan ved siden av eller i tillegg administreres spesielt for tumorterapi, slik som leukemiterapi, i kombinasjon med kjemoterapi, radioterapi, immunterapi, kirurgisk intervensjon eller en kombinasjon av disse. Langtids terapi er på samme måte mulig som en adjuvant terapi i sammenhengen med andre behandlingsstrategier, som beskrevet over. Andre mulige behandlinger er terapi for å opprettholde

pasientens status etter tumorregresjon, eller til og med kjemoforhindrende terapi, for eksempel i pasienter som er i risikozonen.

Terapeutiske midler for mulig kombinasjon er spesielt en eller flere cytostatiske eller  
 5 cytotoksiske forbindelser, for eksempel et kjemoterapeutisk middel eller flere valgt fra gruppen som omfatter indarubicin, cytarabin, interferon, hydroksyurea, bisulfan, eller en hemmer av polyaminbiosyntese, en hemmer av proteinkinase, spesielt serin/treonin proteinkinase, slik som proteinkinase C, eller av tyrosin proteinkinase, slik som epidermal vekstfaktor reseptor tyrosinkinase, et cytokin, en negativ vekstregulator, slik  
 10 som TGF- $\beta$  eller IFN- $\beta$ , en aromatasehemmer, en klassisk cytostatika og en hemmer av interaksjonen av et SH2 domene med et fosforylert protein. Et spesifikt eksempel på et kombinasjonsmiddel er (N-{5-[4-(4-metyl-piperazino-metyl)-benzoylamido]-2-metylfenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin (Glivec®/Gleevec®).

15 En forbindelse ifølge oppfinnelsen er ikke kun for (profylaktisk eller helst terapeutisk) håndtering hos mennesker, men også for behandlingen av andre varmblodige dyr, for eksempel kommersielt nyttige dyr, for eksempel gnagere, slik som mus, kaniner eller rotter, eller marsvin. En slik forbindelse kan også anvendes som en referansestandard i testsystemene som er beskrevet over for å tillate en sammenligning med andre  
 20 forbindelser.

Generelt så vedrører oppfinnelsen også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et N-oksid av den for hemmingen av tyrosinkinase aktivitet, enten in vitro eller in vivo.

25

Med gruppene av foretrukne forbindelser av formel (I) (eller eksempler på formler av den) og N-oksid av den, så kan definisjoner av substituenten fra de generelle definisjonene som er nevnt her før, fornuftig anvendes, for eksempel for å erstatte mer generelle definisjoner med mer spesifikke definisjoner eller spesielt med definisjoner  
 30 som er karakterisert som å være foretrukket.

Spesielt så vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller av et N-oksid eller en mulig tautomer av den eller av et farmasøytisk akseptabelt salt av slik en forbindelse for tillagingen av en farmasøytisk  
 35 sammensetning for behandlingen av en sykdom som responderer på en hemmer av proteinkinaseaktivitet, hvor sykdommen er en neoplastisk sykdom.

Mer bestemt så vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller av et N-oksid eller en mulig tautomer av den; eller av et farmasøytisk akseptabelt salt av slik en forbindelse for tillagingen av en  
 5 farmasøytisk sammensetning for behandlingen av leukemi som responderer til en hemmer av Abl, Abl-Bcr, inkludert mutante former av den og VEGF-R2 tyrosinkinase aktivitet.

Bestemte aktive produkter er forbindelser navngitt i eksemplene og saltene, estere, N-  
 10 oksider eller promedikamenter av dem.

I tillegg så beskrives en fremgangsmåte for behandlingen av en sykdom som responderer på en hemming av proteinkinase aktivitet som omfatter å gi en forbindelse av formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et N-oksid eller et farmasøytisk  
 15 akseptabelt salt av den, hvor radikalene og symbolene har betydningene som definert over, til et varmblodig dyr som krever slik behandling.

En forbindelse i oppfinnelsen kan lages ved prosesser som, selv om de ikke er benyttet hittil for de nye forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen, er kjent i og for seg,  
 20 hvor forbindelsene og intermediatene også kan være tilstede med funksjonelle grupper i beskyttet form hvis det er nødvendig og/eller i formen av salter, forutsatt at saltformende grupper er tilstede og at reaksjonen i saltform er mulig;

enhver beskyttende gruppe i et beskyttet derivat fra en forbindelse med formelen (I)  
 25 (eller eksempler på formler av den) blir fjernet;

og hvis det er ønskelig, en anskaffbar forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) blir omdannet til en annen forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et N-oksid av den, en fri forbindelse av formel (I) (eller  
 30 eksempler på formler av den) blir omdannet til et salt, et anskaffbart salt av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) blir omdannet til den frie forbindelsen eller et annet salt og/eller en blanding av isomere forbindelser av formel (I) (eller eksempler på formler av den) blir separert til de individuelle isomeren.

35 Forbindelser i oppfinnelsen i ikke-oksidert form kan lages fra N-oksider av forbindelser i oppfinnelsen ved å behandle med et reduserende middel (f.eks svovel, svoveldioksid,

trifenylfosfin, litiumborhydrid, natriumborhydrid, fosfortriklorid, tribromid eller lignende) i et passende uvirksomt organisk løsemiddel (f.eks acetonitril, etanol, vandig dioksan eller lignende) ved 0 til 80°C.

- 5 Promedikament derivater av forbindelsen i oppfinnelsen kan lages ved fremgangsmåtene som er kjent for fagfolk (f.eks, for videre detaljer se Saulnier et al., (1994), Bioorganisk og Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For eksempel, så kan passende promedikamenter lages ved å la en ikke-derivatisert forbindelse i oppfinnelsen reagere med et passende karbamylende middel (f.eks, 1,1-acyloksyalkylkarbano-  
10 kloridat, para-nitrofenyl karbonat, eller liknende).

- Beskyttede derivater av forbindelsen i oppfinnelsen kan lages ved hjelp av måter som er kjent for fagfolk. En detaljert beskrivelse av teknikker som er brukbare for dannelsen av beskyttede grupper og deres fjerning kan finnes i T. W. Greene, "Protecting Grupper in  
15 Organisk Chemistry", 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley og Sons, Inc., 1999.

- Forbindelser i den foreliggende oppfinnelsen kan lett lages eller formes i løpet av prosessen i oppfinnelsen, som oppløsninger (f.eks, hydrater). Hydrater av forbindelser i den foreliggende oppfinnelsen kan lett lages ved rekrySTALLISERING fra en vandig/  
20 organisk oppløsningsblanding, ved å anvende organiske løsemidler slik som dioksid, tetrahydrofuran eller metanol.

- Forbindelser i oppfinnelsen kan lages som deres individuelle stereoisomerer ved å la en racemisk blanding av forbindelsen reagere med et optisk aktivt oppløsningsmiddel for å  
25 danne et par diastereomere forbindelser, å separere diastereomerene og gjenvinne de optisk rene enantiomerene. Mens oppløsning av enantiomere kan utføres ved å anvende kovalente diastereomere derivater av forbindelsene i oppfinnelsen, så er dissosierbare komplekser foretrukne (f.eks krystallinske diastereomere salter). Diastereomerene har distinkte fysiske egenskaper (f.eks smeltepunkt, kokepunkt, oppløselighet, reaktivitet  
30 osv) og kan lett separeres ved å ta fordel av disse ulikhetene. Diastereomerene kan separeres ved hjelp av kromatografi, eller helst ved separering/oppløsningsteknikker basert på forskjeller i løselighet. Den optisk rene enantiomeren blir så gjenvunnet, sammen med oppløsningsmidlet, ved hjelp av enhver praktisk måte som ikke resulterer i racemisering. En mer detaljert beskrivelse av teknikkene som er brukbare for  
35 oppløsning av stereoisomerer av forbindelser fra deres racemiske blanding kan finnes i

Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates og Resolutions", John Wiley og Sons, Inc., 1981.

Forsåvidt som produksjonen av startmaterialene ikke er spesielt beskrevet, så er  
5 forbindelsene kjente eller kan lages analogt til fremgangsmåtene som er kjent i fagfeltet  
eller som er utgreiet i eksemplene heretter.

En fagperson vil forstå at de ovenfor nevnte transformeringene kun er representative for  
fremgangsmåter for tillagingen av forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen og at  
10 andre velkjente fremgangsmåter kan anvendes på samme måten.

### Beskyttende grupper

Hvis en eller flere andre funksjonelle grupper, for eksempel karboksy, hydroksy, amino,  
15 eller merkapt, er eller trenger å bli beskyttet i en forbindelse med formel (I) (eller  
eksempler på formler av den) II, fordi de ikke skal delta i reaksjonen, så er disse slike  
grupper som vanligvis anvendes i syntesen av amider, spesielt peptidforbindelser, og  
også av cefalosporiner og penicilliner, såvel som nukleinsyrederivater og sukkere.

20 De beskyttende gruppene kan allerede være tilstede i forløperen og bør beskytte de  
funksjonelle gruppene som kan forårsake uønskede sekundære reaksjoner slik som  
acyleringer, eterifiseringer, esterifiseringer, oksideringer, solvolyse og lignende  
reaksjoner. Det er et karakteristika for beskyttende grupper at de låner seg bort lett, dvs  
uten uønskede sekundære fraksjoner, til fjerning, vanligvis ved solvolyse, reduksjon,  
25 fotolyse eller også med enzymaktivitet, f.eks under betingelser som er analoge til  
fysiologiske betingelser og at de ikke er tilstede i sluttproduktene. Spesialistene vet eller  
kan lett etablere, hvilke beskyttende grupper som er passende med reaksjonene nevnt  
her over og heretter.

30 Beskyttelsen av slike funksjonelle grupper ved slike beskyttende grupper, de  
beskyttende gruppene i seg selv, og deres fjerningsreaksjoner er beskrevet for eksempel  
i standardreferanse bøker for peptidsyntese som sitert her tidligere, og spesielt i bøker  
som omhandler beskyttende grupper slik som J. F. W. McOmie, "Protective Grupper in  
Organisk Chemistry", Plenum Press, London og New York 1973, in "Methoden der  
35 organischen Chemie" (Methods of organisk chemistry), Houben-Weyl, 4th edition,

Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, og in T. W. Greene, "Protective Grupper in Organisk Synthesis", Wiley, New York.

### Farmasøytiske tillaginger, fremgangsmåter og anvendelser

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger som omfatter en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et N-oksidierte av den som aktiv ingrediens og som kan anvendes spesielt i behandlingen av de tidligere nevnte sykdommene. De farmakologisk akseptable forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen anvendes, for eksempel for tillagingen av farmasøytiske sammensetninger som omfatter en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, som aktiv ingrediens sammen med eller i blanding med en signifikant mengde av en eller flere uorganiske eller organiske, faste eller flytende, farmasøytisk akseptable bærere.

Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning som er passende for administrering til et varmblodig dyr, spesielt et menneske (eller til celler eller cellelinjer utledet fra et varmblodig dyr, spesielt et menneske, f.eks lymfocytter) for behandlingen eller i et videre aspekt av oppfinnelsen, forebyggingen (= profylakse mot) en sykdom som responderer på hemming av tyrosinproteinkinase aktivitet, spesielt en av sykdommene som er nevnt over som foretrukket for anvendelse av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den), som omfatter en mengde av en ny forbindelse av formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, som er effektiv for nevnte hemming, sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

Sammensetninger for enteral administrering, slik som nasal, bukal, rektal eller spesielt oral administrering, og for parenteral administrering, slik som intravenøs, intramuskulær eller subkutan administrering, til varmblodige dyr, spesielt mennesker, er spesielt foretrukket. Sammensetningene omfatter den aktive ingrediensen alene eller helst sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer. Dosen til den aktive ingrediensen er avhengig av sykdommen som skal behandles og på arten, alderen, vekten og individets tilstand, de individuelle farmakokinetiske dataene og administreringsmåten.

35

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører spesielt farmasøytiske sammensetninger som omfatter en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den), en tautomer, et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller et hydrat eller en oppløsning av den, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i en fremgangsmåte for den proflyaktiske eller spesielt terapeutiske håndtering av menneske eller dyrekroppen, en prosess for tillagingen av dem (spesielt i formen av sammensetninger for behandling av tumorer) og anvendelse derav for å behandle tumorsykdommer, spesielt de som er nevnt her over.

10

Oppfinnelsen vedrører også prosesser og anvendelsen av forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller N-oksid av den for tillagingen av farmasøytiske preparater som omfatter forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller N-oksid av den som aktiv komponent (aktiv ingrediens).

15

De farmasøytiske sammensetningene omfatter fra ca 1 % til ca 95 % aktiv ingrediens, enkeltdose administreringsformer som omfatter i den foretrukne utførelsesformen fra ca 20 % til ca 90 % aktiv ingrediens og former som ikke er av enkeltdose typen som omfatter i den foretrukne utførelsesformen fra ca 5 % til ca 20 % aktiv ingrediens. Enhetsdoseringsformer er f.eks overtrukne eller ikke-overtrukne tabletter, ampuller, rør, stikkpiller eller kapsler. Videre doseringsformer er f.eks salver, kremer, pastaer, skum, tinkturer, sprayer osv. Eksempler er kapsler som inneholder fra ca 0,05 g til ca 1,0 g aktiv ingrediens.

20

25

De farmasøytiske sammensetningene i den foreliggende oppfinnelsen lages på en måte som er kjent i og for seg, for eksempel ved hjelp av konvensjonell blanding, granulering, overtrekning, oppløsning eller lyofiliseringsprosesser.

30

Fortrinn gis til anvendelsen av løsninger av den aktive ingrediensen, og også suspensjoner eller dispersjoner, spesielt isotoniske vandige løsninger, dispersjoner eller suspensjoner som f.eks i tilfellet med lyofiliserte sammensetninger som omfatter den aktive ingrediensen alene eller sammen med en bærer kan lages før anvendelse. De farmasøytiske sammensetningene kan steriliseres og/eller kan omfatte hjelpemidler, for eksempel konserveringsmidler, stabilisatorer, bløtgjøringsmidler og/eller emulgatorer, oppløsere, salter for å regulere osmotisk og/eller buffere og lages på en måte som er

35

kjent i og for seg, for eksempel ved hjelp av konvensjonell oppløsnings og lyofiliseringsprosesser. De nevnte løsningene eller suspensjonene kan omfatte viskositetsøkende midler eller oppløsere, slik som natriumkarboksymetylcellulose, karboksymetylcellulose, dekstran, polyvinylpyrrolidon eller gelatin.

5

Suspensjoner i olje omfatter som oljekomponenten de vegetabiliske, syntetiske eller semi-syntetiske oljer som er vanlig for injeksjonsformål. Nevnes kan spesielt flytende fettsyreestere som inneholder som syrekomponenten en langkjedet fettsyre som har fra 8 til 22, spesielt fra 12 til 22 karbonatomer, for eksempel laurylsyre, tridecylsyre, myristinsyre, pentadecylinsyre, palmitinsyre, margarinsyre, stearinsyre, arachidinsyre, beheninsyre eller korresponderende umettede syrer, for eksempel oleinsyre, elaidinsyre, erucinsyre, brasidinsyre eller linoleinsyre, hvis ønskelig med tilsetningen av anti-oksideranter, for eksempel vitamin E,  $\beta$ -karton eller 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksytoluen. Alkoholkomponenten til disse fettsyreestere har et maksimum på 6 karbonatomer og er en mono- eller poly-hydroksy, for eksempel en mono-, di- eller tri-hydroksy, alkohol, for eksempel metanol, etanol, propanol, butanol eller pentanol eller isomerene av den, men spesielt glykol og glyserol. De følgende eksemplene på fettsyreestere skal derfor nevnes: etyloleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, "Labrafil M 2375" (polyoksyetylen glyserol trioleat, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglyserid av mettede fettsyrer med en kjedelengde på C<sub>8</sub> to C<sub>12</sub>, Hüls AG, Germany), men spesielt vegetabiliske oljer, slik som bommullsfrøolje, mandelolje, olivenolje, lakserolje, sesamolje, soya-bønneolje og mer spesielt jordnøddolje

Injeksjonssammensetninger lages på en vanlig måte under sterile betingelser; det samme gjelder også å introdusere sammensetningene i ampuller eller rør og forsegle beholderene.

Farmasøytiske sammensetninger for oral administrering kan skaffes tilveie ved å kombinere den aktive ingrediensen med faste bærere, hvis ønskelig å granulere en resulterende blanding, og å prosessere blandingen hvis ønskelig eller nødvendig etter tilsetningen av passende hjelpemidler, til tabletter, drageèkjerner eller kapsler. Det er også mulig at de inkorporeres inn i plastikkbærere som tillater de aktive ingrediensene å diffundere eller å frigjøres i målte mengder.

Passende bærere er spesielt fyllere, slik som sukkere, for eksempel laktose, sakkarose, mannitol eller sorbitol, cellulosepreparater og/eller kalsiumfosfater, for eksempel tri-

kalsiumfosfat eller kalsiumhydrogenfosfat, og bindere slik som stivelsespastaer som for eksempel anvender mais, hvete, ris eller potetstivelse, gelatin, tragacanth, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon og/eller hvis ønskelig disintegratorer, slik som de ovenfor nevnte

5 stivelsene og/eller karboksymetylstivelse, krysskoblede polyvinylpyrrolidon, agar, alginsyre eller et salt av den, slik som natriumalginat. Hjelpemidler er spesielt strømningskondisjonerere og smøremidler, for eksempel kieselsyre, talkum, stearinsyre eller salter av den, slik som magnesium eller kalsiumstearat, og/eller polyetylglykol. Dragèekjerner tilveiebringes med passende valgfrie enteriske overtrekninger hvor det

10 blant annet anvendes konsentrerte sukkerløsninger som kan omfatte gummi arabin, talkum, polyvinylpyrrolidon, polyetylglykol og/eller titandioksid, eller overtrekningsløsninger i passende organiske løsemidler eller for tillagingen av enteriske overtrekninger, løsninger av passende cellulosepreparater, slik som etylcelluloseftalat eller hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Kapsler er tørrfylte kapsler laget av gelatin og bløt-

15 forseglede kapsler laget av gelatin og med en mykner, slik som glyserol eller sorbitol. De tørrfylte kapslene kan omfatte den aktive ingrediensen i form av granulater, for eksempel med fyllere slik som laktose, bindere slik som stivelser og/eller glidere slik som talkum eller magnesiumsterarat og hvis det er ønskelig med stabilisatorer. I bløte kapsler så er den aktive ingrediensen helst oppløst eller suspendert i passende oljeaktige

20 hjelpemidler, slik som fettoljer, parafinoljer eller flytende polyetylglykoler, det er også mulig å tilsette stabilisatorer og/eller antibakterielle midler. Fargestoffer eller pigmenter kan tilsettes til tablettene eller dragèeovertrekningene eller til kapselkappen, eller overtrekkingsløsninger i passende organiske løsemidler eller oppløsningsblandinger, eller for tillagingen av enteriske overtrekninger, løsninger av passende

25 cellulosepreparater.

Farmasøytiske sammensetninger for oral administrering inkluderer harde kapsler som består av gelatin og også bløte forseglede kapsler som består av gelatin og en mykner. De harde kapslene kan inneholde den aktive ingrediensen i form av granulater, for

30 eksempel i en blanding med fyllere, bindere og/eller glidemidler, og valgfritt stabilisatorer. I bløte kapsler så er den aktive ingrediensen helst oppløst eller suspendert i passende flytende hjelpemidler som stabilisatorer og detergenter også kan tilsettes til.

Farmasøytiske sammensetninger som er passende for rektal administrering er f.eks stikk-

35 piller som består av en kombinasjon av den aktive ingrediensen og en stikkpillebase.

For parenteral administrering så er vandige løsninger av en aktiv ingrediens i vannløselig form, for eksempel et vannløselig salt eller vandige injeksjonssuspensjoner som inneholder viskositetsøkende substanser, f.eks natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol og/eller dekstran og hvis det er ønskelig stabilisatorer, spesielt passende. Den aktive ingrediensen, valgfritt sammen med hjelpemidler, kan også være i formen av et lyofilisat og kan lages til en løsning før parenteral administrering ved tilsetningen av passende løsemidler.

Løsninger som anvendes for eksempel for parenteral administrering kan også brukes som infusjonsløsninger.

Det beskrives på samme måte en prosess eller en fremgangsmåte for behandlingen av en av de patologiske tilstandene som er nevnt her over, spesielt en sykdom som responderer på en hemming av en tyrosinkinase, spesielt en korresponderende neoplastisk sykdom. Forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller N-oksider av den kan administreres som dette eller i spesielt i formen av farmasøytiske sammensetninger, profylaktiske eller terapeutiske, helst i en mengde som er effektiv mot de nevnte sykdommene, til et varmblodig dyr, f.eks et menneske, som krever slik behandling. I tilfellet med et individ som har en kroppsvekt på ca 70 kg så er den daglige dosen som administreres fra ca 0,05 g til ca 5 g, helst fra ca 0,25 g til ca 1,5 g, av en forbindelse i den foreliggende oppfinnelsen.

Det beskrives også en fremgangsmåte for å behandle en proteinkinase avhengig sykdom, som omfatter å gi til et varmblodig dyr, for et menneske, en eller flere cytostatiske eller cytotoksiske forbindelser for eksempel Glivec® i kombinasjon med en forbindelse i oppfinnelsen, enten samtidig eller på et separat tidspunkt. Uttrykket "samtidig" betyr i rask rekkefølge eller øyeblikkelig etter hverandre.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører spesielt også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) eller N-oksider av den, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, spesielt en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) som sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, som dette eller i formen av en farmasøytisk formulering med minst en farmasøytisk akseptabel bærer for den terapeutiske og også profylaktiske håndteringen av en eller flere av sykdommene som er nevnt her over, spesielt en

sykdom som responderer på en hemming av en proteinkinase, spesielt en neoplastisk sykdom, mer spesielt leukemi som responderer på en hemming av Abl tyrosinkinasen.

- 5 Den foretrukne dosemengde, sammensetningen og tillagingen av farmasøytiske formuleringer (medisiner) som skal anvendes i hvert tilfelle er beskrevet over.

En forbindelse med formelen (I) (eller eksempler på formler av den) kan også anvendes med fordel i kombinasjon med andre antiproliferative midler. Slike antiproliferative  
 10 midler inkluderer men er ikke begrenset til aromatoasehemmere, antiøstrogener, topoisomerase I hemmere, mikrotubuli aktive midler, alkylende midler, histondeacetylasehemmere, farnesyltransferase hemmere, COX-2 hemmere, MMP hemmere, mTOR hemmere, antineoplastiske antimetabolitter, platinaforbindelser, forbindelser som senker proteinkinase aktiviteten og videre antiangiogene forbindelser,  
 15 gonadorelin agonister, anti-androgener, bengamider, bifosfonater, antiproliferative antistoffer og temozolimid (TEMODAL®).

Uttrykket "aromatasehemmere" som anvendt her vedrører forbindelser som hemmer østrogenproduksjonen, dvs omdannelsen av substratene androstenedion og testosteron  
 20 til estron og estradiol. Uttrykket inkluderer men er ikke begrenset til steroider, spesielt eksemestan og formestan og spesielt ikke-steroider, spesielt aminogluteimid, vorozol, fadrozol, anastrozol og veldig spesielt, letrozol. Eksemestan kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres som, for eksempel under varemerket AROMASIN™. Formestan kan administreres for eksempel i formen som den  
 25 markedsføres, for eksempel under varenavnet LENTARON™. Fadrozol kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres som, for eksempel under varemerket AFEMA™. Anastrozol kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket ARIMIDEX™. Letrozol kan for eksempel administreres i formen som den markedsføres under for eksempel under  
 30 varemerket FEMARA™ eller FEMAR™. Aminoglutetimid kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel under varemerket ORIMETEN™.

En kombinasjon av oppfinnelsen som omfatter et antineoplastisk middel som er  
 35 aromatasehemmer er spesielt nyttig for behandlingen av hormonreseptor positive bryst tumorer.

Uttrykket ”antiøstrogener” som anvendt her vedrører forbindelser som antagoniserer effekten av østrogener på østrogenreseptor nivå. Uttrykket inkluderer men er ikke begrenset til tamoksifen, fulvestrant, raloksifen og raloksifenhydroklorid. Tamoksifen kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varenavnet NOLVADEX™. Raloksifenhydroklorid kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel under varemerket EVISTA™. Fulvestrant kan formuleres om utgreid i US 4,659,516 eller den administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel under varenavnet FASLODEX™.

Uttrykket ”topoisomerase I hemmere” som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til topotecan, irinotecan, 9-nitrokamptecin og det makromolekylære kamptecin konjugatet PNU-166148 (forbindelse A1 i WO99/17804). Irinotecan kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel under varemerket CAMPTOSAR™. Topotecan kan administreres for eksempel i formen som det er markedsført som, for eksempel under varemerket HYCAMTIN™.

Uttrykket ”topoisomerase II hemmere” som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til antracyklinene doksorubicin (inkludert liposomal formulering, f.eks CAELYX™), epirubicin, idarubicin og nemorubicin, antrakinsonene mitoksantron og losoksantron og podofillotoksinene etoposid og teniposid. Etoposid kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under for eksempel under varenavnet ETOPOPHOS™. Teniposid kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under for eksempel under varemerket VM 26-BRISTOL™. Doksorubicin kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under, for eksempel under varenavnet ADRIBLASTIN™. Epirubicin kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under for eksempel under varenavnet FARMORUBICIN™. Idarubicin kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under, for eksempel under varenavnet ZAVEDOS™. Mitoksantron kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under for eksempel under varenavnet NOVANTRON™.

Uttrykket ”mikrotubuli aktive midler” vedrører mikrotubuli stabiliserende og mikrotubuli destabiliserende middel som inkluderer men som ikke er begrenset til takanerene, paclitaxel og docetaxel, vinca alkaloidene, for eksempel vinblastin,

spesielt vinblastinsulfat, vincristin spesielt vincristinsulfat og vinorelbin, discodermolid og epotiloner, slik som epotilon B og D. Docetaxel kan administreres for eksempel i formen den er markedsført under, for eksempel under varemerket VINBLASTIN R.P.<sup>TM</sup>. Vinkrinstsulfat kan administreres i formen som den er markedsført under for  
 5 eksempel under varemerket FARMISTIN<sup>TM</sup>.

Uttrykket "alkylerende midler" som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset cyklofosfamid, ifosfamid og melfalan. Cyklofosfamid kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under for eksempel under varemerket CYCLOSTIN<sup>TM</sup>.  
 10 Ifosfamid kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under, for eksempel under varemerket HOLOXAN<sup>TM</sup>.

Uttrykket "histon deacetylase hemmere" vedrører forbindelser som hemmer histon deacetylasen og som innehar antiproliferativ aktivitet.

15

Uttrykket "farnesyl transferase hemmere" vedrører forbindelser som hemmer farnesyl transferasen og som innehar antiproliferativ aktivitet.

Uttrykket "COX-2 hemmere" vedrører forbindelser som hemmer cyklooksygenase type  
 20 2 enzymet (COX-2) og som innehar antiproliferativ aktivitet slik som celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) og lumiracoxib (COX189).

Uttrykket "MMP hemmere" vedrører forbindelser som hemmer matriks metalloproteinasen (MMP) og som innehar antiproliferativ aktivitet.

25

Uttrykket "mTOR hemmere" vedrører forbindelser som hemmer pattedyrmålet til rapamycin (mTOR) og som innehar antiproliferativ aktivitet slik so sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican<sup>TM</sup>), CCI-779 og ATB578.

30 Uttrykket "antineoplastiske antimetabolitter" inkluderer men er ikke begrenset til 5-fluoruracil, tegafur, cepecitabin, cladribin, cytarabin, fludarabinfosfat, fluoruridin, gemcitabin, 6-merkaptopurin, hydroksyurea, metotreksat, edatreksat og salter av slike forbindelse og videre ZD 1694 (RALTITREXED<sup>TM</sup>), LY231514 (ALIMTA<sup>TM</sup>), LY264618 (LOMOTREXOL<sup>TM</sup>) og OGT719.

35

Uttrykket ”platinforbindelser” som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til karboplatin, cisplatin og oksaliplatin, Karboplatin kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres for eksempel under varemerket CARBOPLAT™.

Oksaliplatin kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for  
5 eksempel varemerket ELOXATIN™.

Uttrykket ”forbindelsen som senker proteinkinase aktiviteten og videre antiangiogene forbindelser” som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til forbindelser som senker aktiviteten av for eksempel den vaskulære endoteliale vekstfaktoren (VEGF),  
10 den epidermale vekstfaktoren (EGF), s-Src, proteinkinase C, blodplateutledet vekstfaktor (PDGF), Bcr-Abl, c-Kit, Flt-3, insulinliknende vekstfaktor I reseptoren (IGF-IR) og de cyklinavhengige kinasene (CDKene) og anti-angiogene forbindelser som har en annen virkningsmekanisme enn å senke proteinkinase aktiviteten.

15 Forbindelser som nedsetter aktiviteten av VEGF er spesielt forbindelser som hemmer VEGF reseptoren, spesielt tyrosinkinase aktiviteten til VEGF reseptoren og forbindelser som binder seg til VEGF og spesielt de forbindelser, proteiner og monoklonale antistoffer som generisk og spesifikt er utgreid i WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899  
20 og EP 0 769 947; de som er beskrevet av M. Prewett et al i Cancer Research 59 (1999) 5209-5218 av F. Yuan et al i Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol 93 sider 14765-14770, Desember 1996 av Z. Zhu et al i Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 og av J. Mordenti et al i Toxicologic Pathology, vol 27, nr 1, sider 14 – 21, 1999; i WO 0047502 og WO 94/10202; Angiostatin™, beskrevet av M.S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315 – 328; og  
25 Endostatin™, beskrevet av M.S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277 – 285; forbindelser som senker aktiviteten til EGF er spesielt forbindelser som hemmer EGF reseptoren, spesielt tyrosinkinaseaktiviteten til EGF reseptoren og forbindelser som binder seg til EGF og spesielt de forbindelser som generisk og spesifikt er utgreid i WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 05207222, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP  
30 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 og spesielt WO 96/33980; forbindelser som senker aktiviteten av s-Src inkluderer men er ikke begrenset til forbindelser som hemmer c-Src protein tyrosinkinase aktiviteten som definert under og til SH2 interaksjonshemmere slik som de som er utgreid i WP 97/07131 og WO  
35 97/08193;

forbindelser som hemmer c-Src protein tyrosinkinase aktiviteten inkluderer men er ikke begrenset til forbindelser som tilhører de strukturelle klassene av pyrrolopyrimidiner, spesielt pyrrolo[2,3-d]pyrimidiner, puriner, pyrazopyrimidiner, spesielt pyrazo[3,4-d]pyrimidiner, pyrazopyrimidiner, spesielt pyrazo[3,4-d]pyrimidiner og  
 5 pyridopyrimidiner, spesielt pyrido[2,3-d]pyrimidiner. Helst så vedrører uttrykkene de forbindelser som er utgreid i WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 og WO 97/49706;

forbindelser som senker aktiviteten av proteinkinase C er spesielt de staurosporinderivatene som er utgreid i EP 0 296 110 (farmasøytisk tillaging beskrevet i  
 10 WO 00/48571) hvis forbindelser er proteinkinase C hemmere;  
 videre spesifikke forbindelser som senker proteinkinase aktivitet og som også kan anvendes i kombinasjon med forbindelser i den foreliggende oppfinnelsen er Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 og SU5416;  
 15 anti-angiogene forbindelser som har en annen virkningsmekanisme enn å senke proteinkinase aktiviteten inkluderer men er ikke begrenset til f.eks thalidomid (THALMOID), celecoksib (Celebrex) og ZS6126.

Uttrykket "gonadorelinagonist" som anvendt her inkluderer, men er ikke begrenset til  
 20 abareliks, goserelin og goserelinacetat. Goserelin er utgreid i US 4,100,274 og kan administreres for eksempel i formen som den er markedsført under, for eksempel varemerket ZOLADEX™. Abareliks kan formuleres for eksempel som utgreid i US 5,843,901.

25 Uttrykket "anti-androgener" som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til bicalutamid (CASODEX™), som kan formuleres for eksempel som beskrevet i US 4,636,505.

Uttrykket "bengamider" vedrører bengamider og derivater av dem som har  
 30 antiproliferative egenskaper.

Uttrykket "bifosfonater" som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til etridonsyre, klodronsyre, tiludronsyre, pamidronsyre, alendronsyre, ibandronsyre, risedronsyre og zoledronsyre. "Etridonsyre" kan administreres for eksempel i formen  
 35 som den markedsføres, for eksempel under varemerket DIDRONEL™, "Klodronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel

varemerket BONEFOS™, "Tiludronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel varemerket SKELID™. "Pamidronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel varemerket AREDIA™. "Alendronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel varemerket FOSAMAX™. "Ibandronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel varemerket BONDRANAT™. "Risedronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel varemerket ACTONEL™. "Zoledronsyre" kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under for eksempel under varemerket ZOMETA™.

Uttrykket "antiproliferative antistoffer" som anvendt her inkluderer men er ikke begrenset til trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™) rituksimab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) og 2C4 antistoff.

For behandlingen av akutt myeloid leukemi (AML), så kan forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av den) anvendes i kombinasjon med standard leukemi terapier, spesielt i kombinasjon med terapier anvendt for behandlingen av AML. Spesielt så kan forbindelser med formel (I) (eller eksempler på formler av den) administreres i kombinasjon med for eksempel farnesyltransferase hemmere og/eller andre medikamenter som er nyttige for behandlingen av AML, slik som Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposid, Mitoxantron, Idarubicin, Carboplatinum og PKC412.

Strukturen av de aktive midlene som er indentifisert ved kodenummere; generiske eller varenavn kan tas fra den aktuelle utgivelsen av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, f.eks Patents International (f.eks IMS World Publications).

De ovenfor nevnte forbindelsene som kan anvendes i kombinasjon med en forbindelse med formelen (I) (eller eksempler på formler av den), kan lages og administreres som beskrevet i fagfeltet slik som i dokumentene som er sitert over.

### Generelle prosessbetingelser

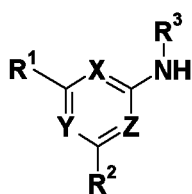
- Alle prosesstrinnene beskrevet her kan utføres under kjente reaksjonsbetingelser, helst under de som spesifikt er nevnt, i fraværet av eller vanligvis i tilstedeværelsen av
- 5 løsemidler eller fortynnere, helst slike som er uvirksomme for reagensene som er anvendt og i stand til å løse disse, i fraværet eller tilstedeværelsen av katalytter, kondenseringsmidler eller nøytraliseringsmidler, for eksempel ioneutbyttere, vanligvis kationutbyttere, for eksempel i  $H^+$  formen, avhengig av typen reaksjon og/eller reaktanter ved redusert, normal eller forhøyet temperatur, for eksempel i området fra -
- 10  $100^{\circ}C$  til ca  $190^{\circ}C$ , helst fra  $-80^{\circ}C$  til ca  $150^{\circ}C$ , for eksempel ved  $-80$  til  $-60^{\circ}C$ , ved romtemperatur, ved  $-20$  til  $40^{\circ}C$  eller ved kokepunktet til løsemidlet som blir anvendt, under atmosfæretrykk eller i et lukket rør, hvor passende undertrykk, og/eller i en uvirksom atmosfære, for eksempel under argon eller nitrogen.
- 15 Det må understrekes at reaksjonsanaloger til omdannelsene som er nevnt i dette kapittel også kan finne sted ved nivåer for passende intermediater.

### Detaljert beskrivelse av prosessen

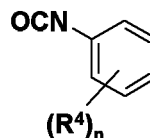
- 20 Heteroarylaryl ureaene i den foreliggende oppfinnelsen kan lages i henhold til fremgangsmåtene som er kjent i fagfeltet.

I henhold til generelle eksempler på prosess, så kan forbindelser som har strukturen med generell formel (I) lages ved å la et heteroarylamin med generell formel (VIII) reagere

25 med et arylisocyanat med generell formel (IX):



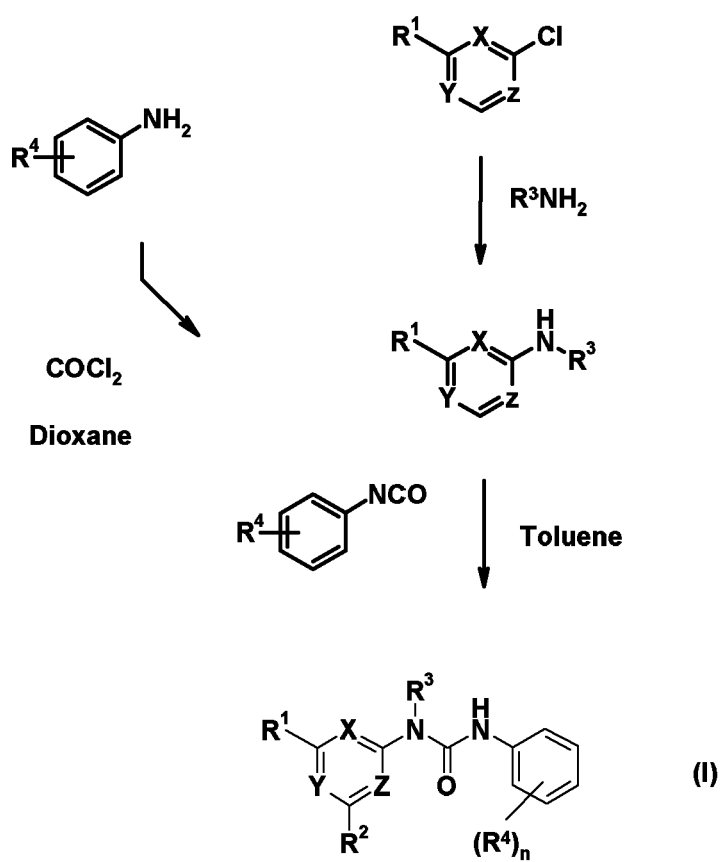
(VIII)



(IX)

- 30 Reaksjonen kan for eksempel utføres i et aprotisk løsemiddel, slik som toluen for eksempel. Et eksempel på prosedyre er vist under:

79

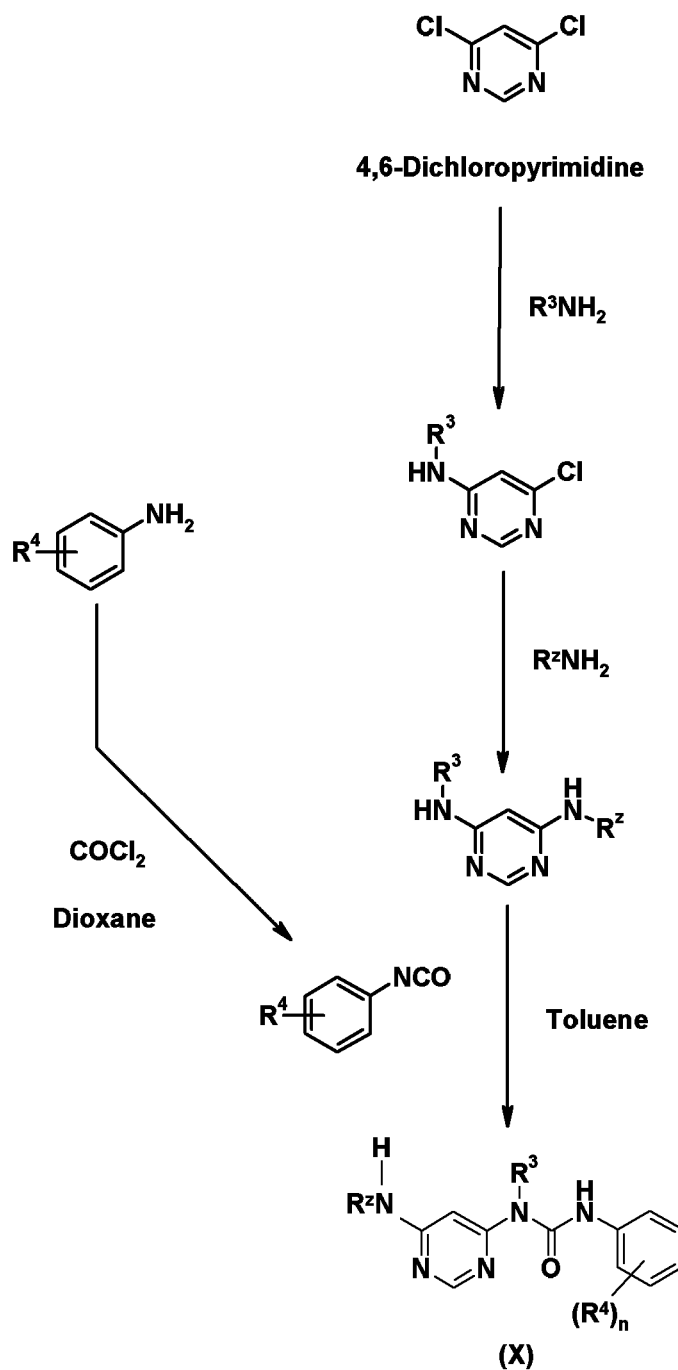


5

10

15

En foretrukken utførelsesform er som følger:



5

#### Tilleggsprosesstrinn

I tilleggsprosesstrinnene utført som ønsket, så kan funksjonelle grupper i startforbindelsene som ikke skal ta del i reaksjonen være tilstede i ubeskyttet form eller

de kan være beskyttet for eksempel av de beskyttende gruppene som er nevnt her over under ”beskyttende grupper”. De beskyttende gruppene blir så fullstendig eller delvis fjernet i henhold til en av fremgangsmåtene som er beskrevet her.

- 5 Salter av en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) med en salt-dannende gruppe kan lages på en måte som er kjent i seg selv. Sure tilleggssalter av formel (I) (eller eksempler på formler av den) kan dermed skaffes tilveie ved å behandle med en syre eller med et passende anionisk utbytelsesreagens.
- 10 Salter kan vanligvis omdannes til frie forbindelser, for eksempel ved å behandle med passende basiske midler, for eksempel med alkaliske metallkarbonater, alkaliske metallhydrokgenkarbonater eller alkaliske metallhydroksider, vanligvis kaliumkarbonat eller natriumhydroksid.
- 15 Stereoisomere blandinger, for eksempel blandinger av diastereomerer, kan separeres til deres korresponderende isomerer på en måte som er kjent i seg selv ved hjelp av passende separeringsfremgangsmåter. Diastereomere blandinger kan for eksempel separeres til deres individuelle diastereomerer ved hjelp av fraksjonert krystallisering, kromatografi, løsemiddeldistribusjon og lignende prosedyrer. Denne separering kan
- 20 finne sted enten på nivået for en startforbindelse eller i en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) i seg selv. Enantiomerer kan separeres gjennom dannelsen av diastereomere salter, for eksempel ved saltdannelse med en enantiomer ren chiralsyre, eller ved hjelp av kromatografi for eksempel ved HPLC, ved å anvende kromatografiske substrater.
- 25 En forbindelse i oppfinnelsen hvor hydrogen er tilstede, kan omdannes til dens respektive forbindelse hvor  $R^3$  eller  $R^Z$  er lavere alkyl ved reaksjon for eksempel med en diazo lavere alkylforbindelse, spesielt diazometan, i et uvirksomt løsemiddel, helst i nærværet av en edelmetall katalysator, spesielt i fordelt form, for eksempel kobber eller
- 30 et edelmetallsalt, for eksempel kobber(I) klorid eller kobber(II) sulfat. Også reaksjon med lavere alkylhalogenider er mulig eller med annen forlatende gruppe som bærer lavere alkaner, for eksempel lavere alkylalkoholer som er esterifisert med en sterk organisk sulfonsyre, slik som en lavere alkansulfonsyre (valgfritt substituert med halogen, slik som fluor), en aromatisk sulfonsyre, for eksempel usubstituert eller
- 35 substituert benzensulfonsyre, substituentene er helst valgt fra lavere alkyl, slik som metyl, halogen, slik som brom og/eller nitro, for esterifisert med metansulfonsyre eller

p-toluensulfonsyre. Alkyleringen finner sted under vanlige betingelser for alkylering av amider, spesielt i vandig løsning og/eller i nærvær av polare løsemidler, vanligvis alkoholer, for eksempel metanol, etanol, isopropanol eller etylenglykol, eller dipolare aprotiske løsemidler, for eksempel tetrahydrofuran, dioksan eller dimetylformamid, hvor det er anvendelig i nærværet av sure eller basiske katalysatorer, vanligvis ved temperaturer fra ca 0°C til koketemperaturer til den korresponderende reaksjonsblandingen, helst mellom 20°C og tilbakestrømmingstemperatur, hvis det er nødvendig under øket trykk, for eksempel i et forseglet rør og/eller under uvirksom gass, vanligvis nitrogen eller argon.

10

Salter kan være tilstede i alle startforbindelser og forbigående forbindelser, hvis disse inneholder saltdannende grupper. Salter kan også være tilstede i løpet av reaksjonen av slike forbindelser, forutsatt at reaksjonen ikke dermed forstyrres.

15 Ved alle reaksjonstrinnene så kan isomere blandinger som finner sted separeres til deres individuelle isomerer, for eksempel diastereomerer eller enantiomerer, eller til enhver blanding av isomerer, for eksempel "racemates" eller diastereomere blandinger.

Oppfinnelsen vedrører også de former i prosessen hvor man starter fra en forbindelse som kan skaffes tilveie ved ethvert trinn som en flyktig forbindelse og som utfører de manglende trinnene eller bryter av prosessen ved ethvert trinn eller danner et startmateriale under reaksjonsbetingelsene, eller anvender nevnte startmateriale i formen av et reaktivt derivat eller salt eller produserer en forbindelse som kan skaffes tilveie ved hjelp av prosessen i henhold til oppfinnelsen og som prosesserer den nevnte forbindelse in situ. I den foretrukne utførelsesformen så starter man fra disse startmaterialene som fører til forbindelsene som er beskrevet her over som foretrukket, spesielt som bestemt foretrukket, primært foretrukket og/eller foretrukket over alt.

I den foretrukne utførelsesformen så blir en forbindelse med formel (I) (eller eksempler på formler av den) laget i henhold til eller i analogi til prosessene og prosesstrinnene som er definert i eksemplene.

Forbindelsene med formel (I) (eller eksempler på formler av den), inkludert deres salter, er også mulige å skaffe i formen av hydrater, eller så kan deres krystaller inkludere for eksempel løsemidler som blir anvendt for krystallisering (tilstede som oppløste stoffer).

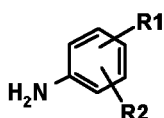
35

### Eksempler

De følgende eksemplene tjener til å illustrere oppfinnelsen uten å begrense omfanget av  
 5 den.

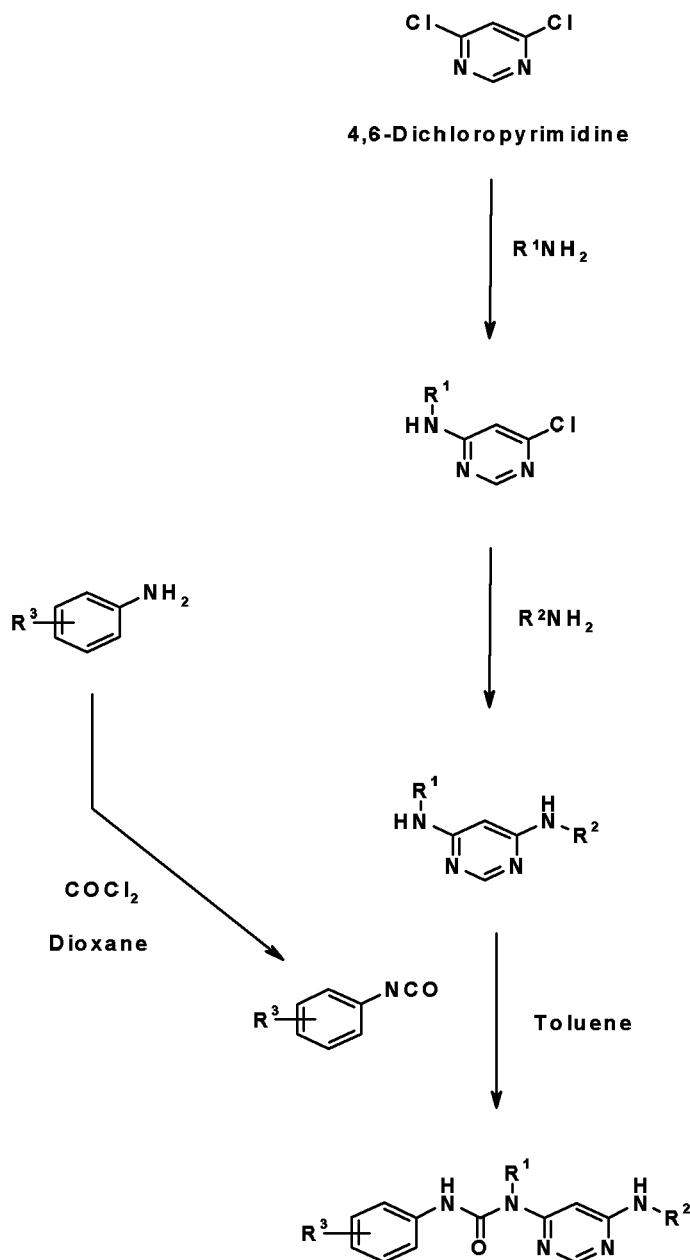
Temperaturer er målt i grader Celsius. Med mindre annet er indikert så finner  
 reaksjonene sted ved romtemperatur under N<sub>2</sub> atmosfære.

- 10 R<sub>f</sub> verdiene som indikerer forholdet mellom distansen som er flyttet av hver substans og  
 distansen som er flyttet ved elueringsfronten bestemmes på silikagel tynnsjiktsplater  
 (Merck, Darmstadt, Tyskland) ved hjelp av tynnsjikts kromatografi ved å anvende de  
 respektive benevnede løsemiddelsystemene.



De fleste respektive anilinene er beskrevet i WO 03/099771  
 eller kan lages analogt til eksemplene på derivater som finnes  
 der. Alle andre er beskrevet andre steder.

### Generelt synteseskjema



5

### HPLC Betingelser

**Gradient A:** Utført på et Waters system utstyrt med en CTC Analytics HTS PAL automatisk prøvetaker, 515 pumper og en 996 DAD detektor som opererer ved 210 nm.

10 Kolonne: CC70/3 Nucleosil 100-3 C<sub>18</sub> (3 μ, 70 x 3 mm, Macherey-Nagel, order # 721791.30), temperatur: 45°C, strømning: 1.2 ml min<sup>-1</sup>. Elueringsmidler: A: Vann +

0.2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%, (Merck 100552) + 2%  $\text{Me}_4\text{NOH}$ , (10%, Merck 108123), **B**: Acetonitril + 20% vann + 0.1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%) + 1%  $\text{Me}_4\text{NOH}$  (10%). Gradient: 0% B til 95% B innen 6.6 min., deretter 95% B 4.4 min.

- 5 **Gradient B**: Lineær gradient 20-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) og  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) i løpet av 7 min + 2 min 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA); deteksjon ved 215 nm, strømningshastighet 1 ml/min ved 30°C. Kolonne: Nucleosil 100-3 C18 (125 x 4.0mm).

- Gradient C**: Kolonne: (50 x 4.6 mm) pakket med reversfase material C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3  $\mu\text{M}$  ODB). Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 2 ml/min. Gradient: 20% → 100% a) i b) i 14 min + 5 min 100% a). a): Acetonitril + 0.1% TFA; b): vann + 0.1% TFA.

- 15 **Gradient D**: Kolonne: (50 x 4.6 mm) pakket med reversfase material C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3  $\mu\text{M}$  ODB). Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 2 ml/min. Gradient: 15% → 100% a) i b) i 2.25 min + 1.25 min 100% a). a): Acetonitril + 0.1% TFA; b): vann + 0.1% TFA.

20

- Gradient E**: Kolonne: (50 x 4.6 mm) pakket med reversfase material C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3  $\mu\text{M}$  ODB). Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 2 ml/min. Gradient: 5% → 60% a) i b) i 9 min + 7 min 60% a). a): Acetonitril + 0.1% TFA; b): vann + 0.1% TFA.

25

- Gradient F**: Kolonne: (125 x 4 mm) pakket med Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 1.5 ml/min. Lineær gradient: 5%-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) og  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) i 5 min, deretter 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) i 1 min.

30

- Gradient G**: Kolonne: (125 x 4 mm) pakket med Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 1.5 ml/min. Lineær gradient: 10%-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) og  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) i 5 min, deretter 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) i 1 min.

35

**Gradient H:** Kolonne: (125 x 4 mm) pakket Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 1.5 ml/min. Lineær gradient: 30%-100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) og H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) i 5 min, deretter 100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) i 1 min.

5

**Gradient I:** Kolonne: (250 x 4 mm) pakket med Nucleosil 100-5 C18 AB. Deteksjon ved UV absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstider ( $t_R$ ) er gitt i minutter. Strømningshastighet: 2 ml/min. Lineær gradient: 2%-100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) og H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) i 10 min, deretter 100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) i 3 min.

10

**Gradient J:** Lineær gradient 20-100% CH<sub>3</sub>CN i 5 min + 1.5 min 100% CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA); deteksjon ved 215 nm, strømningshastighet 1 ml/min at 30°C. Kolonne: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0mm).

#### 15 **Forkortelser**

Ac = Acetyl

AcCN = Acetonitril

Anal. Elementær analyse (for indikerte atomer, forskjell mellom beregnet og målt verdi  $\leq 0.4 \%$ )

20 Saltløsning = mettet vandig løsning av natriumklorid

conc. konsentrert

d dag(er)

DCM = diklormetan

DIPE diisopropyleter

25 DIPEA = *N,N*-diisopropyletylamin

DMAP dimetylamino-pyridin

DMEU 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon

DMF dimetylformamid

DMSO = dimetylsulfoksid

30 EE = etylacetat

ESI-MS = elektrospay ioniserings masse spektroskopi

Ether dietyleter

EtOAc etylacetat

EtOH = etanol

35 Et<sub>3</sub>N trietylamin

Ex. eksempel

|                                                                                                                   |                                                                                  |                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                   | h                                                                                | time(r)                                                                    |
|                                                                                                                   | HATU=                                                                            | O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium<br>heksafluorofosfat |
|                                                                                                                   | HPLC =                                                                           | høyutførelses flytende kromatografi                                        |
| 5                                                                                                                 | Hx =                                                                             | heksaner                                                                   |
|                                                                                                                   | L                                                                                | liter(e)                                                                   |
|                                                                                                                   | Me                                                                               | metyl                                                                      |
|                                                                                                                   | MeOH =                                                                           | metanol                                                                    |
|                                                                                                                   | min                                                                              | minutt(er)                                                                 |
| 10                                                                                                                | m.p. =                                                                           | smeltepunkt                                                                |
|                                                                                                                   | MPLC                                                                             | medium trykk flytende kromatografi                                         |
| - <u>Kombi Flash system</u> : normal fase SiO <sub>2</sub>                                                        |                                                                                  |                                                                            |
| - <u>Gilson system</u> : reversert fase Nucleosil C18 (H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN + TFA), vanligvis blir |                                                                                  |                                                                            |
| 15                                                                                                                | produkt skaffet tilveie som fri base etter nøytralisering med NaHCO <sub>3</sub> |                                                                            |
|                                                                                                                   | MS                                                                               | massespekter                                                               |
|                                                                                                                   | NEt <sub>3</sub>                                                                 | trietylamin                                                                |
|                                                                                                                   | NMP =                                                                            | N-metyl-pyrrolidinon                                                       |
| 20                                                                                                                | NMR =                                                                            | nukleær magnetisk resonans spektroskopi                                    |
|                                                                                                                   | Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> =                                          | bis(benzonitril)palladium (II) klorid                                      |
|                                                                                                                   | R <sub>f</sub> =                                                                 | retensjonsfaktor (TLC)                                                     |
|                                                                                                                   | RT =                                                                             | romtemperatur                                                              |
|                                                                                                                   | sat.                                                                             | mettet                                                                     |
| 25                                                                                                                | TBME =                                                                           | tert.-butyl metyleter                                                      |
|                                                                                                                   | TFA =                                                                            | trifluoreddiksyre                                                          |
|                                                                                                                   | THF =                                                                            | tetrahydrofuran                                                            |
|                                                                                                                   | TLC =                                                                            | tynnsjikts kromatografi                                                    |
|                                                                                                                   | t <sub>R</sub> =                                                                 | retensjonstid (HPLC)                                                       |
| 30                                                                                                                | triphosgene                                                                      | bis(triklormetyl) karbonat                                                 |

### **Tillaginger**

Forbindelsene ifølge eksempel 76, 95, 171-195, 197-215, 216 (forbindelse 1-54) og  
 35 227-230 er angitt for referanseformål.

**Tillaging 1: 2,6-diklor-3-metoksyisocyanat**

Til en løsning av 2,6-diklor-3-metoksyanilin (0.25 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.) i dioksan (7.5 ml) blir det tilsatt en 20% fosgen løsning i toluen (0.69 ml, 1.30 mmol, 1.0 eq.) via en hypoderm sprøyte. Den lysebrune reaksjonsmiksen blir blandet under nitrogen ved romtemperatur over natten. Den klare løsningen som ble skaffet tilveie blir evaporert ved høyt vakuum ved å anvende roterende evaporator ved 45°C badtemperatur i en brun olje som blir fast ved å stå: 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.90 (s, 3H, OMe), 6.72 (d, 1H, Ar-H<sub>4</sub>), 7.27 (d, 1H, Ar-H<sub>5</sub>).

**2,6-diklor-3-metoksyanilin**

Til en løsning av 2,4-diklor-3-aminofenol hydroklorid (GLSynthesis, 7.70 g, 35.9 mmol, 1.0 eq.) i aceton blir det tilsatt pulver kalium hydroksid 85% (9.48 g, 143.6 mmol, 4.0 eq.) i små porsjoner. Dimetyl sulfat (5.13 ml, 53.9 mmol, 1.5 eq.) blir så tilsatt ved en slik at hastighet at den interne temperaturen ikke overstiger 30°C. Etter 1 time med røring ved romtemperatur så blir vann (50 ml) tilsatt og røringen fortsetter i enda en time. Løsemidlet blir evaporert og det gjenværende blir distribuert mellom etyl acetat (150 ml) og vann (100 ml). Det organiske laget blir isolert, tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og evaporert til å gi en gul olje. Kugelrohr destillasjon gir det ønskede produktet som en fargeløs olje: smp 150°C / 0.3 mbar, HPLC: t<sub>R</sub> = 5.61 min (renhet: 90%, gradient A), 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (s, 3H, OMe), 4.49 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.30 (d, 1H, Ar-H<sub>4</sub>), 7.11 (d, 1H, Ar-H<sub>5</sub>).

**Tillaging 2: 2,6-Diklor-3,5-dimetoksyanilin**

Til en løsning av *N*-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-acetamid (6.72 g, 25.4 mmol) i etanol (400 ml) blir det tilsatt 3M KOH (134 ml). Deretter blir reaksjonsblandingen tilbakestrømmet i 90 timer. Etter nedkjøling blir vann (270 ml) tilsatt dråpevis ved kraftig røring. Presipitatet som dannet filtreres av, vaskes (1x EtOH / vann 1:1, 50 ml, 1x vann, 100 ml), og vakuumbørkes ved 50°C over natten. Tittelforbindelsen ble skaffet tilveie som fargeløse krystaller: HPLC: t<sub>R</sub> = 5.43 min (renhet: >99%, gradient A), ESI-MS: 221.9/223.9/225.8 [MH]<sup>+</sup>, 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.89 (s, 6H, 2x OMe), 4.56 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 1H, Ar-H<sub>4</sub>).

*N*-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-acetamid

Sulfurylklorid (26.9 ml, 325 mmol, 1.93 eq.) blir tilsatt (i løpet av 7 min) til en kald (0°C) suspensjon av *N*-(3,5-dimetoksyfenyl)-acetamid (32.9 g, 169 mmol) i AcCN (500 ml), under en uvirksom atmosfære. Det resulternde gulaktige for lov til å røre 30 min og blir bremsset med dråpevis tilsetning av en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (250 ml). Det resulterende presipitatet samles ved vacuum filtrering, blir vasket med vann (300 ml) og ble tørket for å gi 20 g av det ønskede produktet (batch 1). Filtratet ble fortynnet med en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (300 ml) og ekstrahert med EE (2 x 300 ml). Den organiske fasen ble vasket med vann og saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Det gjenværende renses ved silikagel kolonnekromatografi (EE/Hx, 1:1 → 2:1) for å gi 8.8 g av produkt (batch 2). Batch 1 og 2 ble kombinert og ble rørt i heksan. Det faste stoffet ble samlet ved filtrering, ble vasket med heksan og tørket til å gi 25.8 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ESI-MS: 264.0/266.0 [MH]<sup>+</sup>.

**Tillaging 3:** *N*-(3-amino-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid

En suspensjon av *N*-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (9.91 g, 30.6 mmol) og 10% palladium på trekull (990 mg) i etanol (180 ml) blir hydrogenert ved atmosfæretrykk og romtemperatur. Etter 2 timer så er reaksjonen fullstendig, katalysatoren fjernes ved filtrering gjennom Celite, og filtratet evaporeres til tørrhet. RekrySTALLISERING av det råe produktet fra etylacetat / heksaner etterfulgt av vakuum tørking ved 45°C over natt ga tittelforbindelsen som dunaktige lysegrå nåler: HPLC: t<sub>R</sub> = 5.38 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 295.3 [MH]<sup>+</sup>.

*N*-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid

Til en løsning av 4-metyl-3-nitroanilin (5 g, 32.2 mmol, 1.0 eq.) og trietylamin (5.38 ml, 38.6 mmol, 1.2 eq.) i diklormetan (100 ml) blir det tilsatt en løsning med 3-trifluormetylbenzoylklorid 33.8 mmol, 1.05 eq.) i løpet av 30 min. Suspensjonen som blir dannet røres i 1 time ved romtemperatur. Deretter blir reaksjonsblandingen fortynnet med diklormetan (800 ml) og ekstrahert med vann (100 ml), 2M vandig Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml), 2M HCl (100 ml), vann (100 ml). Det organiske laget tørkes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ble evaporert til et volum på 100 ml og fortynnet med heksaner (100 ml). Presipitatet filtreres av, ble vasket med heksaner / diklormetan 1:1 og heksaner. Vakuumbørking

over natt ved romtemperaturer gir lysegule fine nåler: HPLC:  $t_R = 6.72$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 325.2 [MH]<sup>+</sup>

**Tillaging 4: 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzosyre**

5

Til en løsning av etyl 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzoat (7.23 g, 21.1 mmol, 1.0 eq.) i etanol (40 ml) blir det tilsatt 1M NaOH (30.6 ml, 30.6 mmol, 1.4 eq.). Etter røring i 2 timer ved romtemperatur så skaffes en klar blek gul løsning tilveie. Blandingen evaporeres til et volum på 30 ml. Deretter justeres løsningen til pH 7 ved  
10 tilsetning av 1M HCl og løsemidlet strippes av. Det gjenværende blir tatt opp tre ganger i toluen (70 ml) og evaporert. Det råe materialet løses i etanol / THF 1:9 (150 ml), filtreres, evaporeres, tritureres med etylacetat, og vakuumtørkes ved 60°C over natt for å gi et beige pulver: HPLC:  $t_R = 3.61$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 303.3 [MH]<sup>+</sup>

15

**Etyl 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzoat**

Til en løsning av N-metylpiperazin (5.8 g, 57.9 mmol, 1.0 eq.) i tetrahydrofuran (225 ml) som inneholdt anhydrert finmalt kaliumkarbonat (10.4 g, 75.2 mmol, 1.3 eq.) ble det tilsatt en løsning av etyl 4-bromometyl-3-trifluormetylbenzoat (18.0 g, 57.9 mmol,  
20 1.0 eq.) i tetrahydrofuran med kraftig mekanisk røring innen 20 min. Røring fortsetter ved romtemperatur i 20 timer. Den suspensjonen som ble skaffet tilveie blir filtrert, og filtratet evaporeres til å gi en brun olje. Det råe produktet renses ved medium trykk kromatografi (290 g silikagel, gradient: TBME to EtOH / TBME 1:4 innen 30 min, deretter 25%NH<sub>3</sub> / EtOH / TBME 1:19:80 i 60 min). Fraksjonene som inneholder tittel-  
25 forbindelsen slås sammen og ble evaporert til å gi en gul olje: HPLC:  $t_R = 4.75$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 331.4 [MH]<sup>+</sup>.

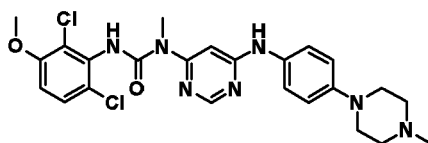
**Etyl 4-bromometyl-3-trifluormetyl-benzoat**

En blanding av etyl 4-metyl-3-trifluormetylbenzoat (25.19 g, 108.5 mmol, 1.0 eq.), N-bromosuksinimid (19,94 g, 112.02 mmol, 1.03 eq.) og benzoylperoksid (0.21 g, 0.83 mmol, 0.75 mol%) varmes til gjennomstrømning og illumineres med en 100 W daglys  
30 lampe i 7 timer. Etter nedkjøling til romtemperatur så blir det dannede suksinimidet filtrert av. Filtratet evaporeres til tørrhet og gir en gul olje. Flashkromatografi (TBME / heksaner) gir en fargeløs olje som blir fast ved henstand: HPLC:  $t_R = 7.17$  min (renhet: 97%, gradient A), TLC:  $R_f = 0.30$  (TBME/heksaner 1:9).  
35

### Etyl 4-metyl-3-trifluormetylbenzoat

En løsning av kommersielt tilgjengelig 4-metyl-3-trifluormetylbenzosyre (24.5 g, 120 mmol) og konsentrert svovelsyre (6.5 ml) i tørr etanol (245 ml) blir tilbakestrømmet i 23 timer. Etter å ha nådd romtemperatur så blir løsemidlet evaporert og det gjenværende  
 5 blir nøytralisert ved tilsetting av mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> løsning. Blandingen ekstraheres med etylacetat (3x 40 ml). De organiske ekstraktene blir kombinert, tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og evaporert til tørrhet for å gi en svakt gul olje: HPLC: t<sub>R</sub> = 7.15 min (renhet: > 96%, gradient A), ESI-MS: 233.3 [MH]<sup>+</sup>.

### 10 Eksempel 1: 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



15 Til en løsning av 2,6-diklor-3-metoksyfenylisocyanat (tillaging 1, 52.3 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) i toluen (2.5 ml) blir det tilsatt *N*-metyl-*N*'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (59.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.). Den suspensjonen som blir skaffet tilveie blir rørt under argon ved 110°C i 17 timer. Etter nedkjøling så blir det råe produktet filtrert av og renses ved flash kromatografi (100% DCM to 5% MeOH i DCM  
 20 innen 35 min). Fraksjoner som inneholder produktet blir slått sammen og evaporert til tørrhet. Det gjenværende blir tritureret med eter (2 ml) og behandlet med ultralyd inntil en homogen løsning blir skaffet tilveie. Presipitatet filtreres av og vakuumtørket ved 60°C over natt for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst pulver: m.p. 161.5-163°C, HPLC: t<sub>R</sub> = 5.07 min (renhet: >99%, gradient A), ESI-MS: 516.6/518.5/520.4 [MH]<sup>+</sup>.

25

### *N*-Metyl-*N*'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin

En løsning av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 eq.) og kommersielt tilgjengelig 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-anilin (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) i  
 30 en blanding av vann (4 ml) og iseddiksyre (16 ml) blir varmet til 100°C intern temperatur i 16 timer. Etter nedkjøling blir løsemidlet evaporert. Det gjenværende blir tatt opp i metanol (50 ml) og gjort alkalisk ved tilsetting av 25% NH<sub>3</sub> i vann. Til dette så blir silikagel (11 g) tilsatt og løsemidlet blir evaporert. Det silika adsorberte råe produktet renses ved mediumtrykk flytende kromatografi (A: TBME; B: MeOH-NH<sub>3</sub>

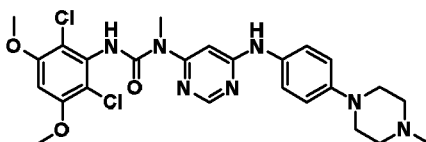
99:1; gradient: 5% B -> 25%B i 180 min). Fraksjonene som inneholder produktet slås sammen og evaporeres til tørrhet. Det gjenværende blir tritureret med eter. Produktet blir filtrert av, vasket med eter og vakuumtørket ved 50°C over natt for å gi tittelforbindelsen som svakt gult pulver:  $t_R = 3.04$  min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS:

5 299.3  $[MH]^+$ .

#### (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin

10 Dette materialet ble laget med en modifisert prosedyre publisert i litteraturen (*J. Appl. Chem.* **1955**, *5*, 358): Til en suspensjon av kommersielt tilgjengelig 4,6-diklorpyrimidin (20 g, 131.6 mmol, 1.0 eq.) i isopropanol (60 ml) blir det tilsatt 33% metylamin i etanol (40.1 ml, 328.9 mmol, 2.5 eq.) ved en slik hastighet at den interne temperaturen ikke stiger over 50°C. Etter at tilsetningen var ferdig så ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved romtemperatur. Deretter blir vann (50 ml) tilsatt og suspensjonen som ble dannet  
15 kjøles ned i et isbad til 5°C. Det presipiterte produktet filtreres av, vaskes med kald isopropanol/vann 2:1 (45 ml) og vann. Det samlede materialet blir vakuumtørket over natt ved 45°C til å gi tittelforbindelsen som fargeløst pulver:  $t_R = 3.57$  min (renhet: >99%, gradient A), ESI-MS: 144.3 / 146.2  $[MH]^+$ .

20 **Eksempel 2:** 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



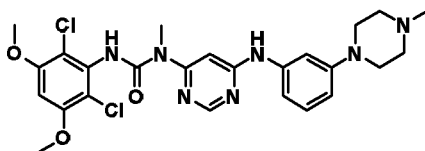
25 Til en løsning av 2,6-diklor-3,5-dimetoksyanilin (tillaging 2, 74 mg, 0.34 mmol, 1.25 eq.) i dioksan blir det tilsatt 20% fosgenløsning i toluen (191  $\mu$ l, 0.36 mmol, 1.35 eq.) under argon. Reaksjonsblandingen røres i enda 6 timer ved romtemperatur under argon. Deretter blir løsemidlet evaporert og det fargeløse krystallinske gjenværende ble tatt opp i tørr toluen (2.5 ml). Etter tilsetningen av *N*-metyl-*N*-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
30 fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (se eksempel 1, 80 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) så blir suspensjonen rørt ved 70°C i 36 timer under argon. Etter nedkjøling blir presipitatet filtrert av, vasket med toluen, metanol/eter 1:1, og eter til å gi et beige pulver. Det råe produktet renses ved flash kromatografi (1% MeOH i DCM til 16% MeOH i DCM innen 30 min). Fraksjonene som inneholder produktet blir slått sammen, evaporert og tritureret

med eter. Presipitatet filtreres av, vaskes (1x kald metanol/eter 1:1, 1x eter), og vakuum tørkes ved 45°C over natt for å gi tittelforbindelsen som fargeløst pulver: m.p. 221°C (dec.), ESI-MS: 546.1/548.0/550.0 [MH]<sup>+</sup>.

- 5 Ved å følge prosedyrene i eksemplene 1 og 2 men ved å anvende de passende start-materialene så kan eksempel 3 lages:

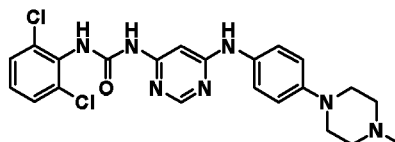
**Eksempel 3:** 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

10



Fargeløst pulver, m.p. 157-160°C, ESI-MS: 546.1/547.8/549.9 [MH]<sup>+</sup>.

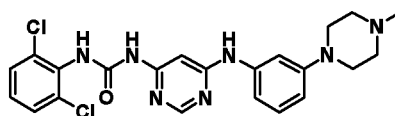
- 15 **Eksempel 4:** 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



- 20 Fargeløst pulver, HPLC: t<sub>R</sub> = 3.84 min (renhet: > 99%, gradient B), ESI-MS: 472/474/476 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 5:** 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

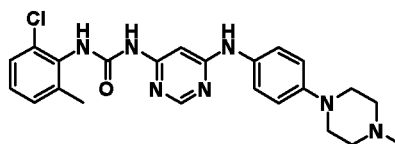
25



Beige pulver, m.p. 209-212° C, TLC: R<sub>f</sub> = 0.36 (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 350:50:1), ESI-MS: 472/474/476 [MH]<sup>+</sup>.

30

**Eksempel 6:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

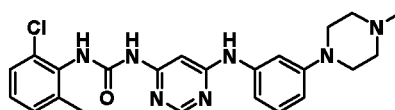


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.41$  (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 350:50:1), HPLC:  $t_R = 10.39$  min (renhet: 98%, Gradient C), ESI-MS: 452/454 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 7:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

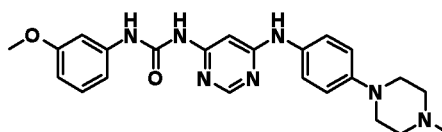
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.29$  (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 350:50:1), HPLC:  $t_R = 7.91$  min (renhet: 99%, Gradient C), ESI-MS: 452/454 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 8:** 1-(3-Metoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

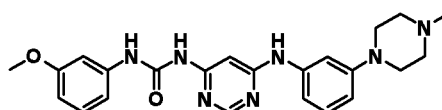


20

Beige pulver, HPLC:  $t_R = 4.52$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 434.4 [MH]<sup>+</sup>.

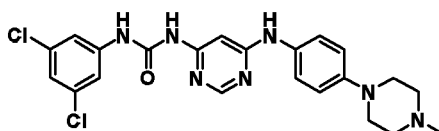
**Eksempel 9:** 1-(3-Metoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



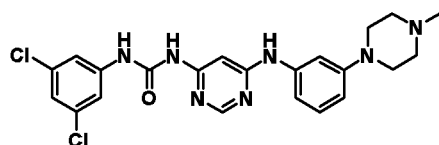
Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.20$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 4.67$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 434.4 [MH]<sup>+</sup>.

5 **Eksempel 10:** 1-(3,5-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



10 Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.62$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 472.3/474.2 [MH]<sup>+</sup>.

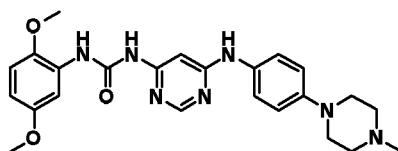
**Eksempel 11:** 1-(3,5-Diklor-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



15

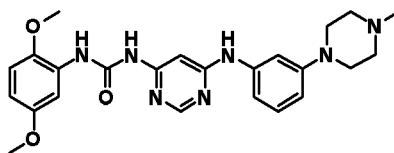
Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.71$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 472.4 / 474.2 [MH]<sup>+</sup>.

20 **Eksempel 12:** 1-(2,5-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



25 Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.44$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.76$  min (renhet: 90%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 13:** 1-(2,5-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

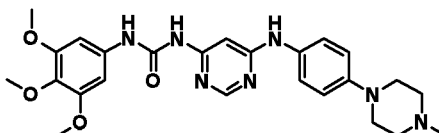


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.27$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.90$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 14:** 1-{6-[4-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3,4,5-trimetoksy-fenyl)-urea

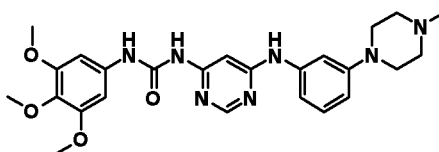
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.30$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.36$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 494.5 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 15:** 1-{6-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3,4,5-trimetoksy-fenyl)-urea

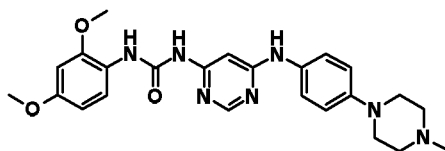


20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.72$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 494.5 [MH]<sup>+</sup>.

25

**Eksempel 16:** 1-(2,4-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

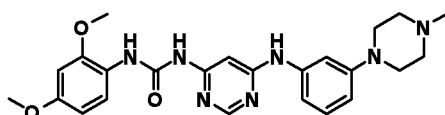


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.24$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.60$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 17:** 1-(2,4-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

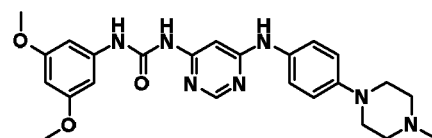
10



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.75$  min (renhet: > 95%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 18:** 1-(3,5-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

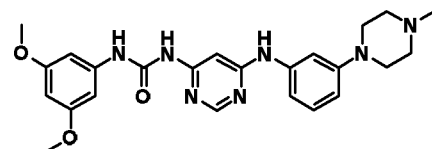


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.19$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.66$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

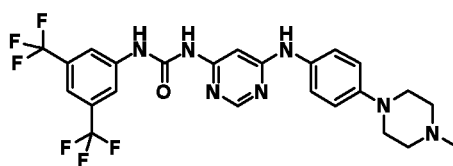
**Eksempel 19:** 1-(3,5-Dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R$  = 4.78 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 464.4  $[MH]^+$ .

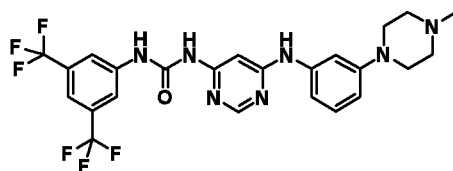
- 5 **Eksempel 20:** 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



- 10 Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R$  = 5.86 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 540.4  $[MH]^+$ .

**Eksempel 21:** 1-(3,5-Bis-trifluormetyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

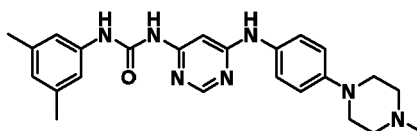
15



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R$  = 5.98 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 540.3  $[MH]^+$ .

20

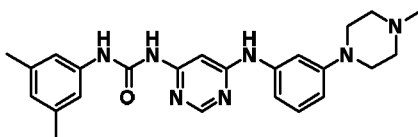
**Eksempel 22:** 1-(3,5-Dimetyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



25

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f$  = 0.69 (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R$  = 4.05 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 432.4  $[MH]^+$ .

**Eksempel 23:** 1-(3,5-Dimetyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

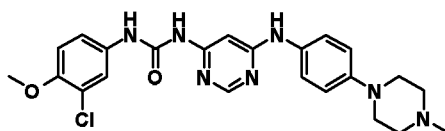


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.31$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 5.33$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 432.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 24:** 1-(3-Klor-4-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

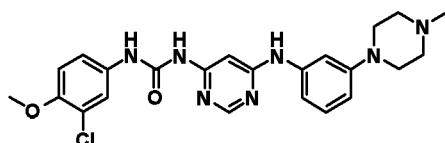
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.17$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.79$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 468.3/470.4 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 25:** 1-(3-Klor-4-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

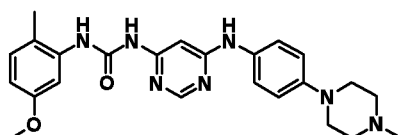


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.57$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 4.96$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 468.3/470.3 [MH]<sup>+</sup>.

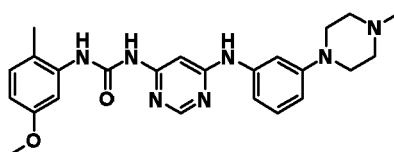
**Eksempel 26:** 1-(5-Metoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



Lysegrått pulver, HPLC:  $t_R = 4.87$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 448. 4  $[MH]^+$ .

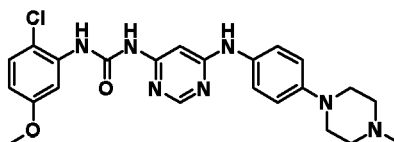
- 5 **Eksempel 27:** 1-(5-Metoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



- 10 Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.63$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.95$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 448.5  $[MH]^+$ .

**Eksempel 28:** 1-(2-Klor-5-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

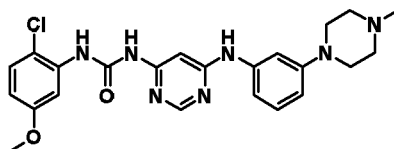
15



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.35$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 468.3/470.4  $[MH]^+$ .

20

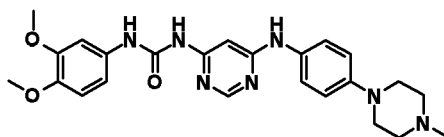
**Eksempel 29:** 1-(2-Klor-5-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



25

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.33$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 468.4/470.5  $[MH]^+$ .

**Eksempel 30:** 1-(3,4-Dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

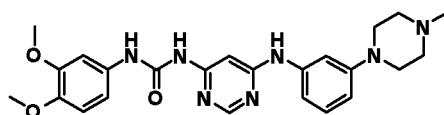


5

Blekgult pulver, TLC:  $R_f = 0.32$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.34$  min (renhet: 98%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 31:** 1-(3,4-Dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

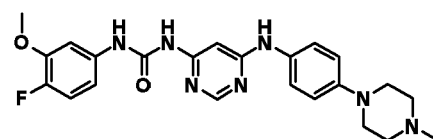
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.36$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.62$  min (renhet: 98%, gradient A), ESI-MS: 464.4 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 32:** 1-(4-Fluor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

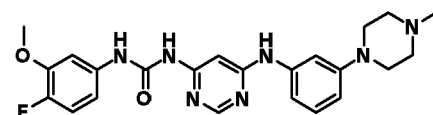


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.63$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:27:3), HPLC:  $t_R = 4.58$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 452.4 [MH]<sup>+</sup>.

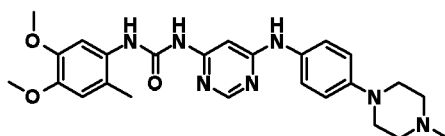
**Eksempel 33:** 1-(4-Fluor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



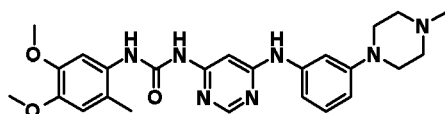
Blekgult pulver, TLC:  $R_f = 0.31$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.91$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 452.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 34:** 1-(4,5-Dimetoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



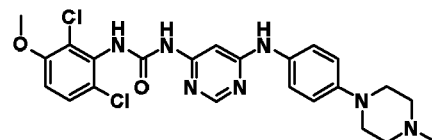
Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.27$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:27:3), HPLC:  $t_R = 4.62$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 478.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 35:** 1-(4,5-Dimetoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



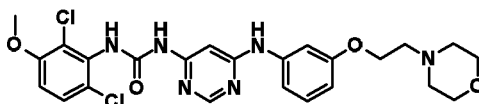
Blekgult pulver, TLC:  $R_f = 0.32$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 4.77$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 478.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 36:** 1-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.30$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 4.83$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 502.6/504.4/506.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 37:** 1-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

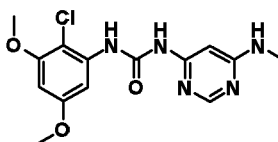


5

Blekulgt pulver, TLC:  $R_f = 0.63$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 4.84$  min (renhet: 89%, gradient A), ESI-MS: 533.6/535.5/537.5  $[MH]^+$ .

**Eksempel 38:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-metylamino-pyrimidin-4-yl)-urea

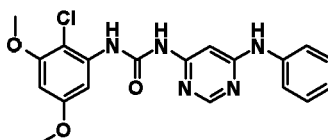
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.47$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 5.21$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 338.3/340.4  $[MH]^+$ .

15

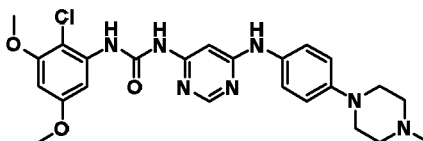
**Eksempel 39:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea



20 Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 6.60$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 400.4 / 402.4  $[MH]^+$ .

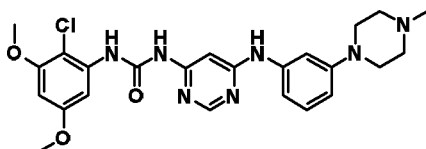
**Eksempel 40:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.52$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.27$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 498.4/500.2  $[MH]^+$ .

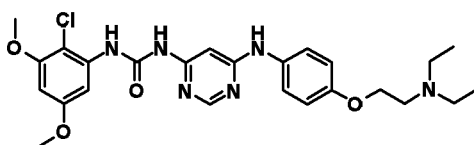
**Eksempel 41:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-2-metyl-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.47$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.29$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 498.4/500.3 [MH]<sup>+</sup>.

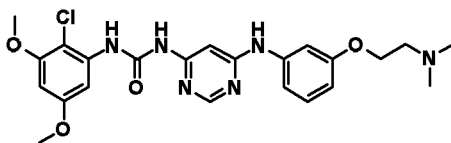
10 **Eksempel 42:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



15 Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.60$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.49$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 515.5/517.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 43:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-dimetyl-amino-etoksy)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

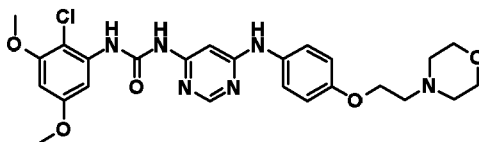
20



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.20$  (TBME/MeOH 30:70), HPLC:  $t_R = 5.38$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 487.4/489.4 [MH]<sup>+</sup>.

25

**Eksempel 44:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

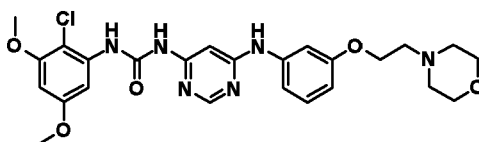


5

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.30$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 529.4/531.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 45:** 1-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

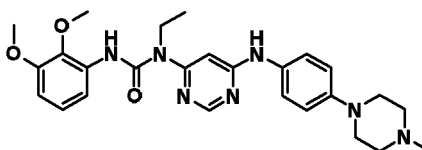
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.40$  (TBME/MeOH 75:25), HPLC:  $t_R = 5.29$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 529.4/531.4  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 46:** 3-(2,3-Dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

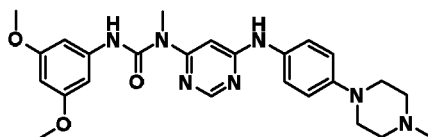


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.57$  (DCM/MeOH 85:15), HPLC:  $t_R = 5.29$  min (renhet: 98%, gradient A), ESI-MS: 492.2  $[MH]^+$ .

25

**Eksempel 47:** 3-(3,5-Dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

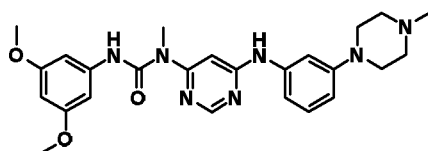


5

Blekgult pulver, TLC:  $R_f = 0.38$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.13$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 478.5 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 48:** 3-(3,5-Dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

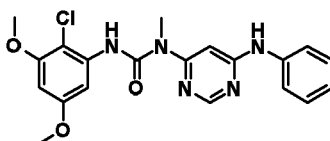
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.48$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.21$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 478.4 [MH]<sup>+</sup>.

15

**Eksempel 49:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea

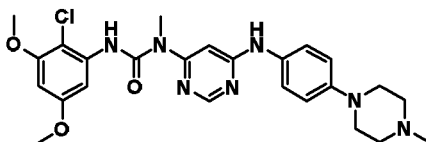


20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 7.38$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 414.5/416.4 [MH]<sup>+</sup>.

25

**Eksempel 50:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

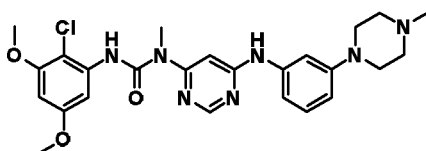


5

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 5.65$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 512.4/514.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 51:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

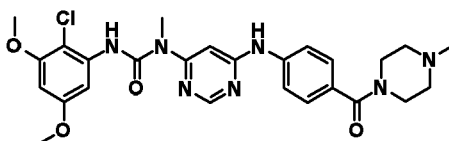
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.53$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.63$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 512.5/514.4  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 52:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

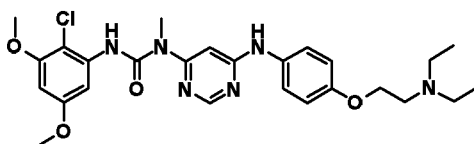


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.45$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.33$  min (renhet: 90%, gradient A), ESI-MS: 540.5/542.4  $[MH]^+$ .

25

**Eksempel 53:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea

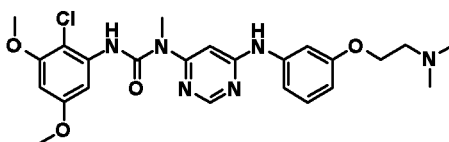


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.22$  (TBME/MeOH 75:25), HPLC:  $t_R = 5.74$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 529.4/531.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 54:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(2-dimetyl-amino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea

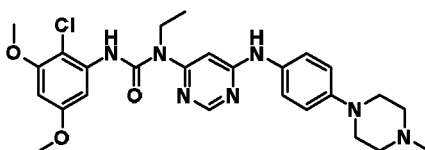
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.34$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.57$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 501.4/503.3  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 55:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

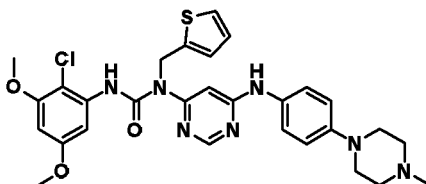


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.26$  (DCM/MeOH 90:10), HPLC:  $t_R = 5.69$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 526.5/528.4  $[MH]^+$ .

25

**Eksempel 56:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-tiofen-2-ylmetyl-urea

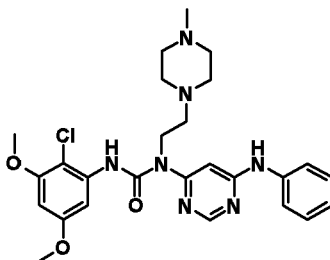


5

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.36$  (DCM/MeOH 90:10), HPLC:  $t_R = 6.10$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 594.5/596.4  $[MH]^+$ .

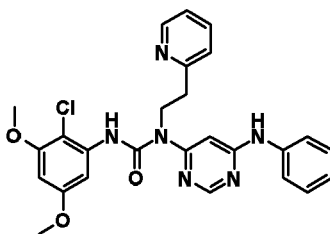
**Eksempel 57:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea

10



15 Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.15$  (TBME/MeOH 50:50), HPLC:  $t_R = 5.82$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 526.5/528.4  $[MH]^+$ .

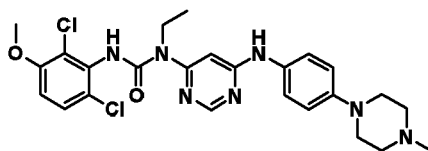
**Eksempel 58:** 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-1-(2-pyridin-2-yl-etyl)-urea



20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 7.30$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 505.4 / 507.4  $[MH]^+$ .

**Eksempel 59:** 3-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

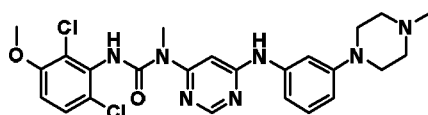


5

Gult skum, TLC:  $R_f = 0.26$  (TBME/MeOH 40:60), HPLC:  $t_R = 5.37$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 530.1/532.0/534.0  $[MH]^+$ .

**Eksempel 60:** 3-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

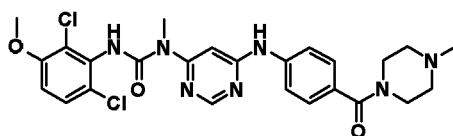
10



Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.15$  (TBME/MeOH 60:40), HPLC:  $t_R = 5.31$  min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS: 516.1/518.0/520.1  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 61:** 3-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

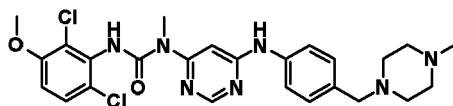


20

Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.67$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.11$  min (renhet: 91%, gradient A), ESI-MS: 544.4/546.3/548.4  $[MH]^+$ .

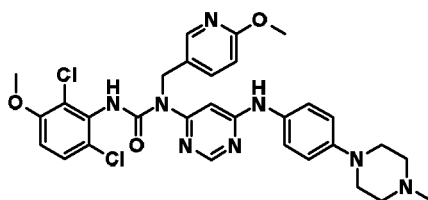
**Eksempel 62:** 3-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

25



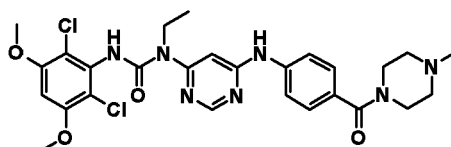
Beige pulver, HPLC:  $t_R = 5.14$  min (renhet: 93%, gradient A), ESI-MS: 529.2/531.0/533.1  $[MH]^+$ .

**Eksempel 63:** 3-(2,6-Diklor-3-metoksy-fenyl)-1-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



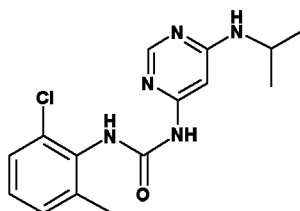
Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.56$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.69$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 623.0/625.5/627.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 64:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



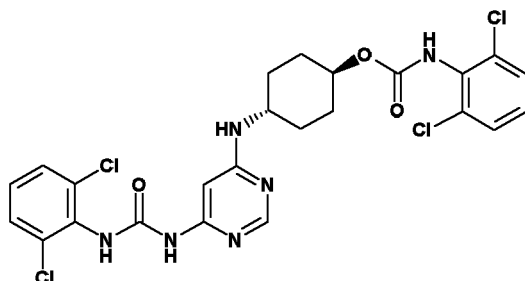
Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.44$  (DCM/MeOH 85:15), HPLC:  $t_R = 5.23$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 588.5/590.1/592.2  $[MH]^+$ .

**Eksempel 65:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-urea



Beige pulver, m.p. 233-233° C, TLC:  $R_f = 0.55$  (DCM/MeOH/25% $NH_3$  350:50:1), ESI-MS: 319/321  $[MH]^+$ .

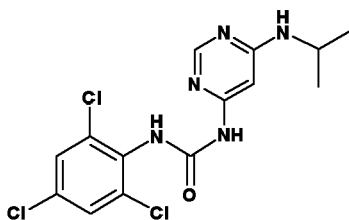
**Eksempel 66:** (2,6-diklor-fenyl)-karbaminsyre 4-{6-[3-(2,6-diklor-fenyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-cykloheksylester



5

Fargeløst pulver, m.p. 222-224° C, ESI-MS: 582/584/586 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 67:** 1-(6-Isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

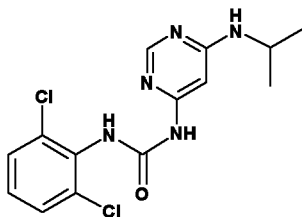


10

Fargeløst pulver, m.p. 218-220° C, HPLC: t<sub>R</sub> = 9.92 min (renhet: 100%, gradient C).

**Eksempel 68:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-urea

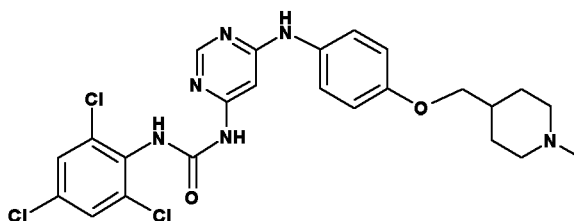
15



Fargeløst pulver, m.p. 203-204° C, ESI-MS: 340/342/586 [MH]<sup>+</sup>.

20

**Eksempel 69:** 1-{6-[4-(1-Metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

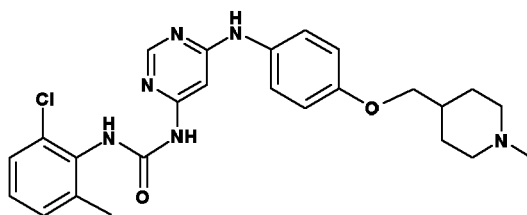


5

Svakt gult pulver, m.p. 189-191° C, ESI-MS: 535/537/539 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 70:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

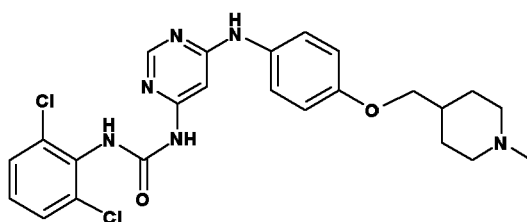
10



Svakt gult pulver, m.p. 178-180° C, ESI-MS: 481/483 [MH]<sup>+</sup>.

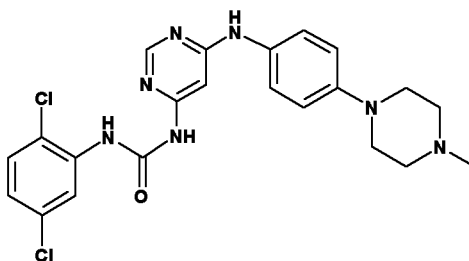
**Eksempel 71:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

15



20 Fargeløst pulver, m.p. 183-185° C, ESI-MS: 501/503 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 72:** 1-(2,5-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

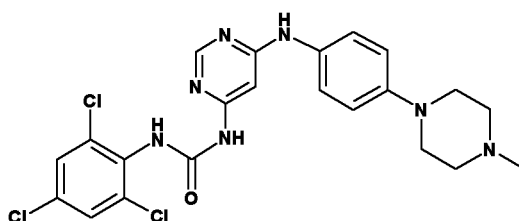


5

Fargeløst pulver, m.p. 223-225° C, ESI-MS: 472/474 [MH]<sup>+</sup>.

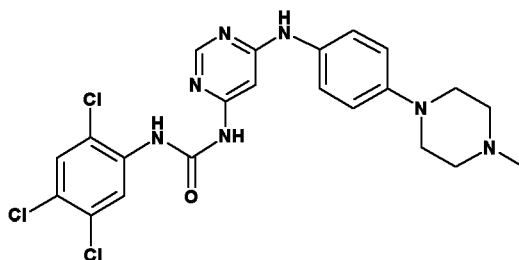
**Eksempel 73:** 1-{6-[4-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

10



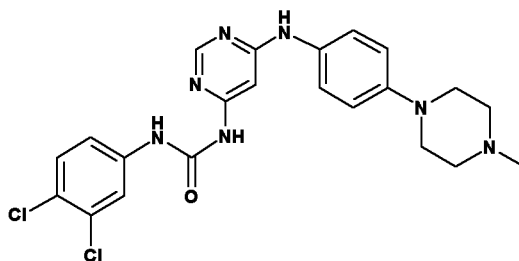
Fargeløst pulver, m.p. 209-211° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]<sup>+</sup>.

15 **Eksempel 74:** 1-{6-[4-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,5-triklor-fenyl)-urea



20 Fargeløst pulver, m.p. 252-254° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 75:** 1-(3,4-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

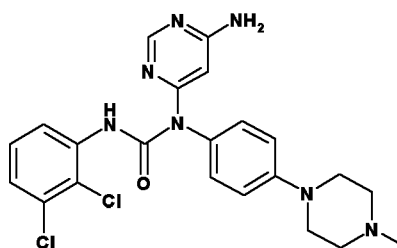


5

Fargeløst pulver, m.p. 260-262° C, ESI-MS: 472/474 [MH]<sup>+</sup>.

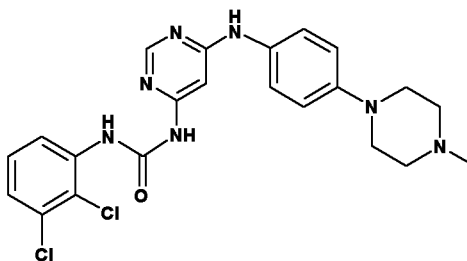
**Eksempel 76:** 1-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-(2,3-diklor-fenyl)-1-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-urea

10



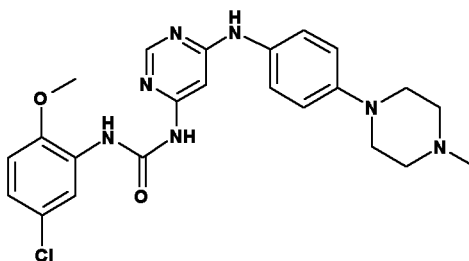
Fargeløst pulver, m.p. 280-282° C, ESI-MS: 472/474 [MH]<sup>+</sup>.

15 **Eksempel 77:** 1-(2,3-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



20 Fargeløst pulver, m.p. 279-281° C, ESI-MS: 472/474 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 78:** 1-(5-Klor-2-metoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

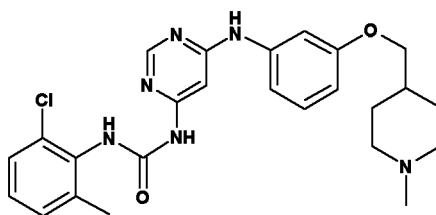


5

Fargeløs harpiks, TLC:  $R_f = 0.41$  (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 350:50:1), HPLC:  $t_R = 13.25$  min (renhet: 100%, gradient E), ESI-MS: 468/470 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 79:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

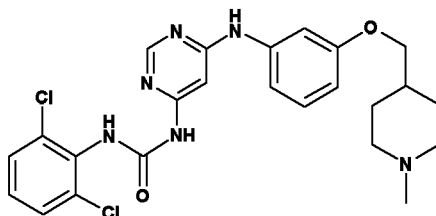
10



Fargeløst pulver, m.p. 200-204° C, ESI-MS: 481/483 [MH]<sup>+</sup>.

15

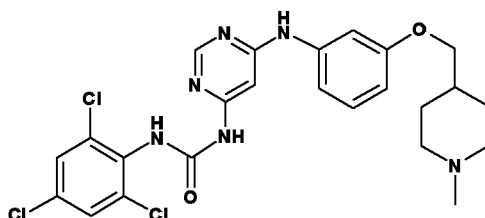
**Eksempel 80:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



20

Fargeløst pulver, m.p. 198-200° C, ESI-MS: 501/503 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 81:** 1-{6-[3-(1-Metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

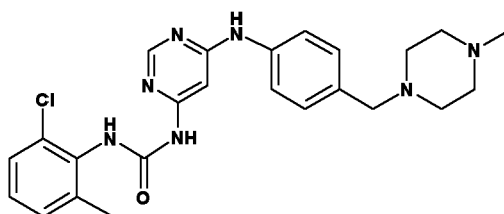


5

Fargeløst pulver, m.p. 222-225° C, ESI-MS: 535/537/539 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 82:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

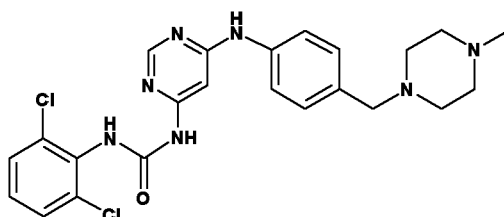
10



Fargeløst pulver, m.p. 199-201° C, ESI-MS: 466/468 [MH]<sup>+</sup>.

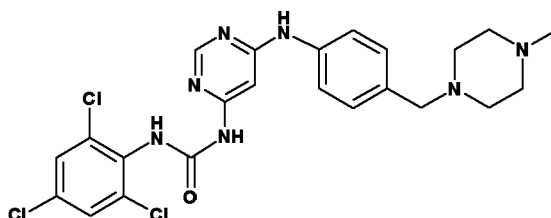
**Eksempel 83:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

15



20 Fargeløst pulver, m.p. 199-201° C, ESI-MS: 466/468 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 84:** 1-{6-[4-(4-Metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

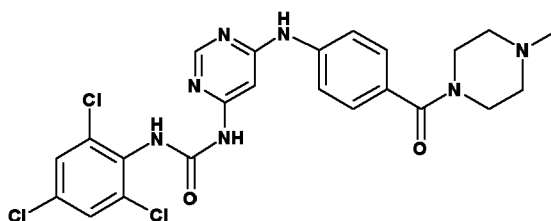


5

Gulaktig pulver, m.p. 194-196° C, ESI-MS: 520/522/524 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 85:** 1-{6-[4-(4-Metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

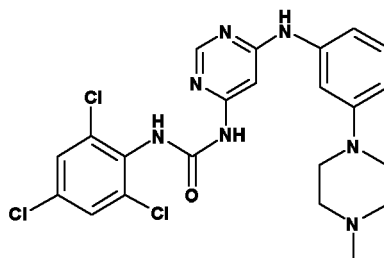
10



Amorft materiale, m.p. 165-175° C, TLC: R<sub>f</sub> = 0.61 (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 150:50:1), HPLC: t<sub>R</sub> = 8.63 min (renhet: 98.8%, gradient C), ESI-MS: 534/536/538 [MH]<sup>+</sup>.

15

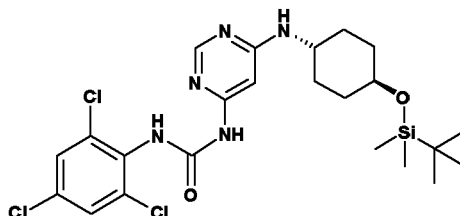
**Eksempel 86:** 1-{6-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea



20

Gulaktig amorft materiale, m.p. 138-142° C, TLC: R<sub>f</sub> = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH<sub>3</sub> 350:50:1), HPLC: t<sub>R</sub> = 8.92 min (renhet: 99%, gradient C), ESI-MS: 506/508/510 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 87:** 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

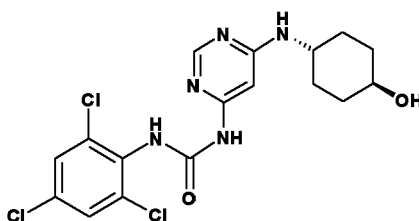


5

Fargeløst pulver, m.p. 198-199° C, ESI-MS: 570/572/574 [MH]<sup>+</sup>.

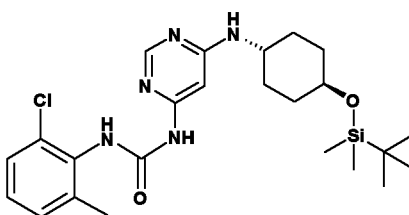
**Eksempel 88:** 1-[6-((trans)-4-Hydroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea

10



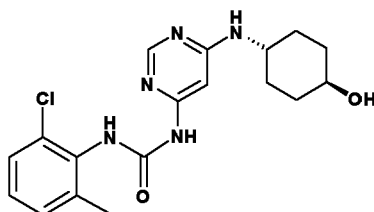
Fargeløst pulver, m.p. 171-173° C, ESI-MS: 430/432/434 [MH]<sup>+</sup>.

15 **Eksempel 89:** 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-klor-6-metyl-fenyl)-urea



20 Beige pulver, m.p. 218-220° C, TLC: R<sub>f</sub> = 0.74 (etylacetat/metanol 95:5), HPLC: t<sub>R</sub> = 13.92 min (renhet: 93.9%, gradient C), ESI-MS: 490/492 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 90:** 1-(2-Klor-6-metyl-fenyl)-3-[6-((trans)-4-hydroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

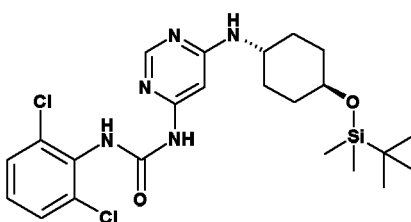


5

Fargeløst pulver, m.p. 149-152° C, TLC:  $R_f$  = 0.22 (etylacetat/metanol 95:5), HPLC:  $t_R$  = 7.77 min (renhet: 95.2%, gradient C), ESI-MS: 376/378  $[MH]^+$ .

**Eksempel 91:** 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,6-diklor-fenyl)-urea

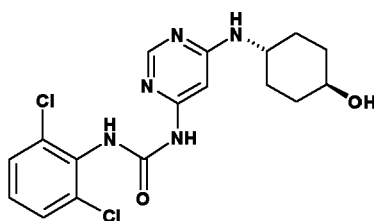
10



Fargeløst pulver, m.p. 211-212° C, HPLC:  $t_R$  = 2.63 min (renhet: 97.9%, gradient D),  
ESI-MS: 510/512  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 92:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-((trans)-4-hydroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

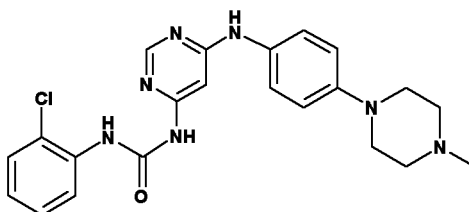


20

Amorft materiale, TLC:  $R_f$  = 0.28 (etylacetat/metanol 95:5), HPLC:  $t_R$  = 13.54 min (renhet: 100%, gradient C), ESI-MS: 396/398  $[MH]^+$ .

121

**Eksempel 93:** 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

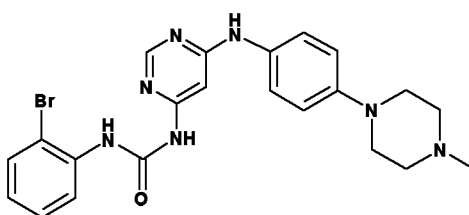


5

Beige pulver, HPLC:  $t_R = 4.17$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 438/440  $[MH]^+$ .

**Eksempel 94:** 1-(2-Bromo-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

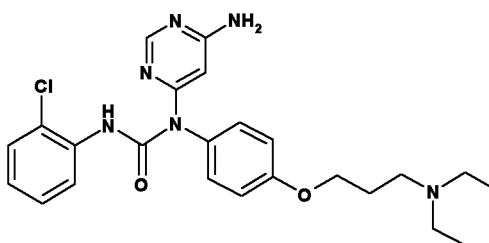
10



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.23$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 482/484  $[MH]^+$ .

15

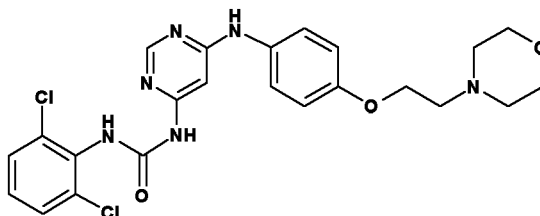
**Eksempel 95:** 1-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-(2-klor-fenyl)-1-[4-(3-dietyl-amino-propoksy)-fenyl]-urea



20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.42$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 469/471  $[MH]^+$ .

**Eksempel 96:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

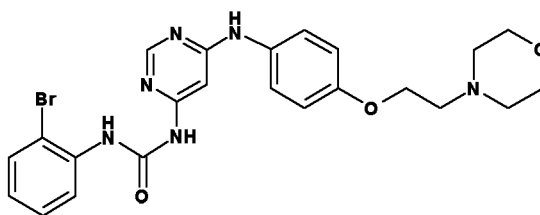


5

Beige pulver, HPLC:  $t_R = 3.93$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 503/505  $[MH]^+$ .

**Eksempel 97:** 1-(2-Bromo-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

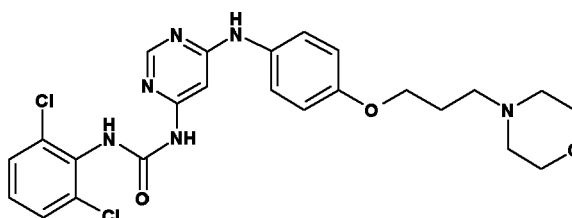
10



15

Hvitt pulver, HPLC:  $t_R = 4.29$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 513/515  $[MH]^+$ .

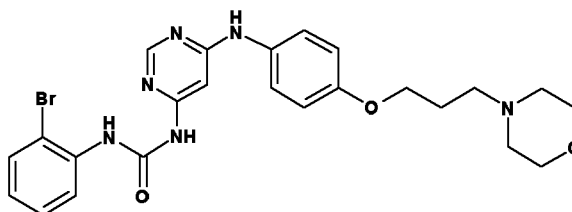
**Eksempel 98:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.05$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 517/519  $[MH]^+$ .

**Eksempel 99:** 1-(2-Bromo-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

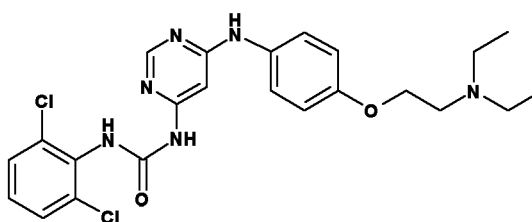


5

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.42$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 527/529  $[MH]^+$ .

**Eksempel 100:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(2-diethylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

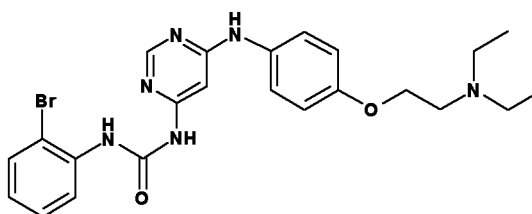
10



15

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.12$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 489/491  $[MH]^+$ .

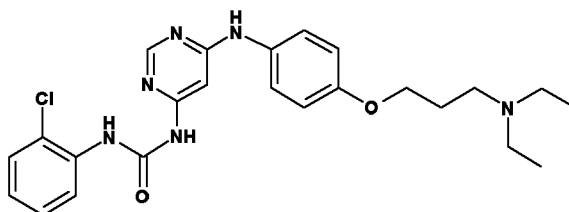
**Eksempel 101:** 1-(2-Bromo-fenyl)-3-{6-[4-(2-diethylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.55$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 499/501  $[MH]^+$ .

**Eksempel 102:** 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietyl-amino-propoksy)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

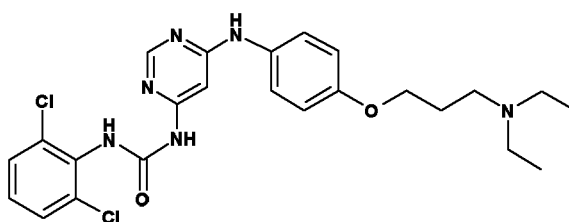


5

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.58$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 469/471  $[MH]^+$ .

**Eksempel 103:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietyl-amino-propoksy)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea

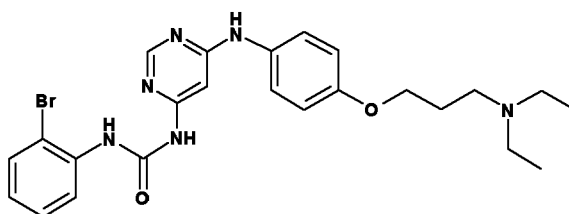
10



Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.26$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 503/505  $[MH]^+$ .

15

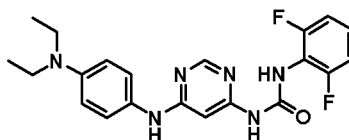
**Eksempel 104:** 1-(2-Bromo-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietyl-amino-propoksy)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea



20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 4.62$  min (renhet: 100%, gradient B), ESI-MS: 513/515  $[MH]^+$ .

**Eksempel 105:** 1-[6-(4-Diethylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-urea



5

**A.** N-(4-Diethylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

En blanding av 6-klor-pyrimidin-4-ylamin (0.65 g, 5 mmol), 4-amino-N,N-dietylanilin  
 10 (0.82 ml, 5 mmol), 2-propanol (5 ml) og HCl konsentrert saltsyre (0.225 ml, ~2.5 mmol) ristes i 36 timer ved 90°C. Etter nedkjøling til romtemperatur så blir reaksjonsblandingens distribuert mellom halvmettet K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-løsning og etylacetat. Presipitatet som dermed dannes filtreres av, vaskes med H<sub>2</sub>O og etylacetat og tørkes i vacuo for å gi tittelforbindelsen.

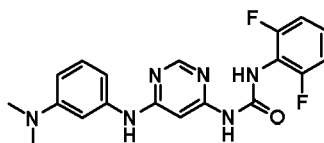
15 Gråaktig fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 2.37 min (gradient F), ESI-MS: 258.3 [MH]<sup>+</sup>.

**B.** 1-[6-(4-Diethylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-urea

En blanding av N-(4-diethylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (257.4 mg, 1 mmol), 2,6-difluorfenyl isocyanat (170.6 mg, 1.1 mmol) i tørr dioksan (4 ml) ristes i 1,5 timer ved  
 20 80°C. Etter evaporering av løsemidlet in vacuo, så ble det gjenværende distribuert mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og halvmettet K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> løsning. Det organiske laget tørkes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporeres og det gjenværende renses med flash kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH). De kombinerte rene fraksjonene evaporeres, det gjenværende tritureres med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og det faste stoffet filtreres av og tørkes in vacuo og gir tittelforbindelsen

25 Hvitt fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 3.35 min (renhet:100%, gradient F), ESI-MS: 413.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 106:** 1-(2,6-Difluor-fenyl)-3-[6-(3-dimetethylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



30

**A.** N-(3-Dimetethylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

En blanding av N,N-dimetyl-m-fenylenediamin (1.36 g, 10 mmol), 6-klor-pyrimidin-4-ylamin (1.30 g, 10 mmol), 2-propanol (10 ml) og konsentrert saltsyre (0.45 ml, ~5 mmol) ristes i 16 timer ved 90°C. Etter nedkjøling til romtemperatur så blir reaksjons-  
 5 blandingen distribuert mellom halvkonsentrert Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> løsning og etylacetat. Det organiske laget tørkes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporeres, og det gjenværende ble renset med flash kromatografi (etylacetat / CH<sub>3</sub>OH). De kombinerte rene fraksjonene evaporeres for å gi tittelforbindelsen.

Beige fast stoff, HPLC:  $t_R = 1.53$  min (gradient F), ESI-MS: 230.3 [MH]<sup>+</sup>.

10

**B. 1-(2,6-Difluor-fenyl)-3-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**

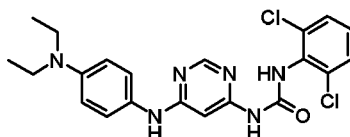
En blanding av N-(3-dimetylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (458.6 mg, 2 mmol), 2,6-difluorfenyl isocyanat (341.2 mg, 2.2 mmol) i tørr dioksan (5 ml) ristes 2.5 timer  
 15 ved 80°C. Etter nedkjøling så blir reaksjonsblanding behandlet med etylacetat.

Presipitatet blir filtrert av og tørkes under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.39$  min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 385.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 107: 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(4-dietylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**

20

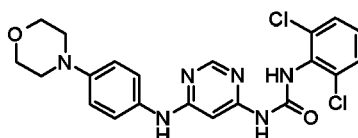


Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A fra N-(4-dietylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat.  
 25

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.61$  min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 445.3 / 447.3 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 108: 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**

30



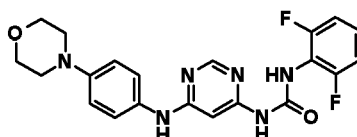
**A. N-(4-Morfolin-4-yl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A for 6-klor-pyrimidin-4-ylamin og 4-morfolinoanilin. Den halvfastes reaksjonsblanding som kom etter nedkjøling til romtemperatur ble løst i varm metanol, gjort basisk med konsentrert vandig ammoniumløsning og blandingen ble konsentrert til halvparten av dens volum. Presipitatet som ble skaffet tilveie etter tilsetning av H<sub>2</sub>O ble filtrert av, vasket med H<sub>2</sub>O og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen. Svakt fiolett fast stoff, ESI-MS: 272.3 [MH]<sup>+</sup>.

**B. 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**

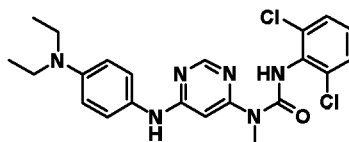
Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B for N-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat. Svakt fiolett fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 3.74 min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 459.3 / 461.3 [MH]<sup>+</sup>.

**20 Eksempel 109: 1-(2,6-Difluor-fenyl)-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**



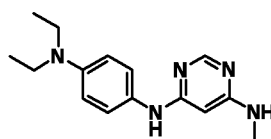
Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B for N-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-difluorfenyl isocyanat. Lett rosa fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 3.53 min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 427.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 110:** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(4-dietyl-amino-fenyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



5

**A.** N-(4-Dietyl-amino-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin



10 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A for (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin og 4-amino-N,N-dietyl-anilin. Etylacetatlaget tørkes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og ble evaporert under vakuum. Det gjenværende ble suspendert i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrert av og tørket for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 2.48 min (gradient F), ESI-MS: 272.3 [MH]<sup>+</sup>.

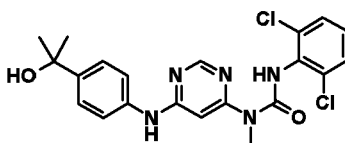
15

**B.** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(4-dietyl-amino-fenyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea

20 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B for N-(4-dietyl-amino-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat.

Hvitt fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 2.46 min (renhet: 95.6%, gradient H), ESI-MS: 459.2 / 461.2 [MH]<sup>+</sup>.

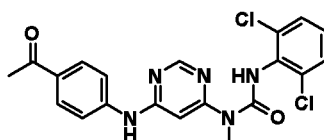
25 **Eksempel 111:** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-{6-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



A. 1-[4-(6-Metylamino-pyrimidin-4-ylamino)-fenyl]-ethanone

En blanding av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin (5.76 g, 40.1 mmol), 4-amino-acetofenon (5.40 g, 40 mmol), 2-propanol (40 ml) og konsentrert saltsyre (1.8 ml, ~20 mmol) røres i 40 timer ved 90°C. Konsentrert saltsyre (0.9 ml, ~10 mmol) tilsettes og røringen fortsetter i 56 timer. Etter tilsetning av CH<sub>3</sub>OH så ble reaksjonsblandingen gjort basisk med konsentrert vandig ammoniakkløsning. H<sub>2</sub>O ble tilsatt og presipitatet ble filtrert av, vasket med H<sub>2</sub>O og tørket in vacuo for å gi tittelforbindelsen. Gult fast stoff, ESI-MS: 243.4 [MH]<sup>+</sup>.

B. 1-[6-(4-Acetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea



En blanding av 1-[4-(6-metylamino-pyrimidin-4-ylamino)-fenyl]-etanon (3.77 g, 15.56 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (3.22 g, 17.12 mmol) i tørr dioksan (30 ml) ristes i 16 timer ved 80°C. Etter evaporering av løsemidlet under vakuum, så ble det gjenværende distribuert mellom etylacetat og halvmettet K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> løsning. Presipitatet filtreres av og ble vasket med H<sub>2</sub>O og etylacetat. Det faste gjenværende stoffet ble suspendert i metanol, oppvarmet til gjennomstrømming for flere timer og den varme gule suspensjonen ble filtrert. Denne prosedyre ble repetert en gang. Det gjenværende som ble skaffet tilveie etter den andre filtreringen ble vasket med CH<sub>3</sub>OH og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Gulaktig fast stoff, HPLC: t<sub>R</sub> = 4.81 min (gradient G), ESI-MS: 430.3 / 432.3 [MH]<sup>+</sup>.

C. 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-{6-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea

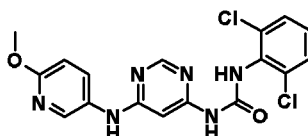
Til en nylig preparert løsning av metylmagnesium iodid i dietyleter (8 ml, ~7 mmol) ble det tilsatt 1-[6-(4-acetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea (0.5 g, 1.16 mmol) i flere porsjoner. Etter røring i 5 timer så ble THF (4 ml) tilsatt. Etter 16 timer så ble reaksjonen rensset med tilsetningen av H<sub>2</sub>O og CH<sub>3</sub>OH og evaporert under vakuum. Det gjenværende ble samtidig evaporert to ganger med toluen og rensset

med flash kromatografi ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). De kombinerte rene fraksjonene ble  
evaporert for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.39$  min (renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 446.4 / 448.4  
[MH]<sup>+</sup>.

5

**Eksempel 112:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



10

**A.** N-(6-Metoksy-pyridin-3-yl)-pyrimidin-4,6-diamin

En blanding av 6-klor-pyrimidin-4-ylamin (0.65 g, 5 mmol), 5-amino-2-metoksy-pyridin  
(0.62 g, 5 mmol) og 2-propanol (5 ml) ristes i 36 timer ved 90°C. Etter nedkjøling til  
15 romtemperatur så ble reaksjonsblandingen distribuert mellom halvmettet  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -  
løsning og etylacetat. Det organiske laget ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og evaporert. Det faste  
gjenværende stoffet ble vasket i rekkefølge med  $\text{CH}_3\text{OH}$ , etylacetat og  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og tørket  
under vakuum.

Rosaaktig fast stoff, HPLC:  $t_R = 2.68$  min (gradient F), ESI-MS: 218.3 [MH]<sup>+</sup>.

20

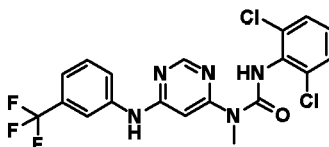
**B.** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B for N-(6-metoksy-  
25 pyridin-3-yl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat.

Svakt beige fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.01$  min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 405.2 /  
407.2 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 113:** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

30



**A. (6-Klor-pyrimidin-4-yl)-(3-trifluormetyl-fenyl)-amin**

En rørt blanding av 4,6-diklorpyrimidin (18.6 g, 125 mmol), 3-aminobenzotrifluorid  
 5 (16.5 ml, 133 mmol), aceton (60 ml) og H<sub>2</sub>O (90 ml) holdes ved gjennomstrømming i 3  
 timer. Aceton ble fjernet under vakuum, det gjenværende vandige laget ble gjort basisk  
 med konsentrert vandig ammoniakk-løsning og ble ekstrahert med etylacetat. Det  
 organiske ekstraktet ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og evaporert. Det gjenværende ble  
 suspendert i en liten mengde aceton, filtreres og filterkaken ble tørket under vakuum for  
 10 å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.82$  min (gradient G), ESI-MS: 274.2 / 276.1 [MH]<sup>+</sup>.

**B. N-Metyl-N'-(3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

15 En løsning av metylamin i etanol (32 ml, 256 mmol) ble tilsatt til (6-klor-pyrimidin-4-  
 yl)-(3-trifluormetyl-fenyl)-amin (3.49 g, 12.8 mmol) og blandingen ble rørt i 5 timer  
 ved 100°C i en trykkflaske. Reaksjonsblanding ble konsentrert under vakuum, det  
 gjenværende ble fortynnet med CH<sub>3</sub>OH og ble gjort basisk ved å anvende konsentrert  
 vandig ammoniakk-løsning. Produktet ble filtrert av, vasket med H<sub>2</sub>O og CH<sub>3</sub>OH og  
 20 tørket under vakuum

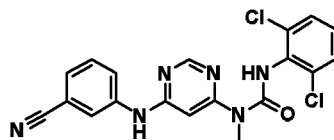
Gråaktig fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.51$  min (gradient G), ESI-MS: 269.2 [MH]<sup>+</sup>.

**C. 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(3-trifluormetyl-fenylamino)-  
 pyrimidin-4-yl]-urea**

25 En blanding av N-metyl-N'-(3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (536.5 mg, 2  
 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (413.6 mg, 2.2 mmol) i tørr dioksan (5 ml) ristes i 1  
 time ved 80°C. Etter evaporering av løsemidlet under vakuum så ble det gjenværende  
 distribuert mellom etylacetat og halvmettet K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> løsning. Det organiske laget ble  
 30 tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporert, og det gjenværende ble rekrystallisert fra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /  
 CH<sub>3</sub>OH. Det faste gjenværende stoffet ble tørket under vakuum for å gi tittelfor-  
 bindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 5.08$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 456.3 / 458.3  
 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 114:** 1-[6-(3-Cyano-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea



5

**A.** 3-(6-Metylamino-pyrimidin-4-ylamino)-benzonitril

En blanding av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin (1.44 g, 10 mmol), 3-amino-benzonitrile. (1.18 g, 10 mmol), 2-propanol (10 ml) og konsentrert HCl (0.45 ml, ~5  
10 mmol) ble rørt i 36 timer ved 90°C. Etter nedkjøling til romtemperatur så ble CH<sub>3</sub>OH tilsatt og reaksjonsblandingen ble gjort basisk med konsentrert vandig ammoniakk-løsning. Presipitatet som danner seg ved tilsetning av H<sub>2</sub>O filtreres av, blir vasket med H<sub>2</sub>O og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Beige fast stoff, HPLC:  $t_R = 2.67$  min (gradient G), ESI-MS: 226.2 [MH]<sup>+</sup>.

15

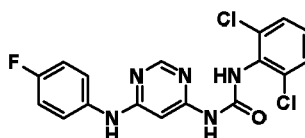
**B.** 1-[6-(3-Cyano-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea

En blanding av 3-(6-metylamino-pyrimidin-4-ylamino)-benzonitril (450.5 mg, 2 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (413.6 mg, 2.2 mmol) i tørr dioksan (5 ml) ristes i 1.5 timer  
20 ved 80°C og ble deretter evaporert under vakuum. Det gjenværende ble suspendert i halvkonsentrert vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> løsning, filtrert av, vasket med H<sub>2</sub>O og aceton og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Beige fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.34$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 413.3 / 415.3 [MH]<sup>+</sup>.

25

**Eksempel 115:** 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



30

A. N-(4-Fluor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 114A for 6-klor-pyrimidin-4-ylamin og 4-fluoranilin.

5 Brunaktig fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.09$  min (gradient F), ESI-MS: 205.2  $[MH]^+$ .

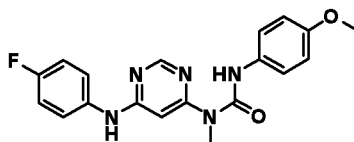
B. 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

10 En suspensjon av N-(4-fluor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (408.4 mg, 2 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (413.6 mg, 2.2 mmol) i tørr dioksan (5 ml) ristes i 14 timer ved 80°C. Etter nedkjøling til 5°C så ble suspensjonen filtrert, de gjenværende ble vasket med halvmettet  $K_2CO_3$  løsning,  $H_2O$  og aceton og tørket under vakuum

Gråaktig fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.11$  min (renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 392.3 / 394.3  $[MH]^+$ .

15

Eksempel 116: 1-[6-(4-Fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-metoksy-fenyl)-1-metyl-urea



20

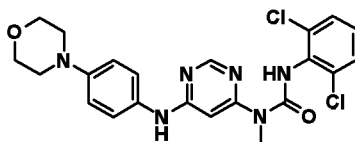
En blanding av N-(4-fluor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (2.18 g, 10 mmol), 4-metoksyfenyl isocyanat (1.29 ml, 10 mmol) og dibutyltin diacetat (0.54 ml, 2 mmol) i tørr dioksan (20 ml) ristes i 6 timer ved 100°C. Etter tilsetning av en andre porsjon med 4-metoksyfenyl isocyanat (0.9 ml, 7 mmol) så fortsatte røringen ved 100°C i 9 timer.

25 Reaksjonsblandingen ble behandlet med etylacetat og halvmettet  $Na_2CO_3$  løsning. Det organiske laget ble filtrert, tørket over  $Na_2SO_4$ , evaporert, og det gjenværende ble rensset ved flash kromatografi (heksan / etylacetat). De kombinerte rene fraksjonene ble evaporert, det gjenværende ble suspendert i varm  $CH_3OH$  og den varme blandingen ble filtrert. Denne prosedyre ble repetert flere ganger. Det faste stoffet som dermed ble

30 skaffet tilveie ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

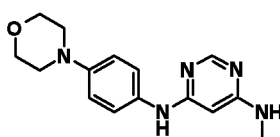
Hvitt pulver, HPLC:  $t_R = 4.54$  min (renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 368.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 117:** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



5

**A.** N-Metyl-N'-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin



- 10 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 114A for (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin og 4-morfolinoanilin.

Svakt fiolett fast stoff, HPLC:  $t_R = 1.37$  min (gradient G), ESI-MS: 286.3  $[MH]^+$ .

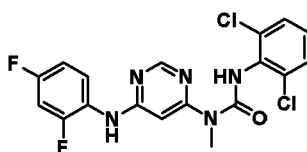
- B.** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

- En blanding av N-metyl-N'-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (428.0 mg, 1.5 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (310.2 mg, 1.65 mmol) i tørr dioksan (5 ml) ristes i 1.5 timer ved 80°C. Etter evaporering av løsemidlet under vakuum, så ble det gjenværende renset med flash kromatografi ( $CH_2Cl_2$  /  $CH_3OH$ ). De kombinerte rene fraksjonene ble evaporert, det gjenværende ble triturt med  $CH_2Cl_2$  og det faste stoffet ble filtrert av og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 2.79$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 473.3 / 475.3  $[MH]^+$ .

25

**Eksempel 118:** 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(2,4-difluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



30

A. N-(2,4-Difluor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 114A fra (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin og 2,4-difluoranilin.

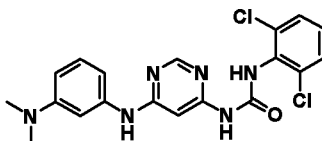
5 Rosaaktig fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.21$  min (gradient F), ESI-MS: 237.2  $[MH]^+$ .

B. 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(2,4-difluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea

10 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B from N-(2,4-difluor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.41$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 424.2 / 426.2  $[MH]^+$ .

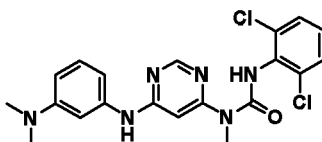
15 Eksempel 119: 1-(2,6-Diklor-fenyl)-3-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



20 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B fra N-(3-dimetylamino-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat ved å anvende etylacetat i stedet for  $CH_2Cl_2$  for utarbeidelsesprosedyren.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.61$  min (renhet: 100%, gradient F), ESI-MS: 417.3 / 419.2  $[MH]^+$ .

25 Eksempel 120: 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



A. N-(3-Dimetylamino-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A fra (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin og N,N-dimetyl-m-fenylenediamin. Det råe produktet som ble skaffet  
5 tilveie etter evaporering av etylacetatlaget ble rensset ved flash kromatografi ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

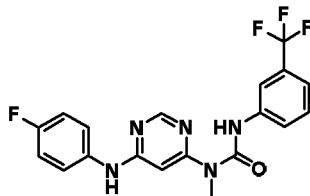
Beige fast stoff, HPLC:  $t_R = 2.45$  min (gradient F), ESI-MS: 244.3  $[\text{MH}]^+$ .

B. 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea

En blanding av N-(3-dimetylamino-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (243.3 mg, 1 mmol), 2,6-diklorfenyl isocyanat (188 mg, 1 mmol) i tørr dimetylformamid (2.5 ml) ristes i 14 timer ved  $90^\circ\text{C}$ . To tilleggsporsjoner (188 mg, 1 mmol hver) av 2,6-  
15 diklorfenyl isocyanat ble tilsatt etter 14 timer og 26 timer. Etter 38 timer ble reaksjonsblandingens evaporerert in vacuo og det gjenværende ble distribuert mellom etylacetat og halvmettet  $\text{K}_2\text{CO}_3$  løsning. Det organiske laget ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporerert, og det gjenværende ble rensset med flash kromatografi (heksan / etylacetat). De kombinerte rene fraksjonene ble evaporerert, det gjenværende triturerert med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og det faste stoffet ble  
20 filtrert av og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.79$  min (renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 431.1 / 433.1  $[\text{MH}]^+$ .

Eksempel 121: 1-[6-(4-Fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-(3-trifluor-metyl-fenyl)-urea



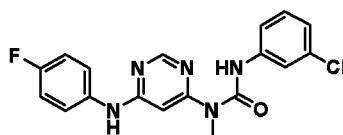
En blanding av N-(4-fluor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (218.2 mg, 1 mmol),  
30 3-trifluormetyl)fenyl isocyanat (165.2  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) og dibutytylin diacetat (53.7  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) i tørr dioksan (2.5 ml) ristes i 14 timer ved  $100^\circ\text{C}$ . To tilleggsporsjoner (82.6  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol hver) av 3-trifluormetyl)fenyl isocyanat ble tilsatt etter 14 timer og etter 20 timer. Etter 26 timer ble reaksjonsblandingens distribuert mellom etylacetat og halv-

mettet  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  løsning. Det organiske laget ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporert, og det gjenværende ble trituret med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Det faste stoffet ble filtrert av og filtratet ble rensset med flash kromatografi (heksan / etylacetat). De kombinerte rene fraksjonene ble evaporert, det gjenværende ble krystallisert fra  $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  for å gi tittelfor-

5 bindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 5.31$  min (renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 406.3  $[\text{MH}]^+$ .

**Eksempel 122: 3-(3-Klor-fenyl)-1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-**  
 10 **urea**

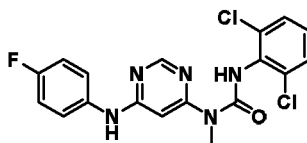


Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 121 fra N-(4-fluor-fenyl)-N'-

15 metyl-pyrimidin-4,6-diamin og 3-klorfenyl isocyanat.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 5.25$  min ((renhet: 100%, gradient G), ESI-MS: 372.2  $[\text{MH}]^+$ .

**Eksempel 123: 3-(2,6-Diklor-fenyl)-1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-**  
 20 **metyl-urea**



En blanding av N-(4-fluor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (218.2 mg, 1 mmol),

25 2,6-diklorfenyl isocyanat (188 mg, 1 mmol) og trietylamin (1.11 ml, 8 mmol) i tørr

dimetylformamid (2.5 ml) ristes i 14 timer ved  $90^\circ\text{C}$ . Reaksjonsblandingen ble

evaporert under vakuum og det gjenværende ble distriubert mellom etylacetat og halv-

mettet  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  løsning. Det organiske laget ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporert, og det

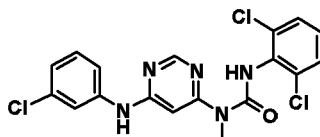
gjenværende ble rensset med flash kromatografi ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). De kombinerte rene

30 fraksjonene ble evaporert, det gjenværende ble trituret med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og det faste stoffet

ble filtrert av og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.33$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 406.1 / 408.1  $[MH]^+$ .

**Eksempel 124:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea



**A.** N-(3-Klor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A fra (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin og 3-kloranilin. Etylacetatlaget ble tørket over  $Na_2SO_4$  og evaporert. Det faste gjenværende stoffet ble resuspendert i  $CH_2Cl_2$ , filtrert av og tørket in vacuo for å gi tittelforbindelsen.

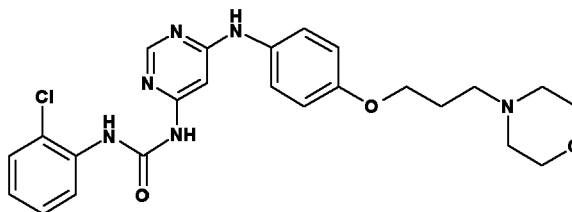
Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 3.23$  min (gradient G), ESI-MS: 235.2  $[MH]^+$ .

**B.** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105B fra N-(3-klor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-dikloranilin. Det oljeaktige gjenværende stoffet som kom etter evaporering av  $CH_2Cl_2$  laget ble trituret med  $CH_2Cl_2$  og krystallene som dermed ble skaffet tilveie ble filtrert av og tørket in vacuo for å gi tittelforbindelsen.

Hvitt fast stoff, HPLC:  $t_R = 4.97$  min (renhet: 100%, gradient H), ESI-MS: 422.3 / 424.3  $[MH]^+$ .

**Eksempel 125:** 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea bis-hydroklorid salt



A. 1-(2-Klor-fenyl)-3-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-urea

En løsning av 6-klor-pyrimidin-4-ylamin (997 mg, 7.7 mmol) og 2-klorfenyl isocyanat (0.46 ml, 3.85 mmol) i THF (20 ml) ble gjennomstrømmet i 4 timer. Enda en mengde med 2-klorfenyl isocyanat (0.46 ml, 3.85 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble gjennomstrømmet i 28 timer. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til romtemperatur, presipitatet ble filtrert av for å gi tittelforbindelsen (1,9 g, 86%).

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.01$  min (gradient I), ESI-MS: 281.1 / 283.1 [M-H]<sup>-</sup>

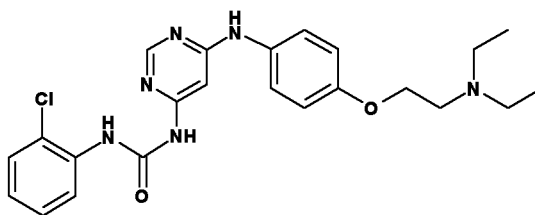
10 B 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

En løsning av 1-(2-klor-fenyl)-3-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-urea (99 mg, 0.35 mmol), 4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamin [Chabrier et al. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1955; 1353] (83 mg, 0.35 mmol), og konsentrert saltsyre (0.1 ml, 1.4 mmol) i etanol (5 ml) ble gjennomstrømmet i 32 timer. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til romtemperatur, og fortynnet med vann. Den sure løsningen ble vasket med etylacetat, gjort basisk med vandig ammoniakk, og ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, evaporert under vakuum, det gjenværende ble krystallisert fra

vann/metanol/ 1 N HCl for å gi tittelforbindelsen.

Brunaktig krystallinsk pulver. HPLC:  $t_R = 5.92$  min (gradient I), ESI-MS: 483 [MH]<sup>+</sup>

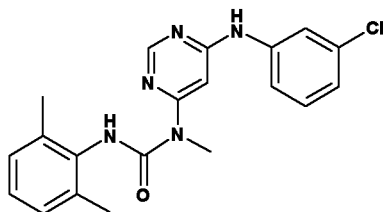
**Eksempel 126: 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(2-diethylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea**



Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 125B ved å anvende 4-(2-diethylamino-etoksy)-fenylamin, krystallisering fra DCM ga tittelforbindelsen.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 6.03$  min (gradient I), ESI-MS: 455 [MH]<sup>+</sup>

**Eksempel 127:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dimetyl-fenyl)-1-metyl-urea



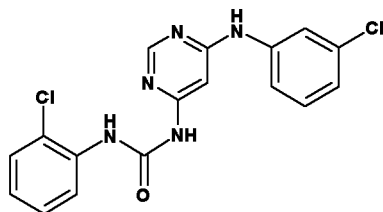
5

En løsning av N-(3-klor-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (Eksempel 124A, 94 mg, 0.4 mmol) og 2,6-dimetylphenyl isocyanat (74 mg, 0.52 mmol) i diglym ble rørt ved 80°C i 18 timer. Løsemidlet ble evaporert under vakuum og det gjenværende ble vasket med kolonne flash kromatografi på silikagel (etylacetat/heksan 1:2) for å gi tittelforbindelsen (29 mg, 19 %).

10

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 9.60$  min (gradient I), ESI-MS: 382.3  $[MH]^+$

**Eksempel 128:** 3-(2-Klor-fenyl)-1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



15

**A.** N-(3-Klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 105A fra 6-klor-pyrimidin-4-ylamin og 3-kloranilin.

20

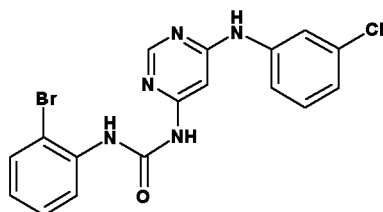
Hvitt pulver. m.p. 171-172°C, HPLC:  $t_R = 5.11$  min (gradient I), ESI-MS: 221  $[MH]^+$

**B.** 3-(2-Klor-fenyl)-1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

En løsning av N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (110 mg, 0.5 mmol) og 2-klorfenyl isocyanat (60  $\mu$ L, 0.5 mmol) i diglym (1.5 ml) ble rørt ved 80°C i 18 timer. Presipitatet som ble dannet over tid filtreres og vaskes med heksan/etylacetat for å gi den rene tittelforbindelsen (98 mg, 52 %).

25

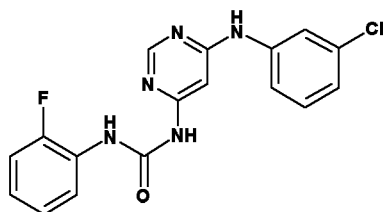
Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.95$  min (gradient I), ESI-MS: 374.1 / 376.1  $[MH]^+$

**Eksempel 129:** 1-(2-Brom-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

5

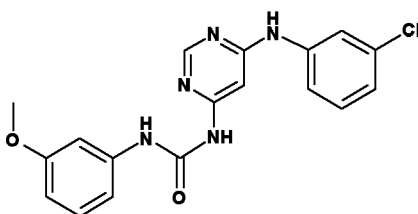
Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 2-bromfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 9.03$  min (gradient I), ESI-MS: 418.0 / 420.0  $[MH]^+$

10 **Eksempel 130:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-urea

15 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 2-fluorfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.24$  min (gradient I), ESI-MS: 258.2  $[MH]^+$

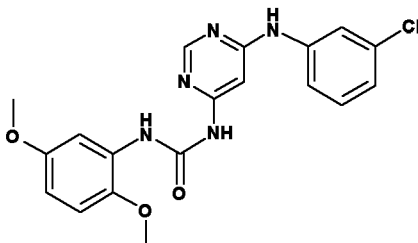
**Eksempel 131:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-metoksy-fenyl)-urea

20

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 3-metoksy-fenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 7.90$  min (gradient I), ESI-MS: 370.2  $[MH]^+$

25

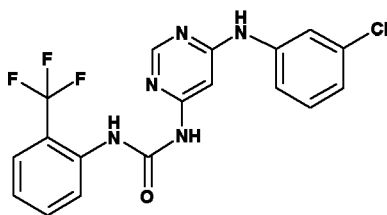
**Eksempel 132:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,5-dimetoksy-fenyl)-urea

- 5 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 127 fra N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,5-dimetoksyfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.18$  min (gradient I), ESI-MS: 400.2  $[MH]^+$

**Eksempel 133:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-trifluormetyl-fenyl)-urea

10 urea

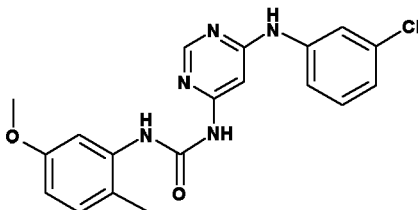


- 15 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 3-trifluormetylphenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.94$  min (gradient I), ESI-MS: 408.1  $[MH]^+$

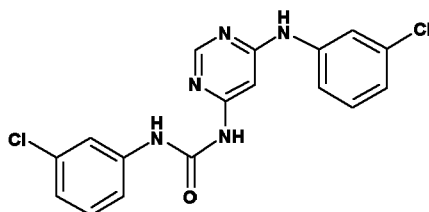
**Eksempel 134:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(5-metoksy-2-metyl-fenyl)-urea

20



- Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 2 fra 5-metoksy-2-metylanilin og N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin.

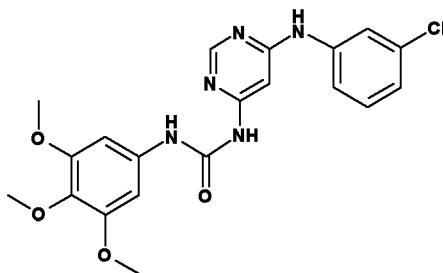
25 Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.38$  min (gradient I), ESI-MS: 384.2  $[MH]^+$

**Eksempel 135:** 1-(3-Klor-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

5

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 3-klorfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.75$  min (gradient I), ESI-MS: 374.1/376.1  $[MH]^+$

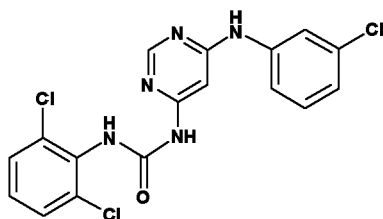
10 **Eksempel 136:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3,4,5-trimetoksy-fenyl)-urea

15 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 127 fra N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 3,4,5-trimetoksyfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 7.60$  min (gradient I), ESI-MS: 430.2  $[MH]^+$

**Eksempel 137:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-urea

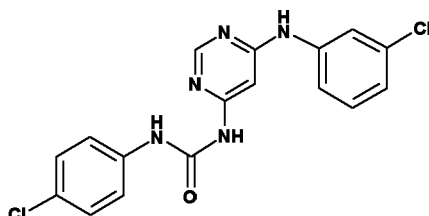
20



Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 127 fra N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-diklorfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.30$  min (gradient I), ESI-MS: 410  $[MH]^+$

**Eksempel 138:** 1-(4-Klor-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



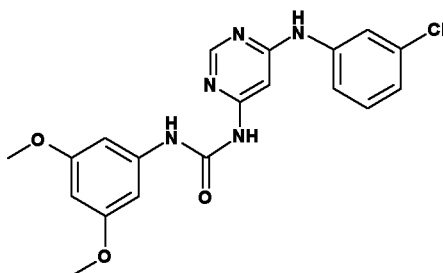
5

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 4-klorfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.63$  min (gradient I), ESI-MS: 374.1 / 376.1  $[MH]^+$

10

**Eksempel 139:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3,5-dimetoksy-fenyl)-urea

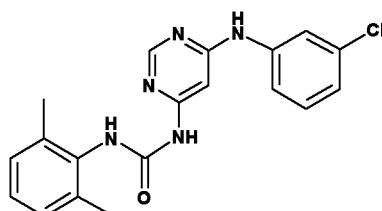


15 Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende 3,5-dimetoksyfenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 8.06$  min (gradient I), ESI-MS: 400.2  $[MH]^+$

**Eksempel 140:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dimetyl-fenyl)-urea

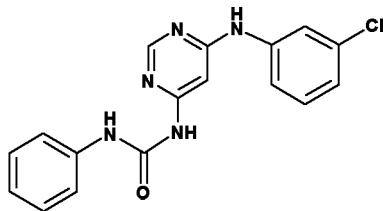
20



Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 127 fra N-(3-klor-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin og 2,6-dimetylphenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 7.97$  min (gradient I), ESI-MS: 368.2  $[MH]^+$

**Eksempel 141:** 1-[6-(3-Klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-fenyl-urea



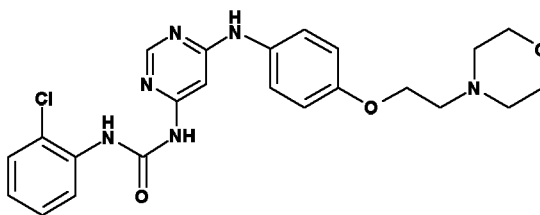
5

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 128 ved å anvende fenyl isocyanat.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 7.83$  min (gradient I), ESI-MS: 338  $[MH]^+$

10

**Eksempel 142:** 1-(2-Klor-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



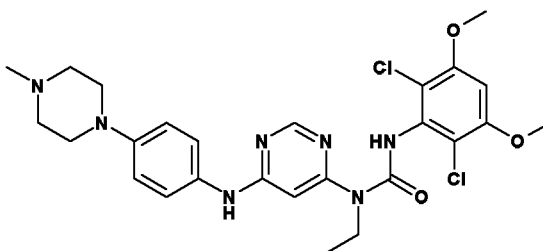
15

Tittelforbindelsen lages analogt som beskrevet i Eksempel 125B ved å anvende 4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamin, krystallisering fra DCM ga tittelforbindelsen.

Hvitt pulver. HPLC:  $t_R = 5.82$  min (gradient I), ESI-MS: 469  $[MH]^+$

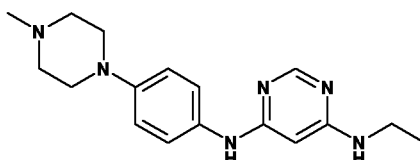
20

**Eksempel 143:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



Til en løsning av 2,6-diklor-3-metoksyfenylisocyanat (1.25 eq.) i toluen (1.9 ml) ble det tilsatt N-etyl-N'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (113 mg, 0.36 mmol), under en argonatmosfære. Den resulterende blandingen ble rørt ved 70°C i 18 timer, etterfulgt av nedkjøling til romtemperatur og filtrert. Det gjenvunne faste stoffet ble vasket med dietyler, tørket og videre rensset med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH) til å gi 10 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 559.9 / 561.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.53 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.28 (DCM/MeOH, 9:1).

10 **A. N-Etyl-N'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

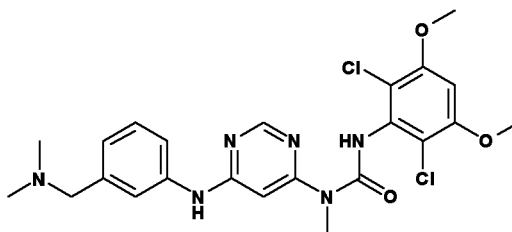


En blanding av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-etyl-amin (363 mg, 2.30 mmol, 1.1 eq.) og 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilin (400 mg, 2.09 mmol) i vann (0.8 ml) og iseddiksyre (3.2 ml) blir varmet opp til 100°C i 3 timer. Etter at løsemidlet var evaporert, så ble det gjenværende tatt opp i metanol, gjort alkalisk ved tilsetning av 25% NH<sub>3</sub> i vann og konsentrert. Det gjenværende ble rensset med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH) til å gi 395 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 313.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.25 min (renhet: ~90%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.12 (DCM/MeOH, 9:1).

**B. (6-Klor-pyrimidin-4-yl)-etyl-amin**

Etylamin (70% i vann, 16 ml, 45.08 mmol, 2.5 eq.) ble tilsatt dråpevis (15 min) til en suspensjon av 4,6-diklorpyrimidin (12 g, 80.5 mmol) i EtOH (36 ml) ved romtemperatur. Den resulterende gulaktige løsningen fikk lov til å røre i 1 time ved romtemperatur og ble deretter nedkjølt til 0°C. Det resulterende presipitatet ble samlet ved vakuumsfiltrering, ble vasket med vann og tørket under vakuum for å gi 12.4 g av tittelforbindelsen: ESI-MS: 157.9 [MH]<sup>+</sup>; enkel topp ved t<sub>R</sub> = 2.02 min (renhet: 100%, gradient J).

**Eksempel 144:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



5

2,6-diklor-3,5-dimetoksyfenylisocyanat (1.25 eq.) ble tilsatt til en løsning av N-(3-dimetylaminometyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (93 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) i toluen (3 ml), at 70°C og under en argonatmosfære. Den resulterende blandingen ble rørt ved 70°C i 18 timer, fikk lov til å nedkjøles til romtemperatur og ble fortynnet med DCM og en mettend vandig løsning av natriumbikarbonat. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga 121 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 504.9 / 506.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.64 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.12 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

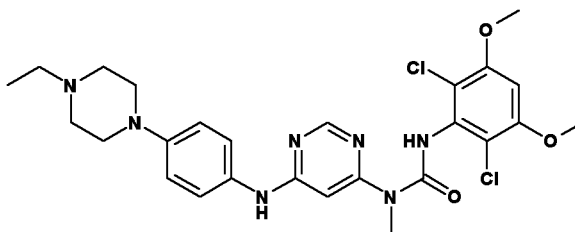
15

**A. N-(3-Dimetylaminometyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

En blanding av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (Eksempel 1) (750 mg, 5.2 mmol), 3-dimetylaminometyl-fenylamin (787 mg, 5.2 mmol) og 4N HCl i dioksan (15 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør til 150°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med DCM og en mettend vandig løsning av natriumbikarbonat. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga 800 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 258.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.00 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.14 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

25

**Eksempel 145:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (2.39 g, 7.7 mmol, 1 eq.) og ved å røre reaksjonsblandingen i 1,5 timer ved gjennomstrømming. Rensing av det råe produktet ved silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga  
 10 tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 560.0 / 561.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.54 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.28 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

15 Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-anilin (1 g, 4.88 mmol) og (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (Eksempel 1) (771 1.81 g, 12.68 mmol, 1.3 eq.). Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 93:7) etterfulgt av triturering i dietyl eter ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 313.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.10 min  
 20 (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.21 (DCM/MeOH, 93:7).

**B. 4-(4-Etylpiperazin-1-yl)-anilin**

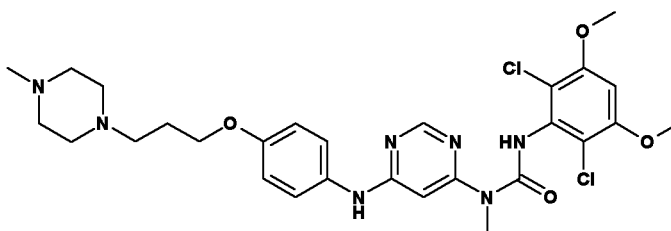
En suspensjon av 1-etyl-4-(4-nitro-fenyl)-piperazin (6.2 g, 26.35 mmol) og Raney  
 25 Nickel (2 g) i MeOH (120 ml) røres i 7 timer ved RT, under en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom en pute med celite og ble konsentrert til å gi 5.3 g av tittelforbindelsen som et fiolett fast stoff: ESI-MS: 206.1 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

30

C. 1-Etyl-4-(4-nitro-fenyl)-piperazin

En blanding av 1-brom-4-nitrobenzen (6 g, 29.7 mmol) og 1-etyl-piperazin (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 eq.) varmes opp til 80°C i 15 timer. Etter nedkjøling til RT, så blir reaksjons-  
 5 blandingen fortynnet med vann og DCM/MeOH, 9:1. Det vandige laget separeres og ekstraheres med DCM/MeOH, 9:1. Den organiske fasen vaskes med saltløsning, ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga 6.2 g av tittelforbindelsen som et gult fast stoff: ESI-MS: 236.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.35 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  
 10 R<sub>f</sub> = 0.50 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**Eksempel 146: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-{4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea**



15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-metyl-N'-{4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenyl}-pyrimidin-4,6-diamin (93 mg, 0.26 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi  
 20 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga 86 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 603.9 / 605.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.21 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.19 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

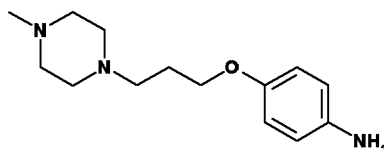
A. N-Metyl-N'-{4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenyl}-pyrimidin-4,6-diamin

25

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenylamin (383 mg, 1.50 mmol, 1.1 eq.) og ved å røre reaksjonsblandingen i 18 timer ved 100°C. Reaksjonsblandingen fikk lov til å kjøle seg ned til RT, ble helt på en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat, og ekstrahert med  
 30 EE og DCM. Den organiske fasen blir tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert.

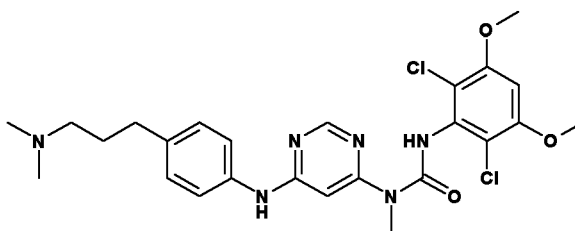
Det gjenværende ble tritureert i dietyleter for å tilveiebringe 115 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 357.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 1.10 min (gradient J); renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.08 (DCM/MeOH, 9:1).

5 **B. 4-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenylamin**



1-(3-Klor-propyl)-4-metyl-piperazin hydroklorid (1.7 g, 9.6 mmol, 1.2 eq.) ble tilsatt I  
 10 en del til en en blanding av 4-aminofenol (893 mg, 8.0 mmol) og fint pulverisert  
 natriumhydroksid (808 mg, 20 mmol, 2.5 eq.) i DMF (27 ml). Reaksjonsblandingen  
 røres i 17 timer ved RT. Den resulterende mørke suspensjonen ble filtrert. Filtratet ble  
 fortynnet med DCM (200 ml) og ble vasket med saltløsning (2 x 50 ml). Det vandige  
 laget ble tilbakeekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble tørket (natriumsulfat),  
 15 filtrert og konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi  
 (DCM/MeOH, 7:3) tilveiega 1.86 g av tittelforbindelsen som en gulbrun olje: ESI-MS:  
 250.2  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f$  = 0.31 (DCM/MeOH, 7:3).

20 **Eksempel 147: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(3-dimetylamino-propyl)-  
 fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea**



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[4-(3-  
 25 dimetylamino-propyl)-fenyl]-N'-pyrimidin-4,6-diamin (206 mg, 0.72 mmol, 1 eq.).  
 Rensing av det råe produktet med silikagel kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ ,  
 93:7) ga 84 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 532.9 / 534.9  
 $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.70 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.15 (DCM/MeOH + 1 %  
 $NH_3^{aq}$ , 93:7).

**A. N-[4-(3-Dimetylamino-propyl)-fenyl]-N'-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-(3-dimetylamino-propyl-fenylamin (311 mg, 1.7 mmol). Rensing av det gjenværende med  
 5 silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1), etterfulgt av triturering av det resulterende faste stoffet i dietyleter, ga 213 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 286.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20 min (gradient J); renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.08 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**10 B. 4-(3-Dimetylamino-propyl-fenylamin**

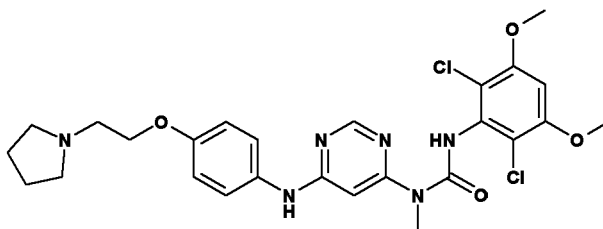
En blanding av dimetyl-[3-(4-nitro-fenyl)-prop-2-ynyl]-amin (1.35 g, 6.6 mmol), 10% palladium på karbon (140 mg), og EtOH (25 ml) ble rørt i 22 timer ved RT, under en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute celite og  
 15 konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga 797 mg av tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 179.0 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.14 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**C. Dimethy-[3-(4-nitro-fenyl)-prop-2-ynyl]-amin**

20

Tri-*t*-butylfosfin (0.25 M i dioksan, 11.9 ml, 3.0 mmol, 0.2 eq.), 3-dimetylamino-1-propyne (2.2 ml, 20.8 mmol, 1.4 eq.), og diisopropylamin (2.7 ml, 19.3 mmol, 1.3 eq.) ble tilsatt sekvensielt til en blanding av 4-bromnitrobenzen (3 g, 14.9 mmol), kobber (I) iodid (198 mg, 1.0 mmol, 0.07 eq.), og Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (570 mg, 1.5 mmol, 0.1 eq.) i  
 25 dioksan (20 ml), under en argonatmosfære. Den resulterende blandingen ble rørt i 22 timer ved RT og konsentrert. Det gjenværende ble løst i EE og vann og filtrert gjennom en pute med celite. Det vandige laget separeres og ekstraheres emd EE. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>,  
 30 95:5) ga 2.72 g av tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 205.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.51 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.41 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**Eksempel 148:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-metyl-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (227 mg, 0.72 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8) ga 156 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 560.9 / 562.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.64 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.42 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8).

10

**A. N-Metyl-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

15 Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamin (360 mg, 1.70 mmol, 1 eq.) og ved å røre reaksjonsblandingen i 18 timer ved 150°C. Reaksjonsblandingen fikk lov til å kjøle seg ned til RT og den øverste fasen ble kastet. Det klebrige som var igjen i bunnen ble fortynnet med en mett vandig løsning av natriumbikarbonat og DCM. Det vandige laget ble 20 separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1), etterfulgt av triturerings av det resulterende faste stoffet i dietyler, ga 402 mg av tittelforbindelsen som et grått fast stoff: ESI-MS: 314.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.15 min (gradient J); renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.15 25 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

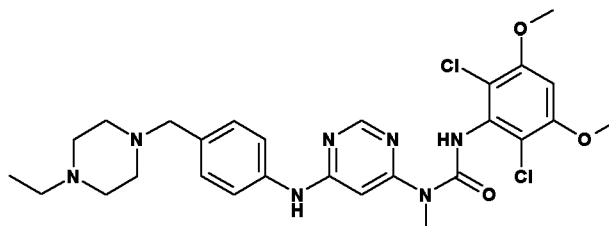
**B. 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 146B men ved å anvende 1-(2-kloretyl)-pyrrolidin hydroklorid (7.6 g, 44.9 mmol, 1.2 eq.) og å røre reaksjonsblandingen i 2 timer ved 75°C. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne

30

kromatografi (DCM/MeOH, 1:1) ga 7.7 g av tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 207.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.22$  (DCM/MeOH, 1:1).

**Eksempel 149:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[4-(4-etyl-  
 10 piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (140 mg, 0.43 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5) ga 24 mg av tittelforbindelsen: ESI-MS: 573.9 / 575.9  $[MH]^+$ ;  $t_R = 3.25$  min (renhet: 90%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.09$  (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

15 **A.** N-[4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 4-(4-etyl-  
 piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) og å røre reaksjons-  
 blandingen i 18 timer ved 150°C. Rensing av det råe produktet ved MPLC (silikagel)  
 20 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1) ga 140 mg av urent produkt som ble anvendt uten videre rensing.

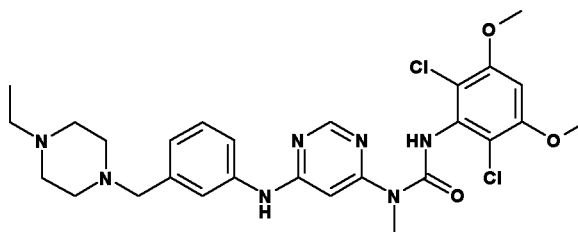
**B.** 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin

25 En suspensjon av 1-etyl-4-(4-nitro-benzyl)-piperazin (7.2 g, 29.14 mmol) og Raney Nickel (1.5 g) i MeOH (100 ml) ble rørt i 6 timer ved RT, under en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en pute celite og konsentrert til å gi 6.3 g av tittelforbindelsen som et gult fast stoff: ESI-MS: 220.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.08$  (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

C. 1-Etyl-4-(4-nitro-benzyl)-piperazin

En blanding av 4-nitrobenzylklorid (5 g, 29.14 mmol), N-etyl-piperazin (4.4 ml, 34.97 mmol, 1.2 eq.), kaliumkarbonat (8 g, 58.28, 2 eq.), og aceton (100 ml) ble rørt i 15 timer ved gjennomstrømming. Reaksjonsblandingen fikk lov til å nedkjøle seg til RT, ble  
 5 filtrert og konsentrert til å gi 7.2 g av tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 250.1 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**Eksempel 150:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[3-(4-etyl-  
 15 piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (306 mg, 0.94 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet ved MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga 207 mg av tittelforbindelsen: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.28 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.24 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

20 A. N-[3-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 3-(4-etyl-  
 piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) og å røre reaksjons-  
 blandingen i 15 timer ved 150°C. Rensing av det råe produktet ved MPLC (silikagel)  
 25 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga 306 mg av tittelforbindelsen som et beige fast stoff: ESI-MS: 327.2 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

B. 3-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin

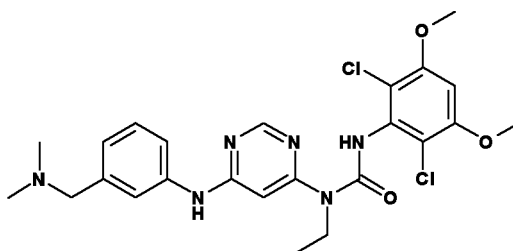
30 Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B: ESI-MS: 220.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.79 min (renhet: 100%, gradient J).

C. 1-Etyl-4-(3-nitro-benzyl)-piperazin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149C: ESI-MS: 250.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 1.50 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.32 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

5

**Eksempel 151:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-etyl-urea



10

En suspensjon av 2,6-diklor-3-metoksyfenylisocyanat (2 eq.) i toluen (3 ml) blir tilsatt til en gjennomstrømningsløsning av N-(3-dimetylaminometyl-fenyl)-N'-metylpyrimidin-4,6-diamin (216 mg, 0.80 mmol, 1 eq.) i toluen (3 ml), under en argon atmosfære. Den resulterende blandingen blir rørt ved gjennomstrømming i 2 timer og fikk lov til å nedkjøle seg til romtemperatur. Reaksjonsblandingens blir fortynnet med EE og en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med EE. Den organiske fasen blir vasket med saltløsning, tørket (natrium sulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5), etterfulgt av revers fase MPLC rensing (AcCN/ $H_2O$ /TFA) av det resulterende produktet, ga 161 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 518.9 / 520.9  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.76 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.21 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5).

20

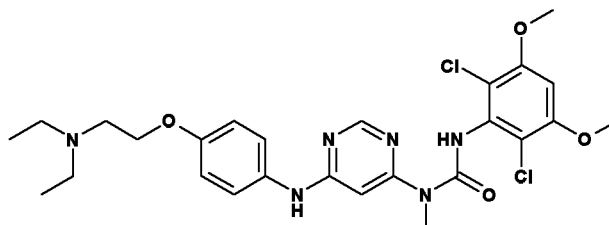
A. N-(3-Dimetylaminometyl-fenyl)-N'-etyl-pyrimidin-4,6-diamin

25

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 3-dimetylaminometyl-fenylamin (334 mg, 2.20 mmol, 1 eq.), (6-klor-pyrimidin-4-yl)-etyl-amin (Eksempel 143B) og å røre reaksjonsblandingens i 3 timer ved 160°C. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1), etterfulgt av triturerings av det resulterende faste stoffet i dietyleter, ga 335 mg av tittelforbindelsen som et beige fast stoff: ESI-MS: 272.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 1.18 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.16 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

30

**Eksempel 152:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-[4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (255 mg, 0.81 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet ved silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  
 10 NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5), etterfulgt av triturering av det resulterende faste stoffry i MeOH, ga 220 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 562.9 / 564.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.70 min (renhet: 93%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-[4-(2-Dietyl-amino-etoksy)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenylamin (271 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) og å røre reaksjonsblanding i 18 timer ved 150°C. Reaksjonsblanding fikk lov til å nedkjøle seg til RT og den øverste fasen ble kastet. Det klebrige gjenværende i bunnen ble fortynnet  
 20 med en mett vandig løsning av natriumbikarbonat og DCM. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det råe produktet ved silikagel kolonnekromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8) tilveiega 261 mg av tittelforbindelsen som et grått fast stoff: ESI-MS: 316.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.25 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> =  
 25 0.19 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8).

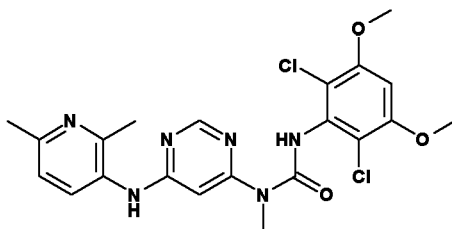
**B. 4-(2-Dietyl-amino-etoksy)-fenylamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 146B men ved å anvende 1-(2-kloretyl)-dietylamin hydroklorid (1.9 g, 11 mmol, 1.2 eq.) og å røre reaksjonsblanding i 1 time ved romtemperatur. Rensing av det gjenværende med silikagel

30

kolonne kromatogafi (DCM/MeOH, 4:1 → 7:3) ga 1.52 g av tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 209.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.12$  (DCM/MeOH, 7:3).

**Eksempel 153:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(2,6-dimetyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-(2,6-dimetyl-pyridin-3-yl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin.

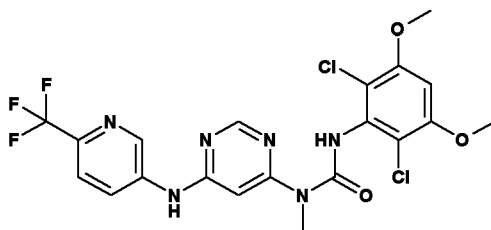
ESI-MS: 476.9 / 478.9  $[MH]^+$ ;  $t_R = 3.44$  min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.40$  (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

**A. N-(2,6-Dimetyl-pyridin-3-yl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 3-amino-2,6-dimetylpyrimidin og å røre reaksjonsblandingen i 24 timer ved 150°C.

ESI-MS: 230.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.22$  (DCM/MeOH, 9:1).

**Eksempel 154:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-[6-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-metyl-N'-[6-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-pyrimidin-4,6-diamin.

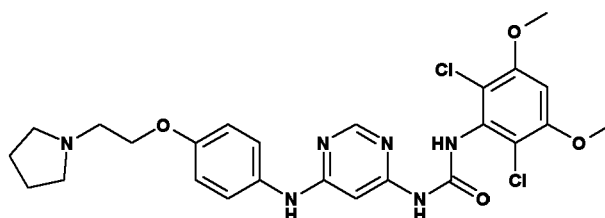
ESI-MS: 514.8 / 516.8  $[MH]^+$ ;  $t_R = 5.27$  min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.49$  (DCM/MeOH, 9:1).

**A. N-Metyl-N'-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 3-amino-6-(trifluormetyl)pyridin og å røre reaksjonsblandingen i 24 timer ved 150°C.

ESI-MS: 270.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.63 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.32 (DCM/MeOH, 9:1).

**Eksempel 155: 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea**



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin.

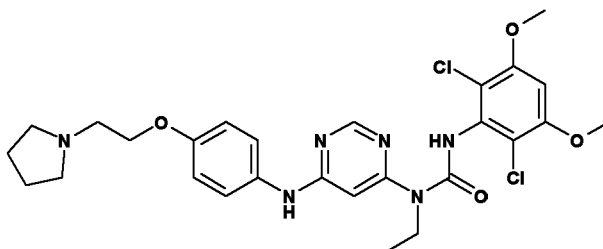
ESI-MS: 546.9 / 548.8 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.15 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.49 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 6-klor-pyrimidin-4-ylamin, 4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamin (Eksempel 148B), og å røre reaksjonsblandingen i 2 timer ved 150°C.

ESI-MS: 300.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.10 min (renhet: 100%, gradient J).

**Eksempel 156:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-etyl-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin.

ESI-MS: 575.2 / 577.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.74 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.42 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

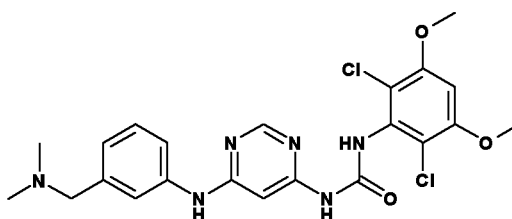
10

**A. N-Etyl-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 6-klor-pyrimidin-4-yl)-etyl-amin, 4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamin (Eksempel 148B), og  
 15 å røre reaksjonsblandingen i 6 timer ved 150°C. Det råe produktet ble rensset ved triturering i dietyleter. ESI-MS: 326.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.45 min (renhet: 95%, gradient J).

**Eksempel 157:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea

20



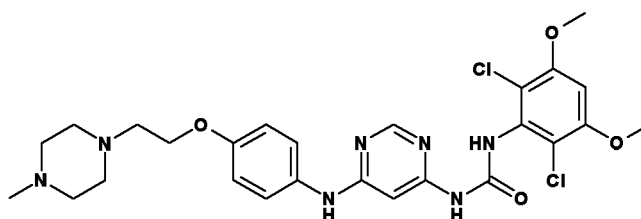
Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-(3-dimetylaminometyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin.

25 ESI-MS: 491.0 / 493.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.17 min (renhet: 97%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.25 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8).

**A. N-(3-Dimetylaminometyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 3-dimetylaminometyl-fenylamin, 6-klor-pyrimidin-4-ylamin, og å røre reaksjonsblanding i 2 timer ved 150°C. Det råe produktet ble renset ved triturer i dietyleter etterfulgt av silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8) av det resulterende beige faste stoffet for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ESI-MS: 242.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.95 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.11 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 92:8).

**Eksempel 158: 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea**

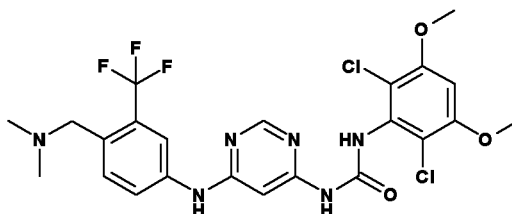


Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-(3-dimetylaminometyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin. ESI-MS: 575.9 / 577.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.83 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.03 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-{4-[2-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenyl}-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamin (300 mg, 1.28 mmol, 1 eq.), 6-klor-pyrimidin-4-ylamin, vann (0.5 ml), og å røre reaksjonsblanding i 2 timer ved 150°C. Det råe produktet ble renset ved triturer i dietyleter for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ESI-MS: 329.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.98 min (renhet: 100%, gradient J).

**Eksempel 159:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin.

ESI-MS: 558.9 / 560.9  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.69 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.21 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5).

10

**A. N-(4-Dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamin (218 mg, 1.46 mmol, 1 eq.), 6-klor-

15

pyrimidin-4-ylamin, og å røre reaksjonsblandingen i 5 timer ved 150°C. Det råe produktet ble rensed ved silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 92:8) til å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ESI-MS: 312.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 1.20 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.16 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 92:8).

20

**B. 4-(4-(N,N-Dimetylamino-metyl)-3-trifluormetyl-fenyl-amin**

N-(4-Dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (359 mg, 1.2 mmol) ble løst i MeOH (12 ml) og behandlet  $K_2CO_3$  (6 ml av en 1N vandig løsning) ved RT. Reaksjonen ble varmet til gjennomstrømming i 1,5 timer til den var ferdiggjort,

25

nedkjølt tilbake til RT og konsentrert. Den gjenværende oljen ble tatt opp i EtOAc og vasket med saltløsning. De organiske lagene ble tørket over  $Na_2SO_4$ , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Tørring under høyt vakuum ga tittelforbindelsen som en gul olje. ESI-MS: 219  $[MH]^+$ .

30

**C. N-(4-Dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

501 mg (1.5 mmol) N-(4-brommetyl-3-trifluormetyl-fenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (Step 14.2) blir tilsatt til 5 ml av en løsning av dimetylamin i EtOH (33 %) ved RT.

Reaksjonen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter inntil ferdiggjørelse. Den ble konsentrert og det gjenværende rå produktet ble rensset ved flash kromatografi ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , gradient 0-5 % MeOH) til å gi tittelforbindelsen som en gul olje. ESI-MS: 315  $[\text{MH}]^+$ .

5

**D. N-(4-Bromometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid**

Til en løsning av 60.9 g (224.6 mmol) of N-(4-metyl-3-trifluormetyl-fenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid i 830 ml n-butylacetat under en nitrogenatmosfære, så ble 44 g (247 mmol) N-bromosuksinimid og 830 mg (5 mmol) azo-iso-butyronitril tilsatt. Suspensjonen ble oppvarmet til 60 °C og deretter illuminert i 30 min av en Phillips lav-volt lampe (500 W; 10500 lm), hvor temperaturen stiger til 70-75 °C og en klar brun løsning dannes.

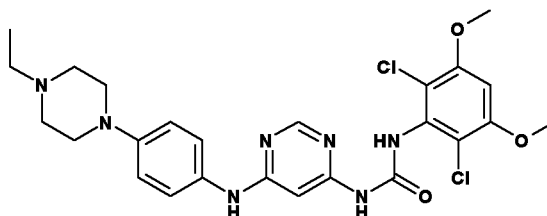
Det er fremdeles igjen detekterbar utskilt substans, derfor ble enda 22 g N-bromosuksinimid tilsatt i 3 porsjoner. Etter totalt 6 timers illuminering, så ble det resulterende faste stoffet filtrert av og kastet og filtratet ble konsentrert. Det gjenværende ble distribuert mellom 2 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og 1 l  $\text{H}_2\text{O}$  og det vandige laget ble ekstrahert med 1 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De organiske fasene ble vasket fire ganger med 1 l  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.5 l saltløsning, tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og konsentrert. Kolonne kromatografi ( $\text{SiO}_2$ ; heksan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1  $\rightarrow$  1:1) og krystallisering fra  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan ga tittelforbindelsen: m.p.: 119-120 °C.

**E. N-(4-Metyl-3-trifluormetyl-fenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid**

Til en iskald løsning av 320 g (1.827 Mol) av 5-amino-2-metylbenzotrifluorid og 1.47 l (18.27 mol) pyridin i 4.5 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under  $\text{N}_2$ -atmosfære, så ble 284 ml (2.01 Mol) trifluoreddiksyre anhydrid tilsatt dråpevis. Etter 50 min ble blandingen fortynnet med 5 l isnedkjølt 2 N HCl. De organiske fasene ble separert og vasket to ganger med 2 l kald 2 N HCl, deretter 1 l 2 N HCl og til slutt med 2 l saltløsning. De vandige lagene ble ekstrahert to ganger med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de organiske fasene tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og konsentrert delvis. Krystallisering ved tilsetting av heksan ga tittelforbindelsen: m.p.: 72-73 °C.

30

**Eksempel 160:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



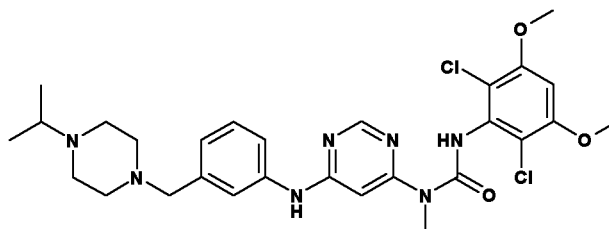
5

2,6-diklor-3,5-dimetoksyfenylisocyanat (1.2 eq.) er added til en løsning av N-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (350 mg, 1.18 mmol) i NMP (2 ml), ved 70°C og under en argonatmosfære. Den resulterende blandingen blir rørt ved 70°C i 2 timer, fikk lov til å kjøle seg ned til RT og ble konsentrert. Det gjenværende ble  
 10 fortynnet med DCM og en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med salt-løsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det råe produktet med triturering i MeOH etterfulgt av silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 97:3) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 545.9 / 547.9 [MH]<sup>+</sup>;  
 15 t<sub>R</sub> = 3.10 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.18 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-[4-(4-Etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

20 En blanding av 6-klor-pyrimidin-4-yl)-amin (500 mg, 3.87 mmol, 1.3 eq.) og 4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-anilin (611 mg, 2.98 mmol) i vann (3.0 ml) og iseddiksyre (10 ml) blir varmet til 100°C i 15 timer. Reaksjonsblandingens ble fortynnet med DCM og saltløsning. Det vandige laget ble gjort basisk med tilsetning av natriumbikarbonat. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med  
 25 saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Rensing av det råe produktet med triturering i EE ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 299.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.05 min (gradient J).

**Eksempel 161: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea**



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin. Rensing av det råe produktet med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 587.9 / 589.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.35 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

10

**A. N-[3-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende 3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin og å røre reaksjonsblandingen i 17,5 timer ved 150°C. Det råe produktet ble renset med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) og ga tittelforbindelsen som et lyst gult fast stoff. ESI-MS: 341.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.05 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

15

**B. 3-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B: ESI-MS: 234.2 [MH]<sup>+</sup>.

20

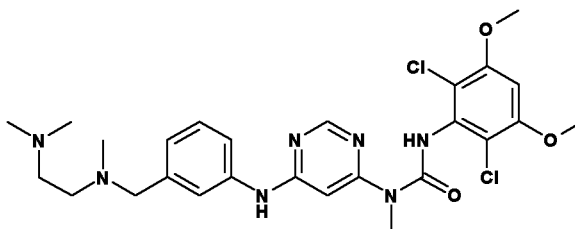
**C. 1-Isopropyl-4-(3-nitro-benzyl)-piperazin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149C. Rensing av det råe produktet ved silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga tittelforbindelsen som et gult fast stoff: ESI-MS: 264.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.64 min (renhet: 96.5%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.35 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

25

30

**Eksempel 162:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-{[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-(3-{[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin.

Rensing av det råe produktet med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.24 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

10

**A.** N-(3-{[(2-Dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin

15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende N-(3-amino-benzyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin og å røre reaksjonsblandingen i 17,5 time ved 150°C. Det råe produktet ble renset med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) og ga tittelforbindelsen som et beige fast stoff. ESI-MS: 315.2 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

20

**B.** N-(3-Amino-benzyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B: ESI-MS: 208.2 [MH]<sup>+</sup>.

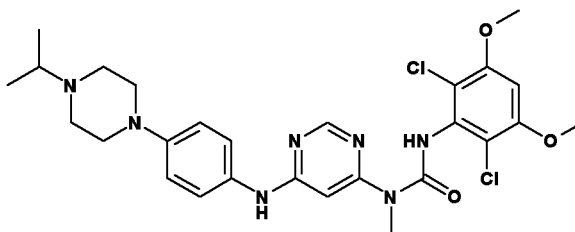
25

**C.** N,N',N'-Trimetyl-N'-(3-nitro-benzyl)-etan-1,2-diamin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149C. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM → DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 238.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.15 min (renhet: 96.5%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH, 9:1).

30

**Eksempel 163:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 151 men ved å anvende N-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin.

ESI-MS: 573.9 / 575.9  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.65 min (renhet: 97%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.10 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 97:3).

10

**A. N-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 152A men ved å anvende N-(3-amino-benzyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin og å røre reaksjonsblandingen i 4

15 timer ved 150°C. Det råe produktet ble renset med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 92:8) og ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ESI-MS: 327.2  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f$  = 0.26 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 92:8).

**B. 4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamin**

20

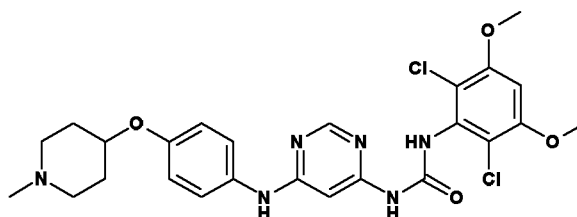
Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B: ESI-MS: 220.1  $[MH]^+$ .

**C. 1-Isopropyl-4-(4-nitro-fenyl)-piperazin**

25 Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149C. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 95:5) ga tittelforbindelsen som et gult fast stoff: ESI-MS: 238.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 2.57 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

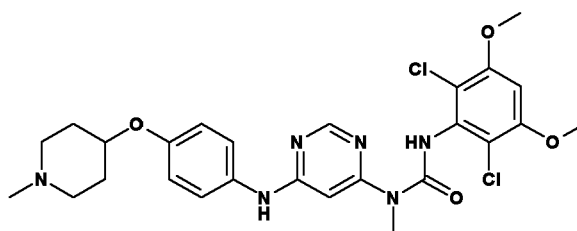
30 **Eksempel 164:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

167



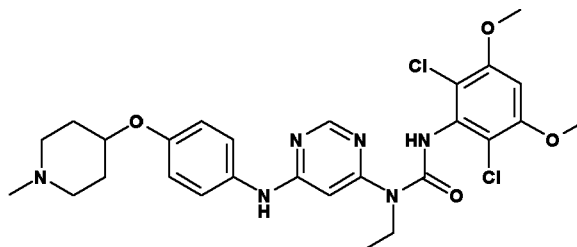
**Eksempel 165:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

5



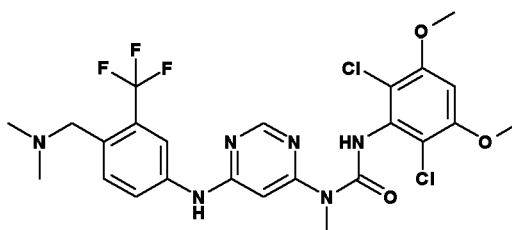
**Eksempel 166:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

10

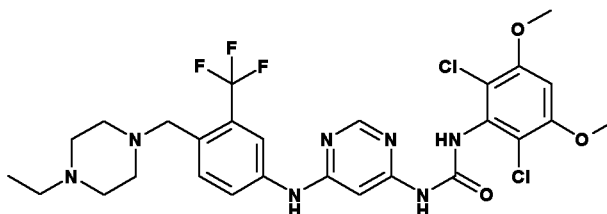


**Eksempel 167:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea

15

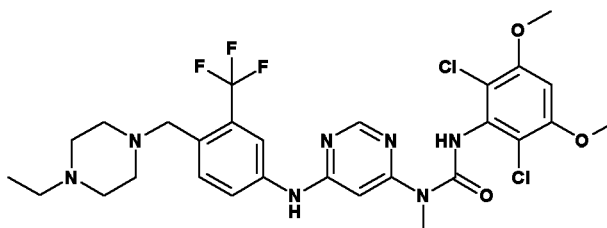


**Eksempel 168:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



5

**Eksempel 169:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



10

**Eksempel 170:** i vitro enzymatic data

Forbindelsene i eksemplene 1 til 169 ble testet under protokollene som her tidligere er beskrevet for deres hemmende aktivitet mot KDR, FGFR3 og TEK. Målinger ble gjort som beskrevet i de tidligere nevnte fremgangsmåtene i den generelle beskrivelsen. For KDR så ble 67 – 100 % hemming ved 10 µM observert, for FGFR3 (K650E) så ble 27 – 100 % hemming ved 10 µM observert og for Tek ble 12 – 100 % hemming ved 10 µM observert.

**Fremgangsmåte A: Eksemplene 171-193**

**Eksempel 171:** N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

Til en løsning av *N*-(3-Amino-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (tillaging 3, 62 mg, 0.21 mmol, 1.25 eq.) i dioksan ble det tilsatt 20% fosfgen løsning i toluen (110 µl, 0.21 mmol, 1.25 eq.) under argon. Reaksjonsblandingen ble rørt i enda 22 timer ved romtempertur under argon. Deretter ble løsemidlet evaporert og det gjenværende ble tatt

opp i tørr toluen (2 ml). Etter tilsetningen av *N*-Metyl-*N'*-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (50 mg, 0.168 mmol, 1.0 eq.) så ble suspensjonen tilbakestrømmet i 24 timer under argon. Etter nedkjøling som ble eter (2 ml) tilsatt og blandingen ble rørt i 30 min. Det presipiterte produktet ble filtrert av vasket (1x toluen / eter 1:1, 1x eter) og vakuum tørket ved 60°C over natt for å gi tittelforbindelsen som fargeløse krystaller: M.p. 189.5-191°C, HPLC:  $t_R$  = 6.02 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 619.6 [MH]<sup>+</sup>.

#### *N*-Metyl-*N'*-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin

10

En løsning av (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 eq.) og kommersielt tilgjengelig 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilin (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) i en blanding av vann (4 ml) og iseddiksyre (16 ml) ble varmet til 100°C intern temperatur i 16 timer. Etter nedkjøling ble løsemidlet evaporert.

15 Det gjenværende ble tatt opp i metanol (50 ml) og gjort alkalisk ved tilsetning av 25% NH<sub>3</sub> i vann. Til denne så ble silikagel (11 g) tilsatt og løsemidlet ble evaporert. Det silikaadsorberte råe produktet ble rensed ved mediumtrykk flytende kromatografi (A: TBME; B: MeOH-NH<sub>3</sub> 99:1; gradient: 5% B -> 25%B i 180 min). Fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen og evaporert til tørrhet. Det gjenværende ble  
20 tritureret med eter. Produktet ble filtrert av, vasket med eter og vakuumtørket ved 50°C over natt for å gi tittelforbindelsen som blekt gult pulver:  $t_R$  = 3.04 min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS: 299.3 [MH]<sup>+</sup>.

#### (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin

25

Dette materialet ble laget ved en modifisert prosedyre som er publisert i litteraturen (*J. Appl. Chem.* **1955**, 5, 358): Til en suspensjon av kommersielt tilgjengelig 4,6-diklorpyrimidin (20 g, 131.6 mmol, 1.0 eq.) i isopropanol (60 ml) ble det tilsatt 33% metylamin i etanol (40.1 ml, 328.9 mmol, 2.5 eq.) ved en slik hastighet at den interne  
30 temperaturen ikke overstiger 50°C. Etter fullstendigjørelsen av tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved romtemperatur. Deretter ble vann (50 ml) tilsatt og suspensjonen som ble dannet ble kjølt i et isbad til 5°C. Det presipiterte produktet ble filtrert av, vasket med kald isopropanol/vann 2:1 (45 ml) og vann. Det samlede materialet ble vakuumtørket over natt ved 45°C for å gi tittelforbindelsen som fargeløse  
35 krystaller:  $t_R$  = 3.57 min (renhet: >99%, gradient A), ESI-MS: 144.3 / 146.2 [MH]<sup>+</sup>.

Ved å følge prosedyren I eksempel 171 men ved å anvende de passende start-materialene, så kan eksemplene 172 – 193 lages:

5 **Eksempel 172: N-{4-Metyl-3-[3-(6-metylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid**

Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.40$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 5.88$  min (renhet: 85%, gradient A), ESI-MS: 445.4 [MH]<sup>+</sup>.

10 **Eksempel 173: N-{4-Metyl-3-[3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid**

Fargeløse krystaller, HPLC:  $t_R = 6.94$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 507.4 [MH]<sup>+</sup>.

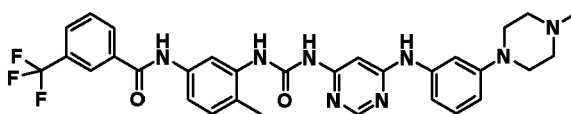
15

**Eksempel 174: N-[4-Metyl-3-(3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid**

20 Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.53$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.79$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 605.5 [MH]<sup>+</sup>.

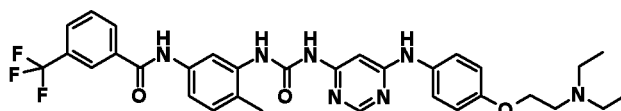
**Eksempel 175: N-[4-Metyl-3-(3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid**

25



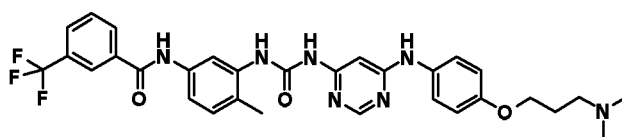
Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.34$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.72$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 605.5 [MH]<sup>+</sup>.

30 **Eksempel 176: N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietyl-amino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid**



Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.63$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 5.84$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 622.4 [MH]<sup>+</sup>.

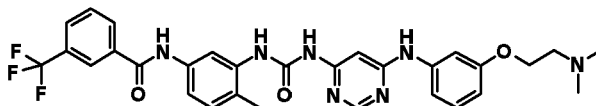
- 5 **Eksempel 177:** N-[3-(3-{6-[4-(3-Dimetylamino-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



- 10 Fargeløse krystaller, HPLC:  $t_R = 5.75$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 608.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 178:** N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

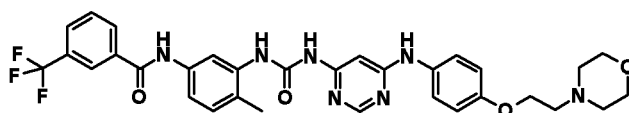
15



Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.17$  (TBME/MeOH 30:70), HPLC:  $t_R = 5.72$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 594.5 [MH]<sup>+</sup>.

20

**Eksempel 179:** N-[4-Metyl-3-(3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

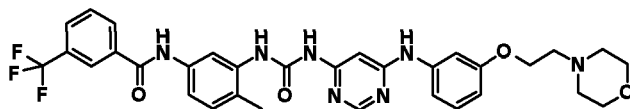


25

Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.31$  (TBME/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.66$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 636.5.4 [MH]<sup>+</sup>.

- 30 **Eksempel 180:** N-[4-Metyl-3-(3-{6-[3-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

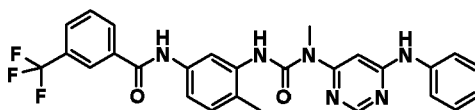
172



Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.42$  (TBME/MeOH 75:25), HPLC:  $t_R = 5.86$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 636.6  $[MH]^+$ .

5

**Eksempel 181:** N-{4-Metyl-3-[3-metyl-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid

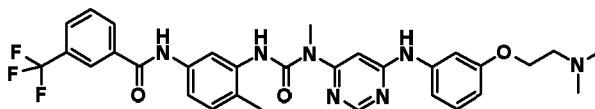


10

Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.69$  (TBME/MeOH 90:10), HPLC:  $t_R = 7.67$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 521.4  $[MH]^+$ .

**Eksempel 182:** N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

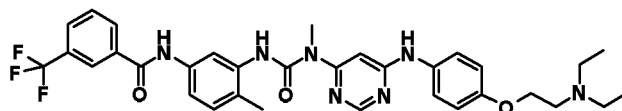
15



Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.51$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 6.02$  min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 608.4  $[MH]^+$ .

20

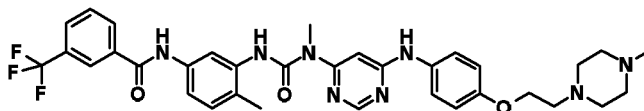
**Eksempel 183:** N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietylamin-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



25

Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.24$  (TBME/MeOH 75:25), HPLC:  $t_R = 6.23$  min (renhet: 94%, gradient A), ESI-MS: 636.5  $[MH]^+$ .

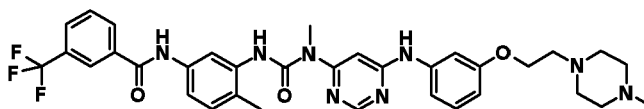
**Eksempel 184:** N-{4-Metyl-3-[3-metyl-3-(6-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid



- 5 Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.21$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 6.07$  min (renhet: 88%, gradient A), ESI-MS: 633.2  $[MH]^+$ .

**Eksempel 185:** N-{4-Metyl-3-[3-metyl-3-(6-{3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid

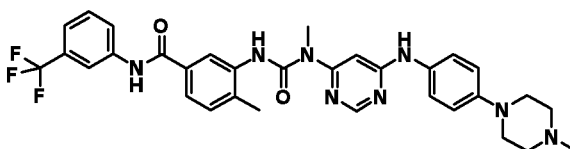
10



Fargeløse krystaller, HPLC:  $t_R = 6.15$  min (renhet: 92%, gradient A), ESI-MS: 633.3  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 186:** 4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-N-(3-trifluormetyl-fenyl)-benzamid

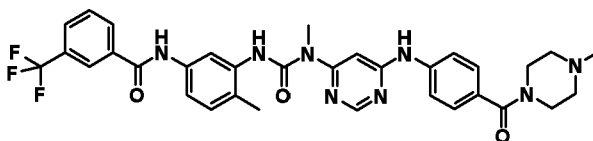


20

Fargeløst pulver, HPLC:  $t_R = 6.19$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 619.3  $[MH]^+$ .

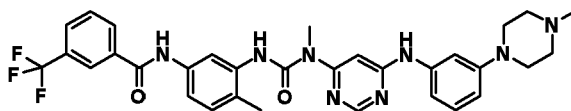
**Eksempel 187:** N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

25



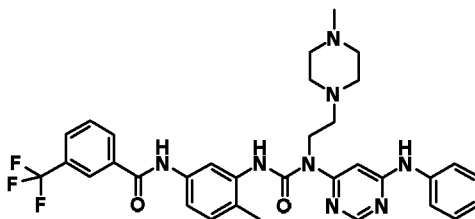
Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.50$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.82$  min (renhet: 88%, gradient A), ESI-MS: 647.6  $[MH]^+$ .

**Eksempel 188:** N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



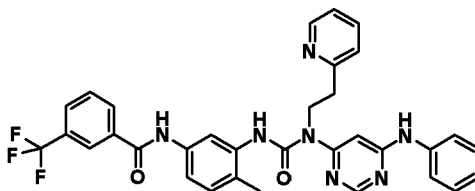
Blekt gule krystaller, TLC:  $R_f = 0.50$  (TBME/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:18:2), HPLC:  $t_R = 6.14$  min (renhet: 95%, gradient A), ESI-MS: 619.5  $[MH]^+$ .

**Eksempel 189:** N-{4-Metyl-3-[3-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid



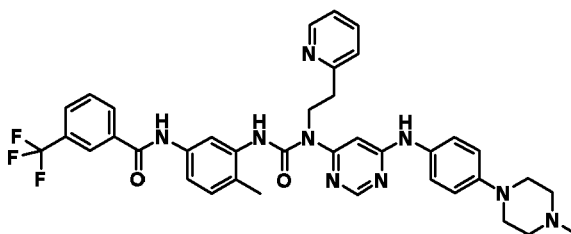
Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.04$  (TBME/MeOH 90:10), HPLC:  $t_R = 6.26$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 633.5  $[MH]^+$ .

**Eksempel 190:** N-{4-Metyl-3-[3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-3-(2-pyridin-2-yl-etyl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid



Fargeløse krystaller, HPLC:  $t_R = 7.58$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 612.4  $[MH]^+$ .

**Eksempel 191:** N-{4-Metyl-3-[3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-pyridin-2-yl-etyl)-ureido]-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid

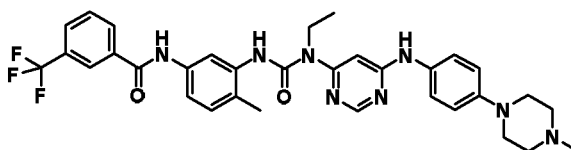


5

Rosa krystaller, TLC:  $R_f = 0.54$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 5.87$  min (renhet: 92%, gradient A), ESI-MS: 710.6  $[MH]^+$ .

**Eksempel 192:** N-[3-(3-Etyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-4-metyl-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

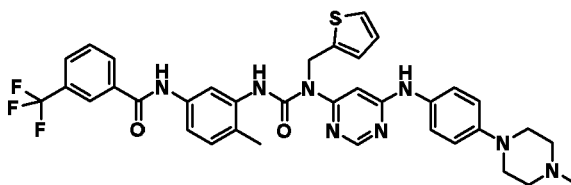
10



Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.45$  (DCM/MeOH 80:20), HPLC:  $t_R = 6.18$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 633.6  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 193:** N-[4-Metyl-3-(3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-tiofen-2-ylmetyl-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



20

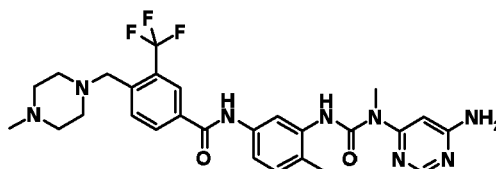
Fargeløse krystaller, TLC:  $R_f = 0.26$  (DCM/MeOH 90:10), HPLC:  $t_R = 6.51$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 701.5  $[MH]^+$ .

25

## Fremgangsmåte B: Eksemplene 194-201

### Eksempel 194: N-{3-[3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-4-metyl-fenyl}-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzamid

5



Til tert-butyl [6-(1-Metyl-3-{2-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluor-metyl-benzoylamino]-fenyl}-ureido)-pyrimidin-4-yl]-karbammat (50 mg, 0.076 mmol) ble det tilsatt trifluoreddiksyre / DCM 2:3 (2 ml). Den klare reaksjonsblandingen ble rørt i 1 time ved romtemperatur. Deretter ble metanol / DCM 1:9 (20 ml) tilsatt. Løsningen ble vasket med 50% vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tørket over MgSO<sub>4</sub> og evaporert til å gi tittelforbindelsen som et beige pulver: M.p. 191.5-193°C, HPLC: t<sub>R</sub> = 5.27 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 557.3 [MH]<sup>+</sup>, 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.19 (s, 3H, NMe), 2.30 (s, 3H, ArMe), 2.24-2.62 (br m, 8H, piperazin), 3.32 (s, 3H, urea-NMe), 3.69 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 6.09 (s, 1H, pyrimidin-H5), 7.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.19 (d, 1H, Ar-H5), 7.50 (dd, 1H, Ar-H4), 7.91 (d, 1H, Ar'-H5), 8.23 (dd, 1H, Ar'-H6), 8.26 (d, 1H, Ar-H2), 8.30 (s, 1H, pyrimidin-H2), 8.41 (d, 1H, Ar'-H2), 10.41 (s, 1H, amid-NH).

20 tert-Butyl [6-(1-Metyl-3-{2-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluor-metyl-benzoylamino]-fenyl}-ureido)-pyrimidin-4-yl]-karbammat

Til en løsning av 4-(4-Metyl-piperazin-1-ylmetyl)-2-trifluormetyl-benzosyre (Tillaging 2, 80 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq.) i DMA ble det tilsatt HATU (138 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq.) og diisopropyletylamin (83 µl, 0.48 mmol, 2.0 eq.) etter 10 minutters røring ved romtemperatur ble tert-butyl {6-[3-(5-Amino-2-metyl-fenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-yl}-karbammat tilsatt. Reaksjonsblandingen ble sonikert i 5 minutter. Etter røring ved romtemperatur over natt ble en grå suspensjon dannet. Presipitatet ble filtrert av, vasket med DMA og eter. Vakuumtørking ved 60°C over natt ga et grått pulver: HPLC: t<sub>R</sub> = 6.30 min (renhet: > 99%, gradient A), ESI-MS: 657.4 [MH]<sup>+</sup>.

30

tert-Butyl {6-[3-(5-Amino-2-metyl-fenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-yl}-karbamate

En løsning av tert-butyl {6-[3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-yl}-karbamate (330 mg, 0.82 mmol) i en blanding av metanol (20 ml) og DMF (50 ml) ble hydrogenert i nærvær av 10% palladium på trekull (500 mg) ved atmosfæretrykk. Etter 20 timer var hydrogeneringen ferdig og katalysatoren ble filtrert av. Filtratet ble  
 5 evaporert til tørrhet. Det gjenværende som ble skaffet tilveie ble trituret med eter, filtrert av og vakuumtørket og ga et grått pulver: HPLC:  $t_R = 5.38$  min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS: 373.4 [MH]<sup>+</sup>.

tert-Butyl {6-[3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-yl}-karbamate

10

En løsning av tert-butyl (6-metylamino-pyrimidin-4-yl)-karbammat (240 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq.), kommersielt tilgjengelig 2-metyl-5-nitrofenylisocyanat (210 mg, 1.18 mmol, 1.1 eq.), og DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq.) i toluen (10 ml) ble rørt ved 80°C i 24 timer. Etter nedkjøling til romtemperatur ble metanol (10 ml) tilsatt og suspensjonen  
 15 som ble dannet ble rørt i 10 min ved 50°C. Presipitatet ble filtrert av og vasket med metanol (2x 10 ml). Etter tørking in vacuo så ble ekstremt uløselig fargeløst pulver skaffet tilveie: HPLC:  $t_R = 8.09$  min (renhet: 85%, gradient A), ESI-MS: 403.5 [MH]<sup>+</sup>.

tert-Butyl (6-Metylamino-pyrimidin-4-yl)-karbammat

20

En løsning av bis(tert-butyl)-(6-klor-4-pyrimidinyl)-imidodikarboksylat (1 g, 3.03 mmol, 1.0 eq.) i 33% metylamin i etanol (5.63 ml, 45.5 mmol, 15 eq.) ble varmet til 80°C i et forseglet rør i 2 timer og deretter tillatt å nå romtemperatur. Det presipiterte produktet ble filtrert av, vasket med kald etanol og vakuumtørket ved 60°C over natt.

25

Tittelforbindelsen ble skaffet tilveie som fargeløse krystaller: HPLC:  $t_R = 3.82$  min (renhet: 99%, gradient A), ESI-MS: 225.1 [MH]<sup>+</sup> (weak), 169.1 [MH-tBu]<sup>+</sup>.

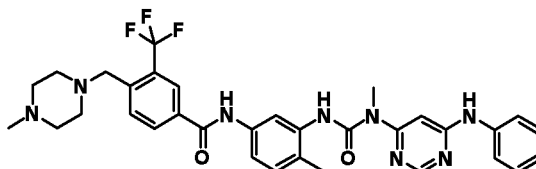
Bis(tert-butyl)-(6-klor-4-pyrimidinyl)-imidodikarboksylate kan lages i henhold til en prosedyre publisert i litteraturen: J.M. Lehn et al., *Eur. J. Chem.* **2001**, 1515-1521.

30

Ved å følge prosedyren i eksempel 194 men ved å anvende de passende startmaterialene så kan eksemplene 195 – 201 lages:

35

**Eksempel 195:** N-{4-Metyl-3-[3-metyl-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzamid

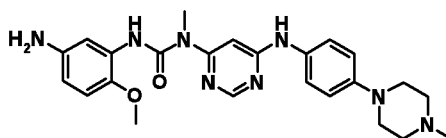


5

Beige krystaller, HPLC:  $t_R = 6.33$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 633.8  $[MH]^+$ .

**Eksempel 196:** 3-(5-Amino-2-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

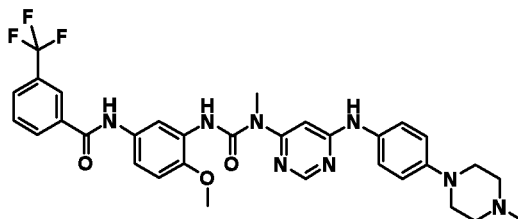
10



Beige krystaller, TLC:  $R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 85:15), HPLC:  $t_R = 3.72$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 463.6  $[MH]^+$ .

15

**Eksempel 197:** N-[4-Metoksy-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid

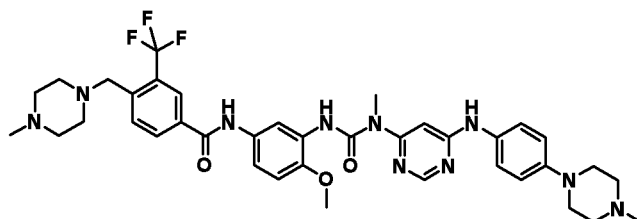


20

Blekt gule krystaller, TLC:  $R_f = 0.21$  (TBME/MeOH 60:40), HPLC:  $t_R = 5.94$  min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS: 635.2  $[MH]^+$ .

25

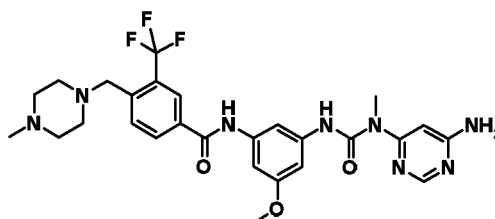
**Eksempel 198:** N-[4-Metoksy-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluor-metyl-benzamid



5

Blekt gulte krystaller, TLC:  $R_f = 0.19$  (TBME/MeOH/NEt<sub>3</sub> 50:50:1.5), HPLC:  $t_R = 5.07$  min (renhet: 96%, gradient A), ESI-MS: 747.4 [MH]<sup>+</sup>.

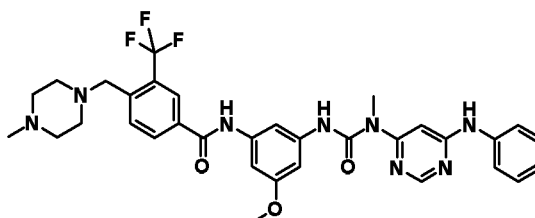
10 **Eksempel 199:** N-{3-[3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-5-metoksy-fenyl}-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzamid



15 Fargeløse krystaller, HPLC:  $t_R = 5.12$  min (renhet: 97%, gradient A), ESI-MS: 573.2 [MH]<sup>+</sup>.

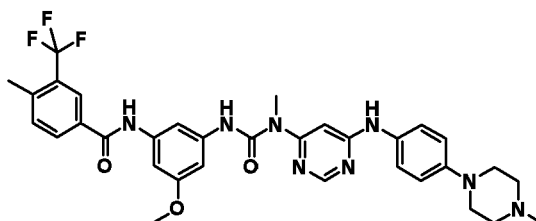
**Eksempel 200:** N-{3-Metoksy-5-[3-metyl-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-ureido]-fenyl}-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzamid

20



Gul resin, HPLC:  $t_R = 6.20$  min (renhet: 99%, gradient A), ESI-MS: 649.4 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 201:** N-[3-Metoksy-5-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-4-metyl-3-trifluormetyl-benzamid

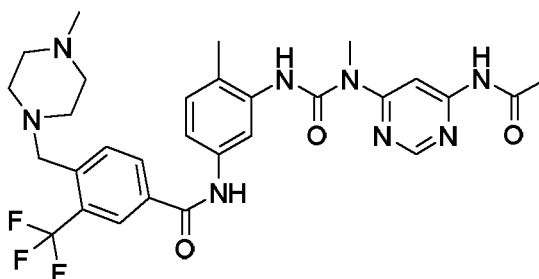


5

Beige krystaller, TLC:  $R_f = 0.39$  (DCM/MeOH 85:15), HPLC:  $t_R = 6.17$  min (renhet: > 100%, gradient A), ESI-MS: 649.7  $[MH]^+$ .

**Eksempel 202:** N-[3-[3-(6-Acetylaminopyrimidin-4-yl)-3-mety lureido]-4-metyl fenyl]-4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl benzamid

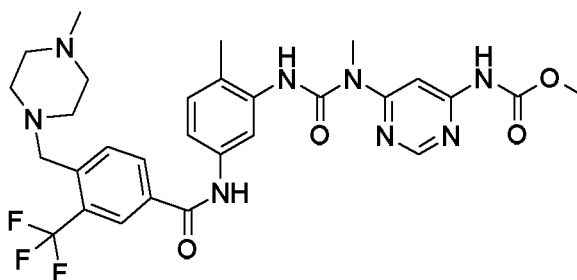
10



Fargeløst krystallinsk fast stoff, TLC:  $R_f = 0.24$  (DCM/ EtOH/ NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 10.57$  min (renhet : 100%, gradient B), ESI-MS : 599  $[MH]^+$ .

15

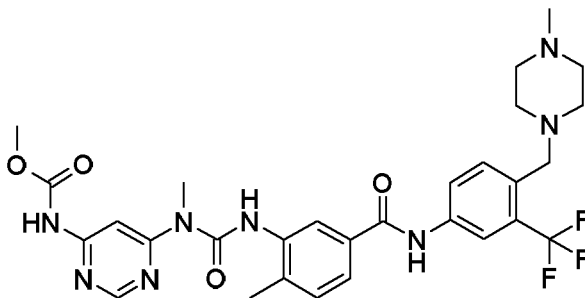
**Eksempel 203:** [6-(1-Metyl-3-{2-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-benzoylamino]-fenyl}-ureido)-pyrimidin-4-yl]-karbaminsyre metylester



20

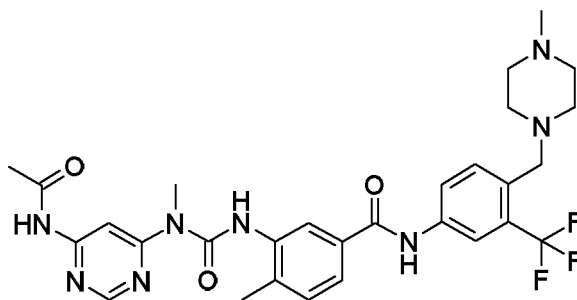
Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.20$  (DCM/ EtOH/ NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 11.25$  min (renhet : 100%, gradient B), ESI-MS : 615 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 204:** [6-(1-Metyl-3-{2-metyl-5-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenylkarbamoyl]-fenyl}-ureido)-pyrimidin-4-yl]-karbaminsyre metylester

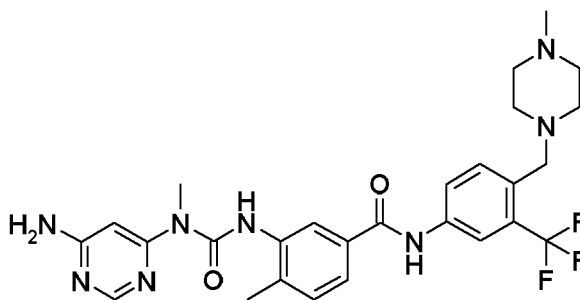


Fargeløst pulver, TLC:  $R_f = 0.33$  (DCM/ EtOH/ NH<sub>3</sub> 90:9:1), HPLC:  $t_R = 10.97$  min (renhet : 100%, gradient B), ESI-MS : 615 [MH]<sup>+</sup>.

**Eksempel 205:** 3-[3-(6-Acetylamino-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-4-metyl-N-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenyl]-benzamid



**Eksempel 206:** 3-[3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-4-metyl-N-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenyl]-benzamid



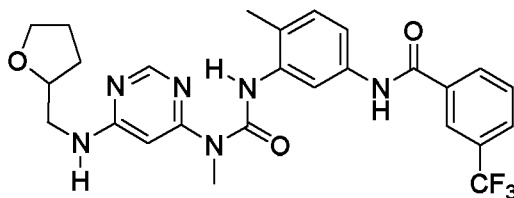
### **Eksempel 207: i vitro hemmingsdata**

- 5 Forbindelsene i eksemplene 171 til 206 ble testet under protokollen som her tidligere er beskrevet for deres hemmende aktivitet mot c-Abl, KDR og FGFR3. For c-Abl så ble 79 – 100 % hemming ved 10 µM observert, for KDR så ble 87 – 100 % hemming ved 10 µM observert og for FGFR3 så ble 56 – 98 % hemming observert ved 10 µM.

10

### **Eksempel 208**

N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



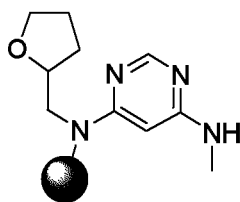
15

Pal-resin som bærer C-(Tetrahydro-furan-2-yl)-metylamin (1g, 1mmol), DIEA (0.52ml, 3mmol), og 4,6-diklorpyrimidin (300mg, 2mmol) ble blandet i n-BuOH (15ml).

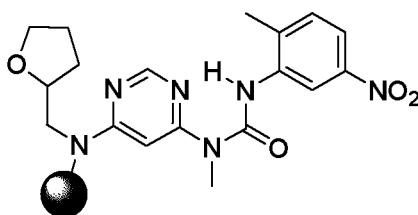
Reaksjonsrøret ble satt i varmerister og oppvarmet ved 80°C i 16 timer. Den

- 20 resulterende blandingen ble filtrert og resinet ble vasket med DMF (3×20ml), MeOH (3×20ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20ml), og tørket under vakuum. 10 mg av resinet ble behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (200µL) i 1 time. LC-MS avslørte kun en hovedtopp: observert MS (M + H<sup>+</sup>) er 214.2;

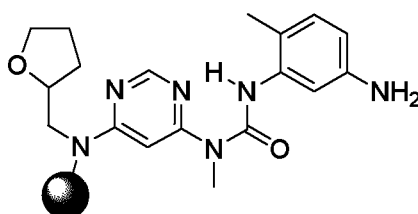
183



- Pal-resin bærende (6-klor-pyrimidin-4-yl)-((tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amin (1mmol), 40% metylamin vannløsning (1.95ml, 25mmol), 15ml n-BuOH ble blandet sammen i et  
 5 forseglet rør. Reaksjonsrøret ble satt inn i en varmerister og oppvarmet ved 100°C i 12 timer. Etter nedkjøling ble en annen 1.95ml av 40% metylamin vannløsning tilsatt til reaksjonsrøret. Reaksjonen ble oppvarmet til 100°C i 12 timer. Den resulterende blandingen blir filtrert og resinet ble vasket med DMF (3×20ml), MeOH (3×20ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20ml), og tørket under vakuum. 10mg av resinet ble behandlet med  
 10 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (200μL) i 1 time. LC-MS avslørte kun en hovedtopp: observert MS (M + H<sup>+</sup>) er 209.2.

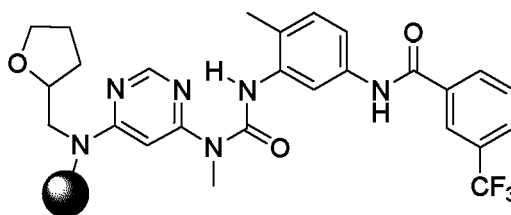


- 15 Pal-resin som bærer N-Metyl-N'-(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-pyrimidin-4,6-diamin (1mmol), 2-metyl-5-nitrofenyl-isocyanat (540mg, 3mmol), DIEA (0.52ml, 3mmol), 15ml anhydrert DMF ble blandet sammen. Reaksjonsrøret ble oppvarmet med risting til 60°C i 14 timer. Den resulterende blandingen ble filtrert og resinet ble vasket med DMF (3×20ml), MeOH (3×20ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20ml), og tørket under vakuum. 10mg av  
 20 resinet ble behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (200μL) i 1 time. LC-MS avslørte kun en hovedtopp: observert MS (M + H<sup>+</sup>) er 387.2.



- 25 Pal-resin som bærer 1-metyl-3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-1-{6-[(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea (1mmol), tin(II) klorid (1.55g, 8mmol), 15ml

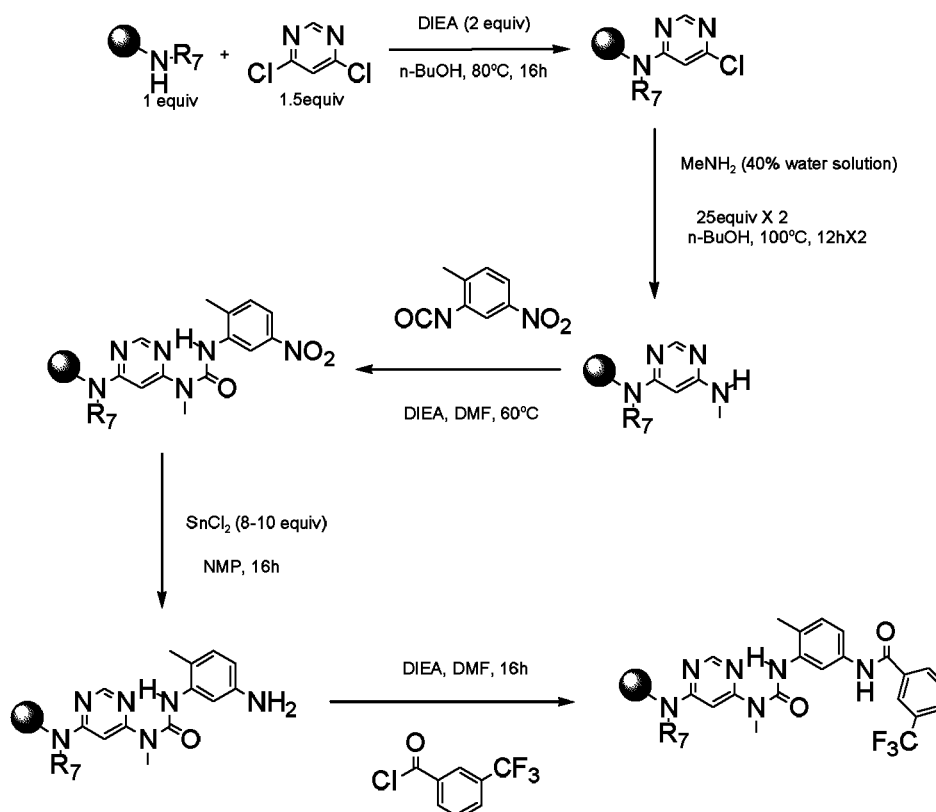
NMP ble blandet sammen. Reaksjonsrøret ble ristet ved romtemperatur i 16 timer. Den resulterende blandingen ble filtrert og resinet ble vasket med DMF (3×20ml), MeOH (3×20ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20ml), og tørket under vakuum. 10mg av resinet ble behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (200μL) i 1 time. LC-MS avslørte kun en hovedtopp:  
 5 observed MS (M + H<sup>+</sup>) er 357.3.



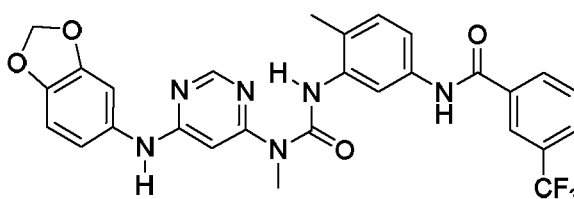
Pal-resin som bærer 3-(5-Amino-2-metyl-fenyl)-1-metyl-1-{6-[(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea (1mmol), 3-trifluormetyl-benzoyl klorid (630mg, 3mmol), DIEA (0.52ml, 3mmol) og 15ml anhydrert DMF blir blandet sammen. Reaksjonsrøret ble ristet ved romtemperatur i 16 timer. Den resulterende blandingen ble filtrert og resinet ble vasket med DMF (3×20ml), MeOH (3×20ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20ml), og tørket under vakuum. 10mg av resinet ble behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O  
 15 (45/50/5) (200μL) i 1 time. LC-MS avslørte kun en hovedtopp: observert MS (M + H<sup>+</sup>) er 529.3.

Alle palresinene ble behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (10ml) i 2 timer. Etter fjerning av løsemidlet under vakuum, så ble det råe produktet løst i i DMSO og renset med revers fase preparativ HPLC for å gi sluttproduktet N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid som et hvitt fast stoff, 241mg. En oppsummering av prosedyren er beskrevet i flow diagrammet under. De faste sfærene indikerer en fast støtte (Pal resin); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.84 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H); ESIMS *m/z* 529.3 (M<sup>+</sup> + 1).  
 25

185

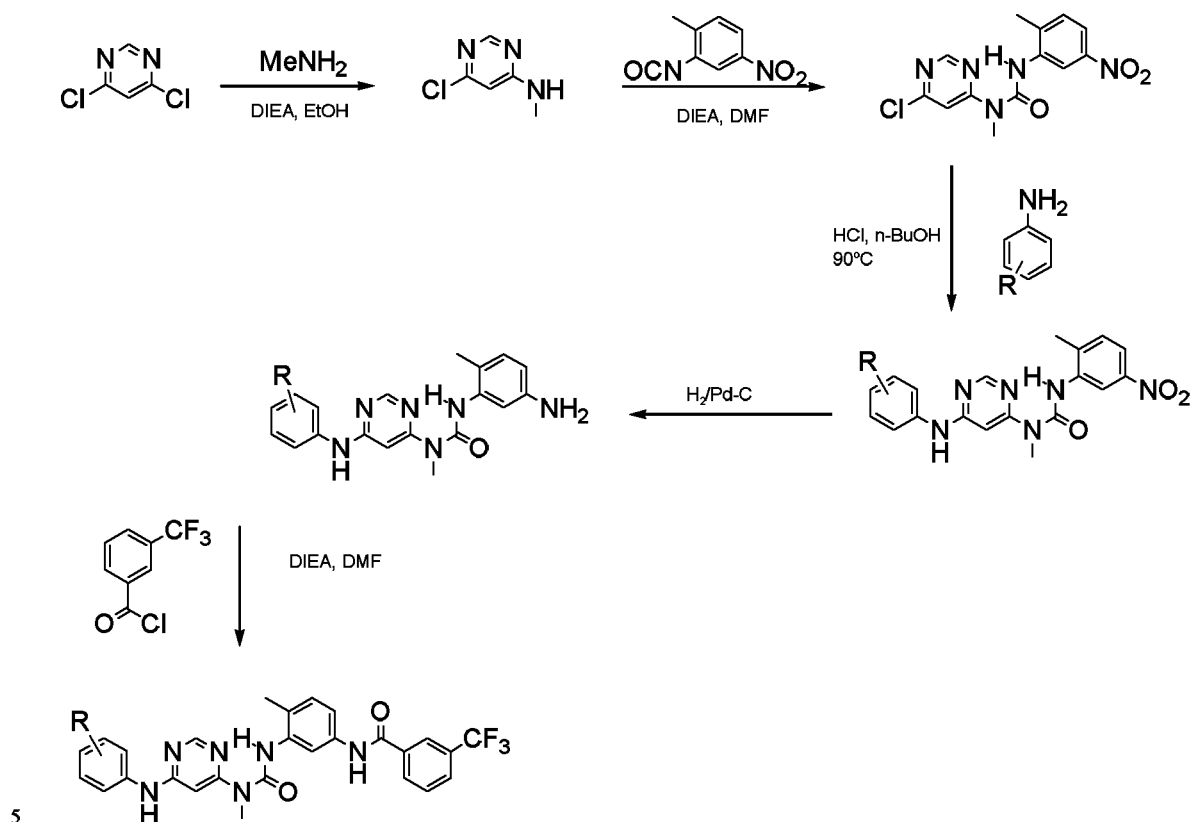
**Eksempel 209**

- 5 N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid



- 10 Den generelle prosedyren er den samme som eksempel 208, unntatt at Pal-resinet er festet til benzo[1,3]dioksol-5-ylamin. Alle pal resinene er behandlet med TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (45/50/5) (10ml) i 2 timer. Etter fjerning av løsemidlet under vakuum, så blir det råe produktet løst i DMSO og renses med revers fase preparativ HPLC til å gi sluttproduktet N-(3-{3-[6-(benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid som det hvite faste stoffet;
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6

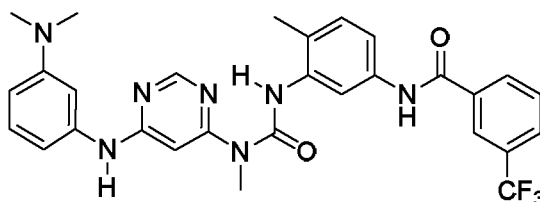
Hz, 1H), 7.78 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  565.3 ( $M^+ + 1$ ).



hvor R representerer en  $R_7$  substituent som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen

### Eksempel 210

- 10 N-(3-{3-[6-(3-Dimethylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid



- 15 Et reaksjonsskjema for denne protokoll er vist over. 4,6-diklorpyrimidin (1.0g, 6.75mmol), 2.0M metylamin i MeOH (3.38ml, 6.75mmol) og DIEA (1.76ml, 10.13mmol) ble løst i 30ml etanol. Reaksjonen ble oppvarmet til 70°C i 4 timer. Etter

fjerning av løsemidlet så ble det råe produktet ble renset med flash kromatografi ved å anvende EA/heksan (3:7) for å få sluttproduktet (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin som et hvitt fast stoff.

- 5 (6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (940mg, 6.57mmol), 2-metyl-5-nitrofenyl-isocyanat (1.23g, 6.90mmol), DIEA (2.30ml, 13.15mmol) ble løst i 30ml anhydrert DMF. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 14 timer. Etter fjerning av løsemidlet så ble det råe produktet ble renset med flash kromatografi ved å anvende EA/heksan (4:6) for å få sluttproduktet 1-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-urea som et  
10 hvitt fast stoff.

- 1-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-urea (100mg, 0.31mmol), N,N-dimetyl-benzen-1,3-diamin HCl salt (82mg, 0.47mmol) ble oppløst i 6ml n-BuOH. Reaksjonen ble oppvarmet til 90°C i 16 timer. Etter fjerning av løsemidlet så ble det råe  
15 produktet ble renset med flash kromatografi ved å anvende EA/heksan (1:1) for å få sluttproduktet 1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-urea som et hvitt fast stoff.

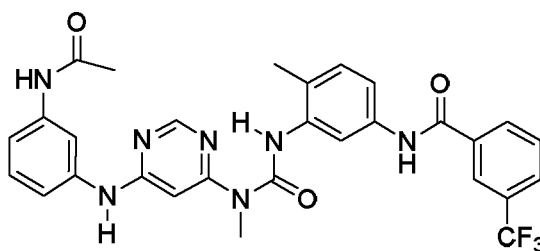
- 1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-(2-metyl-5-nitro-fenyl)-  
20 urea (110mg, 0.26mmol) og 10mg 10% palladium karbon pulver ble blandet i i 20ml EtOH under hydrogenomgivelse. Reaksjonen ble rørt ved 50°C i 4 timer. Reaksjonsblanding ble passert gjennom en celite plugg og vasket med metanol. Etter fjerning av løsemidlet under vakuum, så ble det råe produktet 3-(5-Amino-2-metyl-fenyl)-1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea anvendt til neste trinnreaksjon  
25 uten rensing.

- 3-(5-amino-2-metyl-fenyl)-1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea (0.26mmol), 3-trifluormetyl-benzoyl klorid (57mg, 0.27mmol) og DIEA (68uL, 0.39mmol) ble løst i 10ml anhydrert DMF. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 4  
30 timer. Etter fjerning av løsemidlet så ble det råe produktet løst i DMSO og renset med revers fase preparativ HPLC for å gi sluttproduktet N-(3-{3-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid som et hvitt fast stoff; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz,  
35 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t,

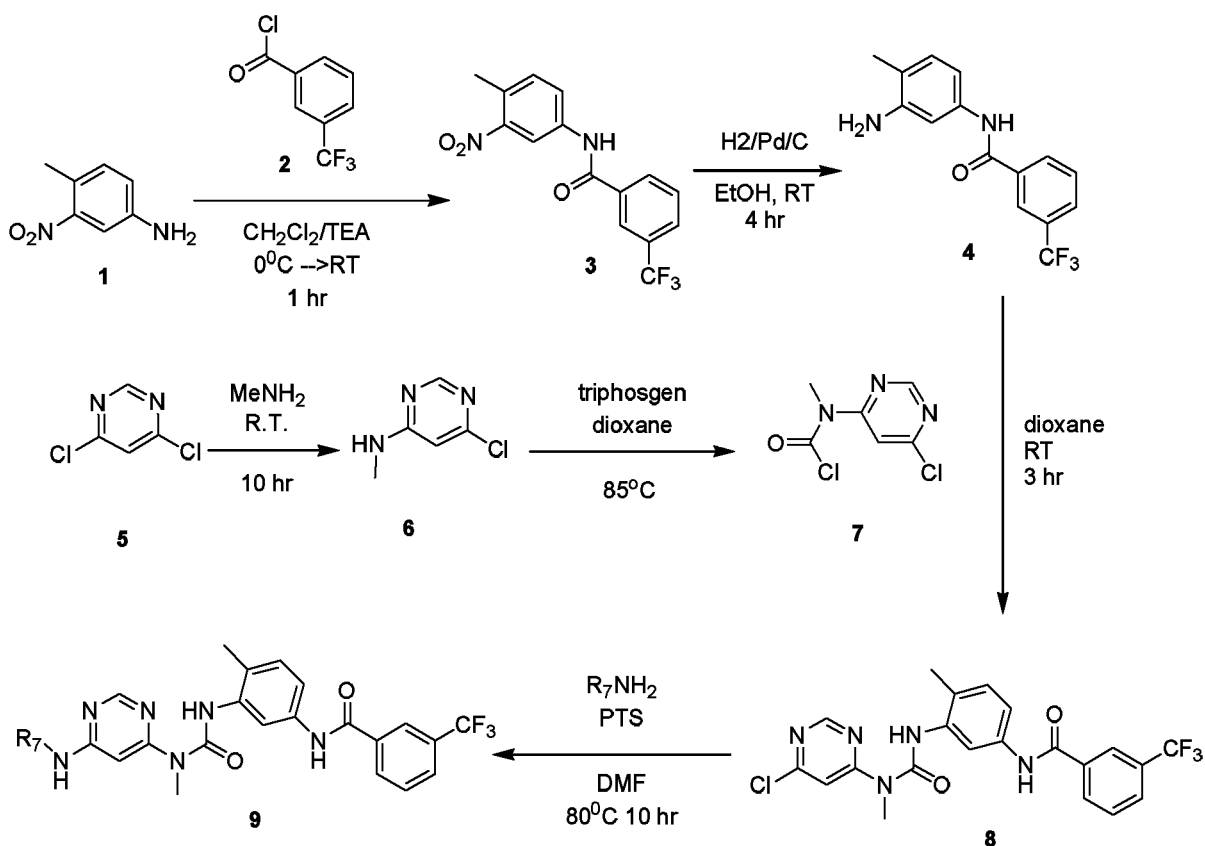
$J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  565.3 ( $M^+ + 1$ ).

### Eksempel 211

- 5 N-(3-{3-[6-(3-Acetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid

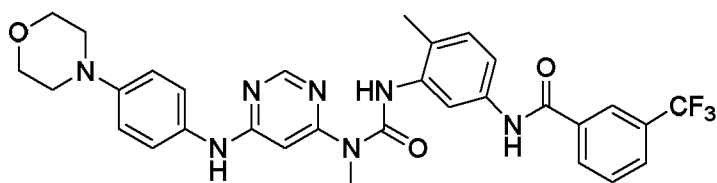


- 10 Den generelle prosedyren er den samme som i eksempel 3, unntatt at N-(3-Amino-fenyl)-acetamid (71mg, 0.47mmol) og 0.12ml 4M HCl i dioksan løsning ble tilsatt i reaksjonen. Sluttproduktet N-(3-{3-[6-(3-Acetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid ble renset ved revers fase preparativ HPLC og ga det hvite faste stoffet;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.79 (d,  $J = 4.2$ , 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  578.3 ( $M^+ + 1$ ).
- 15



### Eksempel 212

- 5 N-(4-Metyl-3-{3-metyl-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-ureido}-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid



- 10 4-metyl-3-nitroanilin (3.0 g, 20 mmol) ble løst i 100ml metylenklorid. 3 ml trietylamin (22 mmol) ble tilsatt, løsningen ble nedkjølt til  $0^\circ\text{C}$ , og 3-trifluorbenzoklorid (4.1g; 20 mmol) ble tilsatt sakte til den ovenfor nevnte blandingen under røring. Reaksjonsblandingene fikk lov til å få romtemperatur og reaksjonen ble ferdiggjort i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingene ble vasket med 10%  $\text{NaHCO}_3$  løsning, saltløsning og tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sluttproduktet (3) N-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid er
- 15 et gult fast stoff, 6.28g.

N-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (6.2 g, 19 mmol) ble løst i 80 ml etanol og 600 mg Pd/C ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble rørt under hydrogen ved romtemperatur i 4 timer. Pd/C ble fjernet ved filtrering. Det råe produktet ble rekrystallisert i etylacetat. Sluttproduktet (**4**) N-(3-amino-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid er et mørkt fast stoff, 5.5 g.

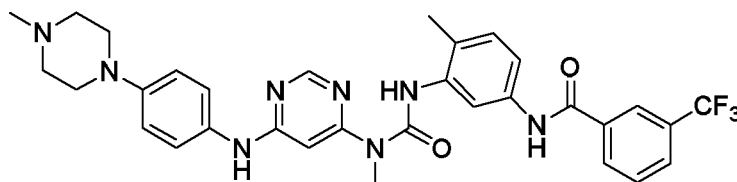
4,6-diklor-pyrimidin (10 g, 67 mmol) ble løst i 50 ml metanol. Deretter ble 37 ml 2M metylamin THF løsning tilsatt til den. Reaksjonen ble rørt i 10 timer ved romtemperatur. Løsemidlet ble fjernet ved roterende evaporering og det råe produktet ble rekrystallisert i metanol. Sluttproduktet (**5**) (6-klor-pyrimidin-4-yl)metylamin var lyst gult fast stoff, 8.2 g.

(6-klor-pyrimidin-4-yl)-metylamin (1.43 g 10 mmol) ble løst i 20 ml dioksan og blandet med 1.7 ml DIEA (15 mmol), deretter ble 1.2 g trifosgen tilsatt til løsningen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 85°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til romtemperatur. Til denne reaksjonsblanding så ble 1.7 ml DIEA og 2.94 g N-(3-amino-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (**4**) tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Det råe produktet ble rekrystallisert i etylacetat. Sluttproduktet (**8**) N-{3-[3-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-4-metyl-fenyl}-3-trifluormetylbenzamid er lyst gult fast stoff, 3.9 g.

N-{3-[3-(6-klor-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-ureido]-4-metyl-fenyl}-3-trifluormetylbenzamid ( 50 mg, 0.107 mmol) og p-toluensulfonsyre ( 20 mg, 0.105 mmol) ble blandet og løst i 1 ml DMF. Deretter ble 4-morfolin-4-yl-fenylamin (22 mg, 0.11 mmol) tilsatt til den. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 80°C i 10 timer. Det råe produktet ble rensset ved revers fase HPLC for å gi sluttproduktet N-(4-Metyl-3-{3-metyl-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-ureido}-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid som grått fast stoff, 48 mg; <sup>1</sup>H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.10 (m, 3H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 606.2 (M+1).

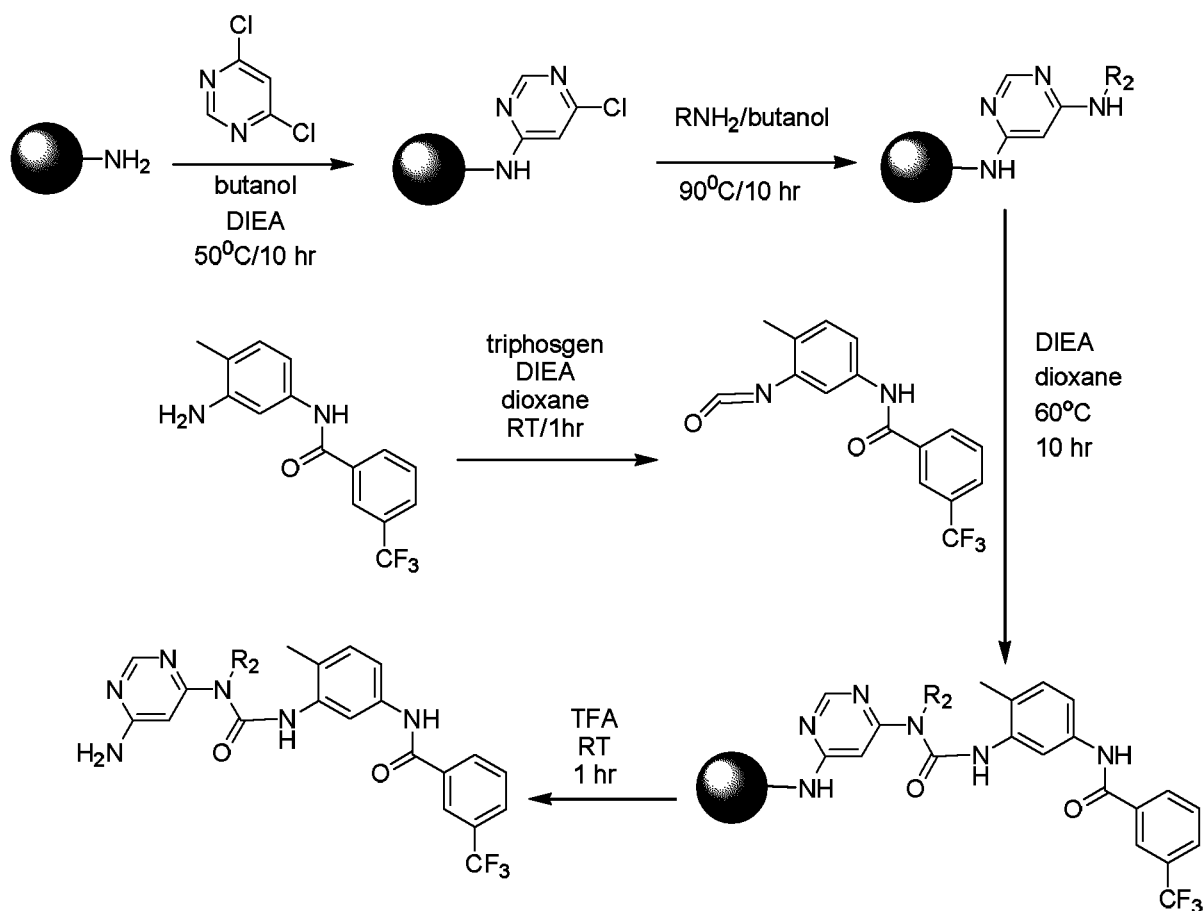
**Eksempel 213**

N-[4-Metyl-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid



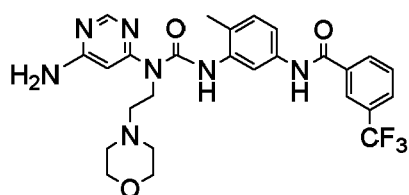
5

Denne forbindelsen ble laget ved å anvende den samme prosedyren som over, unntatt for at 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamin ble anvendt i stedet for 4-morfolin-4-yl-fenylamin. Sluttforbindelsen N-[4-metyl-3-(3-metyl-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-ureido)-fenyl]-3-trifluormetyl-benzamid er hvitt fast stoff, 43 mg; <sup>1</sup>H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 620.2 (M+1).



### Eksempel 214

- 5 N-{3-[3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-(2-morfolin-4-yl-etyl)-ureido]-4-metyl-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid



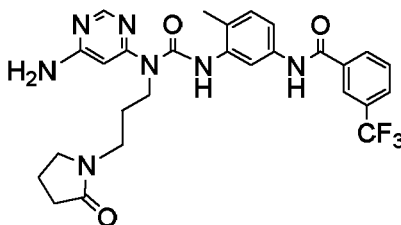
- 10 Rink resin med fri aminogruppe (50 g, 53 mmol) blir blandet med 4, 6-diklorpyrimidin (23g, 159 mmol) i 60 ml butanol og 28 ml DIEA. Reaksjonsblandingen ble ristet på varmeblokk ved  $50^\circ\text{C}$  i 10 timer. Resinet ble vasket med DMF, metanol og metylenklorid. Deretter ble det til 1g av resinen tilsatt 3 ekvivalenter amin og 3 ml butanol, reaksjonen ble ristet ved  $90^\circ\text{C}$  i 10 timer. Resinet ble vasket med DMF, metanol og
- 15 metylenklorid.

N-(3-amino-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (880 mg, 3 mmol) ble løst i 8 ml dioksan med 0.52 ml DIEA tilsatt. Deretter så ble trifosgen (357 mg, 1.2 mmol) tilsatt til denne løsning. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Denne reaksjonsblanding ble så tilsatt til den ovenfor nevnte resinen. Reaksjonen ble ristet ved 60°C i 10 timer. Resinet ble vasket med DMF, metanol og metylenklorid. Resinet ble kløyyet med TFA ved romtemperatur i 1 time. Det r e produktet ble rens et med RP-HPLC.

Eksempel 214 ble laget ved å anvende 2-morfolin-4-yl-etylamin som amin i prosedyren over. Sluttproduktet N-{3-[3-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-3-(2-morfolin-4-yl-etyl)-ureido]-4-metyl-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid var hvitt fast stoff, 63 mg; <sup>1</sup>H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 544.2 (M+1).

#### Eksempel 215

N-(3-{3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid

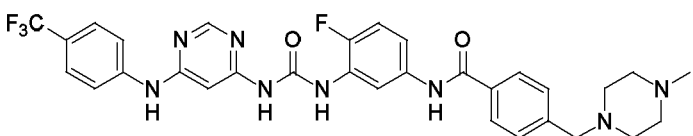
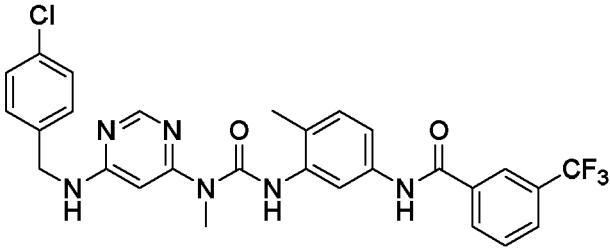


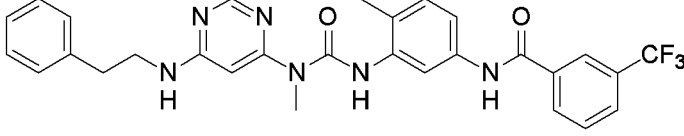
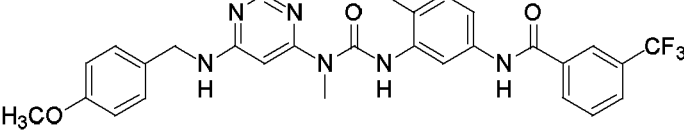
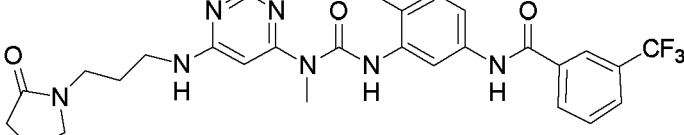
Denne forbindelse ble laget ved å anvende 1-(3-amino-propyl)-pyrrolidin-2-on som amin i prosedyren over. Sluttproduktet N-(3-{3-(6-Amino-pyrimidin-4-yl)-3-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid er hvitt fast stoff, 14 mg; <sup>1</sup>H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.87 (m, 2H), 1.74(m, 2H); MS m/z 556.2 (M+1).

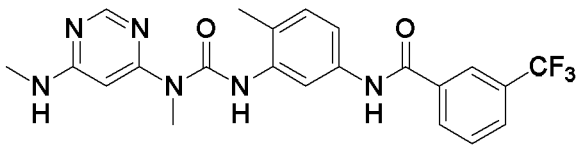
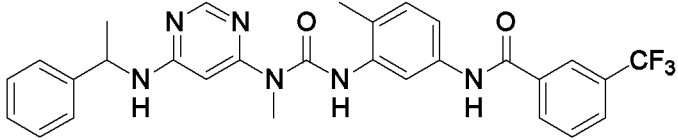
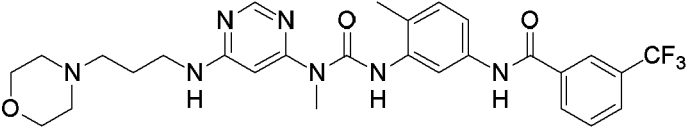
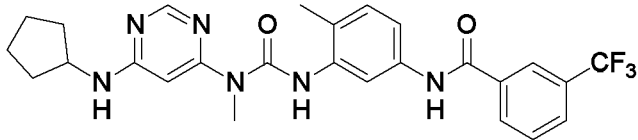
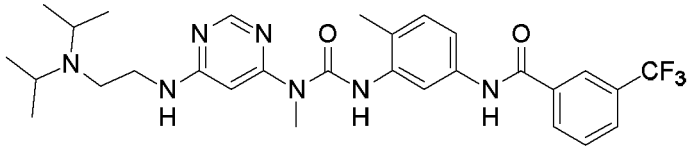
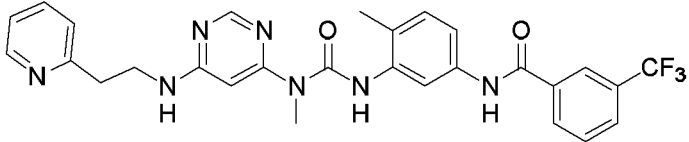
**Eksempel 216**

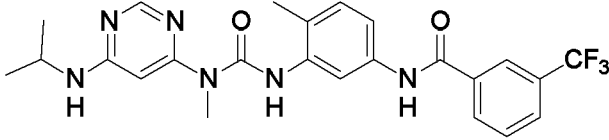
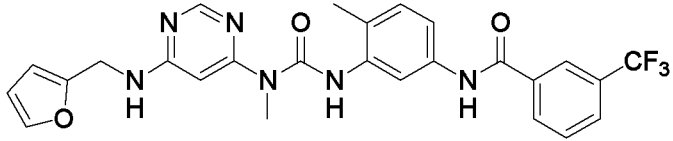
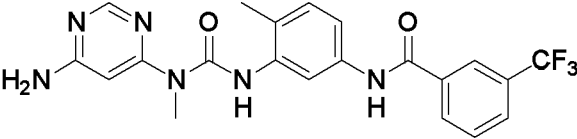
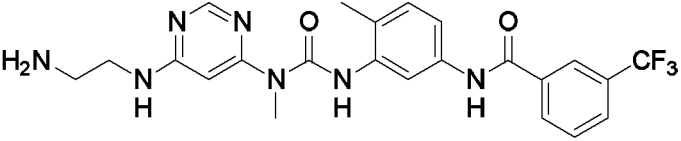
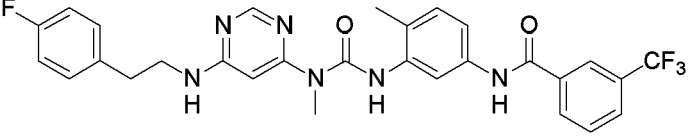
- Ved å repetere prosedyrene som er beskrevet i de ovenfor nevnte eksemplene 208 til 215, ved å anvende passende startmaterialer, så blir de følgende forbindelsene med
- 5 formel I, som identifisert i tabell 1, skaffet tilveie.

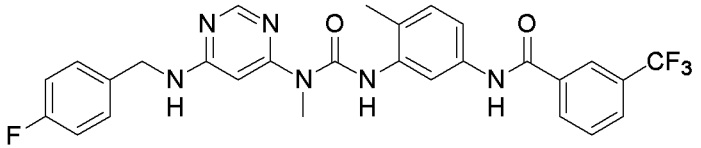
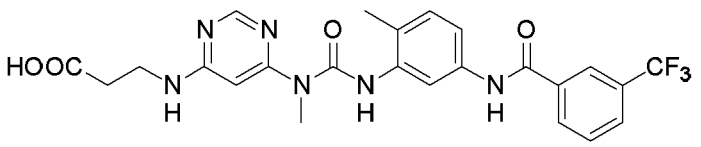
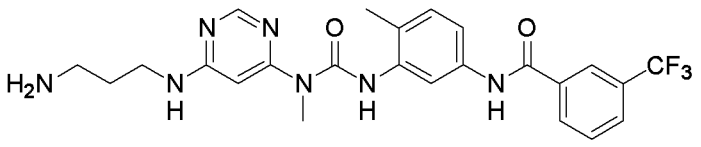
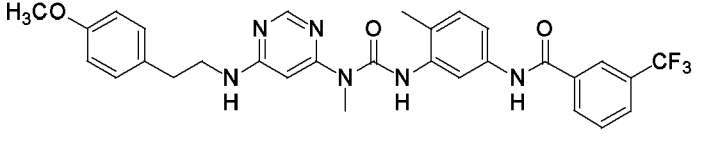
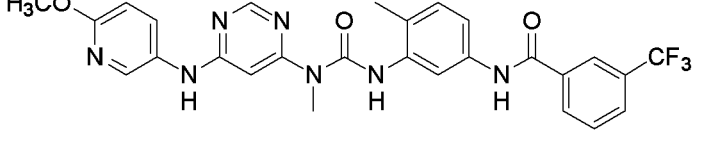
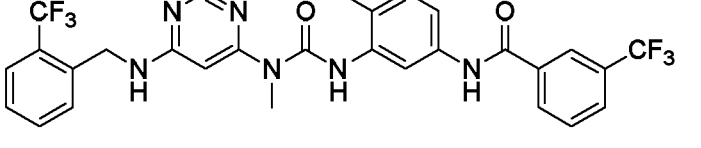
**Tabell 1**

| Forbindelses nummer | Struktur                                                                             | Fysiske data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                   |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OH- <i>d</i> <sub>4</sub> )<br>$\delta$ 9.92 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (m, 6H); ESIMS <i>m/z</i> 623.20 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1).                    |
| 2                   |  | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ESIMS <i>m/z</i> 569.10 ( <i>M</i> <sup>+</sup> + 1). |
|                     |                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

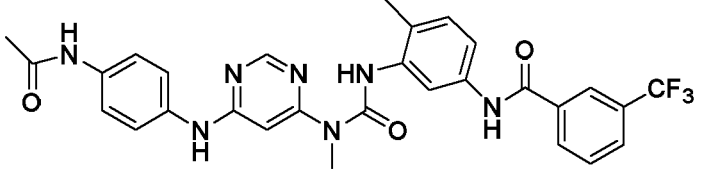
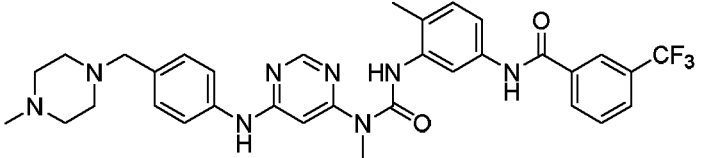
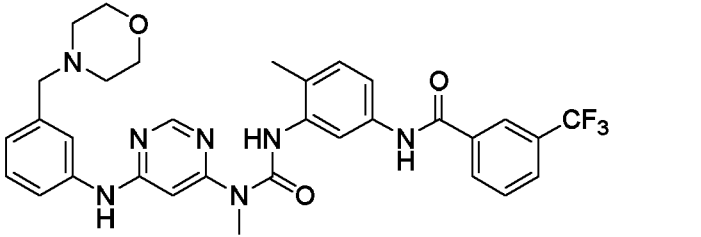
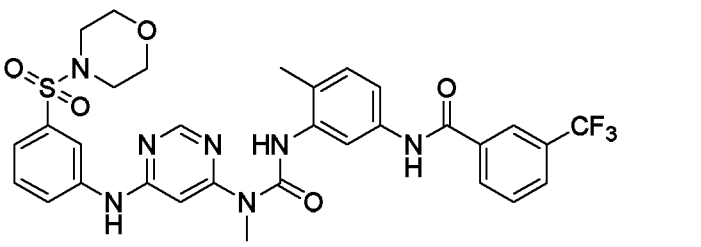
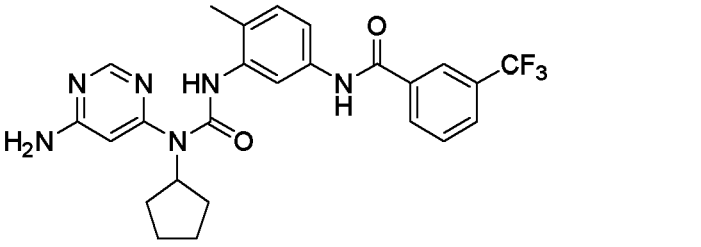
|   |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 |    | 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ESIMS $m/z$ 549.20 ( $M^+ + 1$ ).                      |
| 4 |   | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (3H); ESIMS $m/z$ 565.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 5 |  | $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.86 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 8.1$ Hz,                                    |

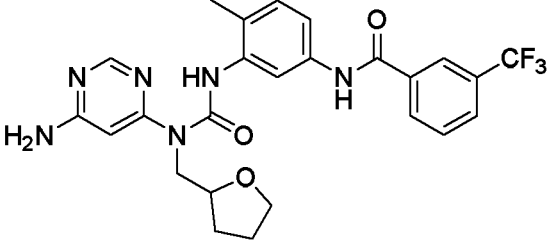
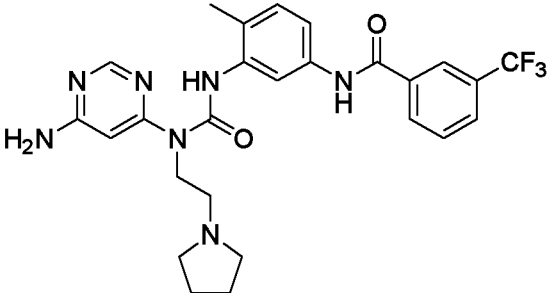
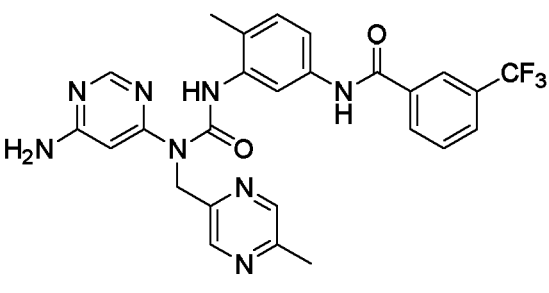
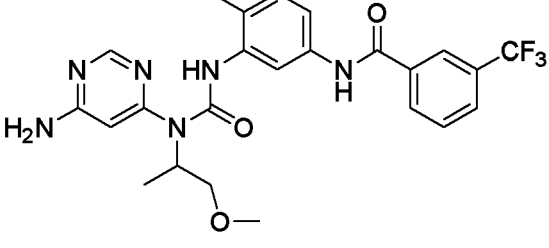
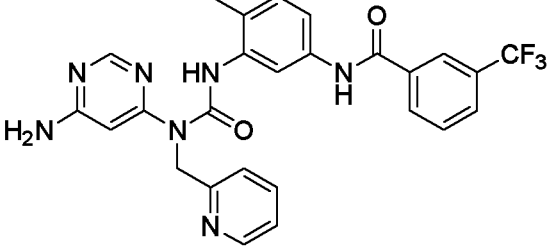
|    |                                                                                      |                                                                                         |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                      | 2H), 1.93 (dt, $J = 7.6, 14.1$ Hz, 2H), 1.73 (m, 2H); ESIMS $m/z$ 570.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 6  |    | ESIMS $m/z$ 559.10 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |
| 7  |    | ESIMS $m/z$ 549.20 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |
| 8  |  | ESIMS $m/z$ 572.30 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |
| 9  |  | ESIMS $m/z$ 513.20 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |
| 10 |  | ESIMS $m/z$ 572.30 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |
| 11 |  | ESIMS $m/z$ 550.20 ( $M^+ + 1$ ).                                                       |

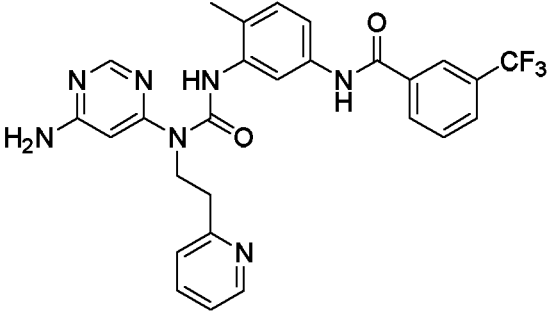
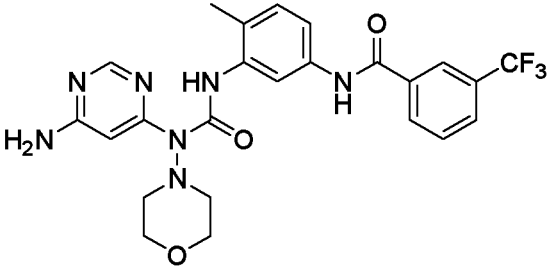
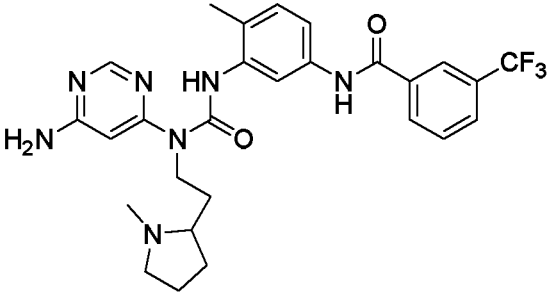
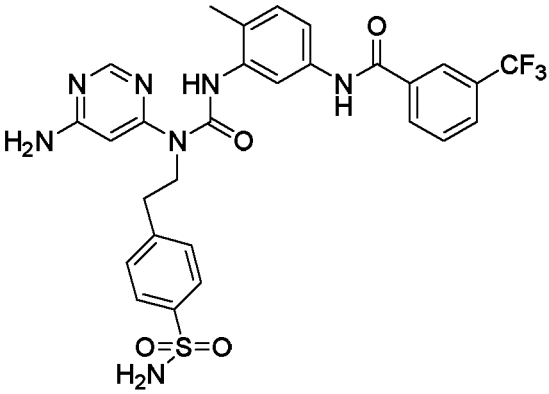
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 12 |    | ESIMS $m/z$ 487.20 ( $M^+ + 1$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 13 |    | ESIMS $m/z$ 525.20 ( $M^+ + 1$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 14 |   | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$ , 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) 6.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 2H); ESIMS $m/z$ 445.10 ( $M^+ + 1$ ). |
| 15 |  | ESIMS $m/z$ 488.10 ( $M^+ + 1$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 16 |  | ESIMS $m/z$ 567.10 ( $M^+ + 1$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 17 |                                                                                      | ESIMS $m/z$ 553.10 ( $M^+ + 1$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

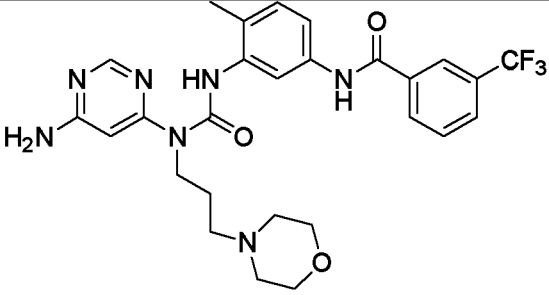
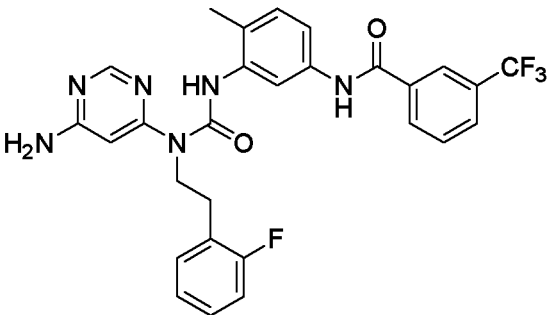
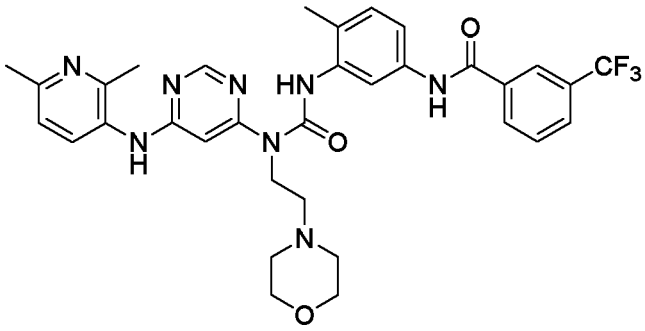
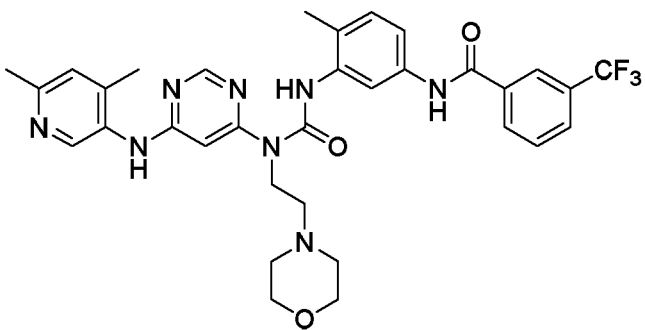
|    |                                                                                      |                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|    |    |                                   |
| 18 |    | ESIMS $m/z$ 517.10 ( $M^+ + 1$ ). |
| 19 |   | ESIMS $m/z$ 502.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 20 |  | ESIMS $m/z$ 579.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 21 |  | ESIMS $m/z$ 552.10 ( $M^+ + 1$ ). |
| 22 |  | ESIMS $m/z$ 603.10 ( $M^+ + 1$ ). |
|    |                                                                                      | ESIMS $m/z$ 579.15 ( $M^+ + 1$ ). |

|    |  |                                   |
|----|--|-----------------------------------|
| 23 |  |                                   |
| 24 |  | ESIMS $m/z$ 578.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 25 |  | ESIMS $m/z$ 515.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 26 |  | ESIMS $m/z$ 558.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 27 |  | ESIMS $m/z$ 485.20 ( $M^+ + 1$ ). |
| 28 |  | ESIMS $m/z$ 564.20 ( $M^+ + 1$ ). |
|    |  | ESIMS $m/z$ 578.20 ( $M^+ + 1$ ). |

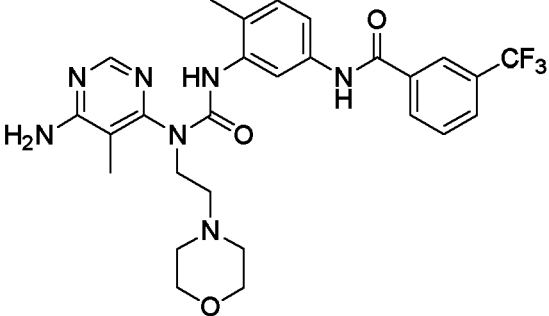
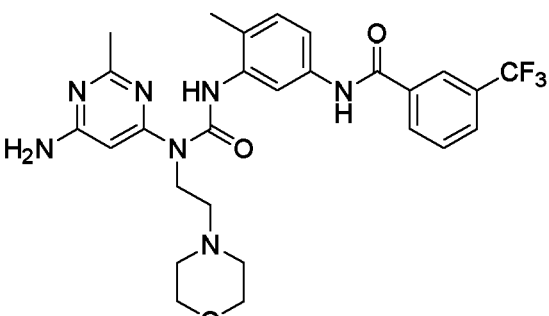
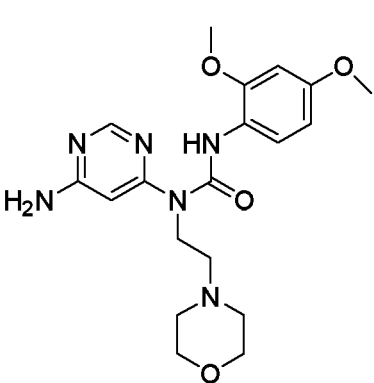
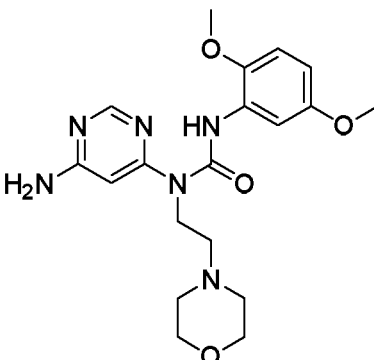
|    |                                                                                      |                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 29 |    |                                   |
| 30 |    | ESIMS $m/z$ 633.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 31 |   | ESIMS $m/z$ 620.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 32 |  | ESIMS $m/z$ 670.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 33 |  | ESIMS $m/z$ 499.2 ( $M^+ + 1$ ).  |
| 34 |                                                                                      | ESIMS $m/z$ 515.2 ( $M^+ + 1$ ).  |

|    |                                                                                      |                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|    |    |                                  |
| 35 |    | ESIMS $m/z$ 528.3 ( $M^+ + 1$ ). |
| 36 |  | ESIMS $m/z$ 537.2 ( $M^+ + 1$ ). |
| 37 |  | ESIMS $m/z$ 503.2 ( $M^+ + 1$ ). |
| 38 |  | ESIMS $m/z$ 522.2 ( $M^+ + 1$ ). |

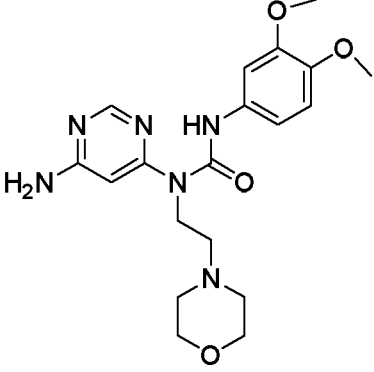
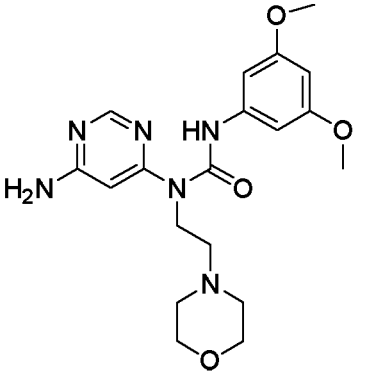
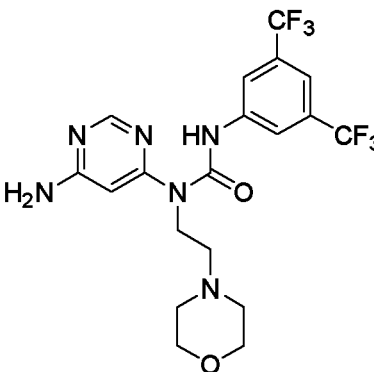
|    |                                                                                      |                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 39 |    | ESIMS $m/z$ 536.2 ( $M^+ + 1$ ).  |
| 40 |   | ESIMS $m/z$ 516.2 ( $M^+ + 1$ ).  |
| 41 |  | ESIMS $m/z$ 542.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 42 |  | ESIMS $m/z$ 614.30 ( $M^+ + 1$ ). |
|    |                                                                                      | ESIMS $m/z$ 558.30 ( $M^+ + 1$ ). |

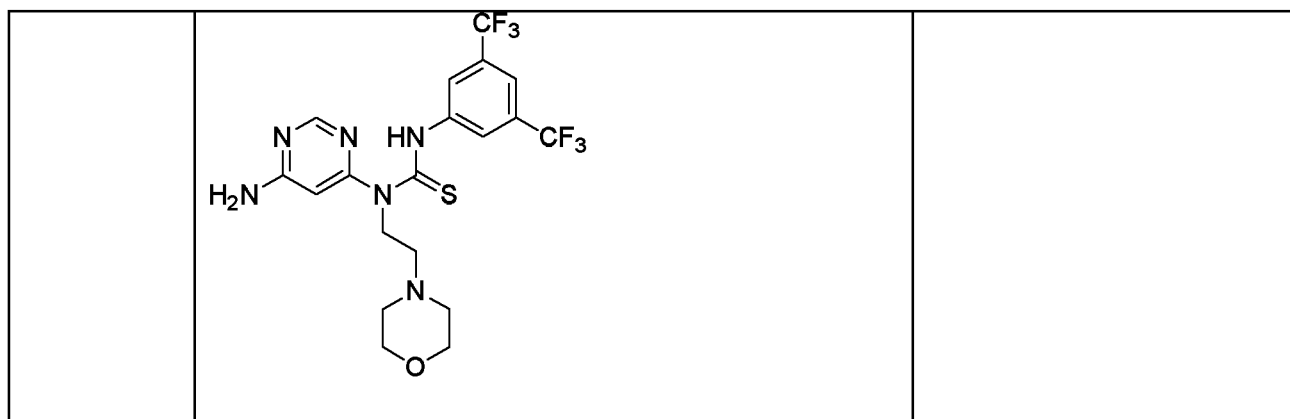
|    |                                                                                      |                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 43 |    |                                   |
| 44 |    | ESIMS $m/z$ 553.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 45 |  | ESIMS $m/z$ 649.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 46 |  | ESIMS $m/z$ 649.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 47 |                                                                                      | ESIMS $m/z$ 558.30 ( $M^+ + 1$ ). |

204

|    |                                                                                     |                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|    |   |                                   |
| 48 |  | ESIMS $m/z$ 558.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 49 |  | ESIMS $m/z$ 403.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 50 |  | ESIMS $m/z$ 403.30 ( $M^+ + 1$ ). |
|    |                                                                                     | ESIMS $m/z$ 403.30 ( $M^+ + 1$ ). |

205

|    |                                                                                     |                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 51 |    |                                   |
| 52 |   | ESIMS $m/z$ 403.30 ( $M^+ + 1$ ). |
| 53 |  | ESIMS $m/z$ 495.3( $M^+ + 1$ ).   |
| 54 |                                                                                     | ESIMS $m/z$ 479.30 ( $M^+ + 1$ ). |



## 1. Analyser

Forbindelser i eksemplene 208 til 216 blir analysert for å måle deres kapasitet til selektivt å hemme celle proliferering av 32D celler som uttrykker BCR-Abl (32D-p210) sammenlignet med foreldre 32D celler. Forbindelser som selektivt hemmer prolifereringen av disse BCR-Abl transformerte cellene blir testet for anti-proliferativ aktivitet på Ba/F3 som uttrykker enten villtype eller de mutante formene av Bcr-abl. I tillegg blir forbindelsene undersøkt ved å måle deres kapasitet til å hemme FGFR35 (i en enzyme eller cellulær analyse), FLT3, PDGFR $\beta$ , trkB, c-SRC, BMX, SGK, Tie2, Lck, JNK2 $\alpha$ 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 $\alpha$  og SAPK2 $\beta$  kinaser.

### Hemming av cellulær BCR-Abl avhengig proliferernig (høy kapasitets fremgangsmåte)

Musecellelinjen som ble anvendt er den 32D hemopoietiske avkom cellelinjen transformert med BCR-Abl cDNA (32D-p210). Disse celler blir opprettholdt i RPMI/10% føtalt kalveserum (RPMI/FCS) supplementert med penicillin 50  $\mu$ g/ml, streptomycin 50  $\mu$ g/ml og L-glutamin 200 mM. Ikke-transformerte 32D celler blir på samme måte opprettholdt med tilsetningen av 15% WEHI kondisjonert medium som en kilde for IL3.

50  $\mu$ l av en 32D eller 32D-p210 celleduspensjon plates ut i Greiner 384 brønns mikroplater (svarte) ved en tetthet på 5000 celler per brønn. 50 nl av testforbindelse (1 mM i DMSO stokk løsning) blir tilsatt til hver brønn (STI571 er inkludert som en positiv kontroll). Cellene ble inkubert i 72 timer ved 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. 10  $\mu$ l av en 60% Alamar Blå løsning (Tek diagnostics) ble tilsatt til hver brønn og cellene inkuberes i enda 24 timer. Den fluorescerende intensiteten (eksitering ved 530 nm, emisjon ved 580 nm) kvantifiseres ved å anvende Acquest<sup>TM</sup> systemet (Molecular Devices).

### Hemming av cellulær BCR-Abl avhengig proliferering

32D-p210 celler plates ut i 96 brønners TC plater ved en tetthet på 15.000 celler per  
 5 brønn. 50  $\mu$ L av to gangers seriefortynninger av testforbindelsen ( $C_{maks}$  er 40  $\mu$ M) blir  
 tilsatt til hver brønn (STI571 er inkludert som en positiv kontroll). Etter inkubering av  
 cellene i 48 timer ved 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, så ble 15  $\mu$ L MTT (Promega) tilsatt til hver  
 brønn og cellene ble inkubert i enda 5 timer. Den optiske tettheten ved 570nm blir  
 kvantifisert spektrofotometrisk og IC<sub>50</sub> verdier, konsentrasjonen av forbindelser som er  
 10 nødvendig or 50% hemming, lbe bestemt fra en doserespons kurve.

### Effekt på cellecyklus distribusjon

32D og 32D-p210 celler plates ut i 6 brønners TC plater ved  $2.5 \times 10^6$  celler per brønn i 5  
 15 ml medium og testforbindelse ved 1 eller 10  $\mu$ M tilsettes (STI571 er inkludert som en  
 kontroll). Cellene ble så inkubert i 24 eller 48 timer ved 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. 2 ml celle-  
 suspensjon ble vasket med PBS, fiksert i 70% EtOH i 1 time og behandlet med  
 PBS/EDTA/RNase A i 30 minutter. Propidiumiodid (Cf= 10  $\mu$ g/ml) tilsettes og  
 fluorescens intensiteten kvantifiseres ved flow cytometri på FACScalibur™ systemet  
 20 (BD Biosciences). Testforbindelser i den foreliggende oppfinnelsen viste en apoptotisk  
 effekt på 32D-p210 celler men induserte ikke apoptose i 32D foreldrecellene.

### Effekt på Cellulær BCR-Abl Autofosforilyering

25 BCR-Abl autofosforilyering ble kvantifisert med å fange Elisa ved å anvende et c-abl  
 spesifikt fangingsantistoff og et antifosfotyrosin antistoff. 32D-p210 celler plates ut i 96  
 brønners TC plater ved  $2 \times 10^5$  celler per brønn i 50  $\mu$ L medium. 50  $\mu$ L av to gangers  
 seriefortynninger av testforbindelser ( $C_{maks}$  er 10  $\mu$ M) tilsettes til hver brønn (STI571 er  
 inkludert som en positiv kontroll). Cellene ble inkubert i 90 minutter ved 37 °C, 5%  
 30 CO<sub>2</sub>. Cellene ble så behandlet i 1 time på is med 150  $\mu$ L lysisbuffer (50 mM Tris-HCl,  
 pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA og 1% NP-40) som inneholdt  
 protease og fosfatase hemmere. 50  $\mu$ L celllysate ble tilsatt til 96 brønners optiplater som  
 tidligere var overtrukket med anti-abl spesifikt antistoff og blokkert. Platene ble  
 inkubert i 4 timer ved 4 °C. Etter vasking med TBS-Tween 20 buffer, så ble 50  $\mu$ L  
 35 alkalisk fosfatase konjugert anti-fosfotyrosin antistoff tilsatt og platen ble videre  
 inkubert over natt ved 4 °C. Etter vasking med TBS-Tween 20 buffer, så ble 90  $\mu$ L av

et luminescerende substrat tilsatt og luminescensen ble kvantifisert ved å anvende Acquest<sup>TM</sup> systemet (Molecular Devices). Testforbindelser i oppfinnelsen som hemmer prolifereringen av de BCR-Abl uttrykkende cellene, hemmet den cellulære BCR-Abl autofosforyleringen på en doseavhengig måte.

5

#### Effekt på proliferering av celler som uttrykker mutante former av Bcr-abl

Forbindelser i oppfinnelsen ble testet for deres antiproliferative effekt på Ba/F3 celler som uttrykker enten villtype eller de mutante formene av BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) som utviser resistens eller nedsatt sensitivitet for STI571. Den antiproliferative effekten til disse forbindelser på de mutant-BCR-Abl uttrykkende cellene og på de ikke-transformerte cellene ble testet ved 10, 3.3, 1.1 og 0.37  $\mu$ M som beskrevet over (i medier som mangler IL3). IC<sub>50</sub> verdiene av forbindelsene som mangler toksisitet på de ikke-transformerte cellene ble bestemt fra doserespons kurvene skaffet tilveie som beskrevet over.

15

#### FGFR35 (Enzymatisk Analyse)

Kinase aktivitets analyse med rensset FGFR35 (Upstate) ble utført i et sluttvolum på 10  $\mu$ L som inneholdt 0.25  $\mu$ g/ml enzym i kinasebuffer (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.5 mM MnCl<sub>2</sub>, 15  $\mu$ M Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> og 50  $\mu$ g/ml BSA), og substrater (5  $\mu$ g/ml biotin-poly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) og 3  $\mu$ M ATP). To løsninger ble laget: den første løsningen på 5  $\mu$ l som inneholdt FGFR35 enzymet i kinasebuffer ble først fordelt i 384- format ProksiPlate® (Perkin-Elmer) etterfulgt av tilsetning av 50 nL av forbindelser løst i DMSO, deretter ble 5  $\mu$ l av andre løsning som inneholdt substratet (poly-EY) og ATP i kinasebuffer tilsatt til hver av brønnene. Reaksjonene ble inkubert ved romtemperatur i 1 time, stoppet ved å tilsette 10  $\mu$ L HTRF deteksjonsblanding, som inneholder 30 mM Tris-HCl pH7.5, 0.5 M KF, 50 mM ETDA, 0.2 mg/ml BSA, 15  $\mu$ g/ml streptavidin-XL665 (CIS-US, Inc.) og 150 ng/ml cryptat konjugert anti-fosfortyrosin antistoff (CIS-US, Inc.). Etter inkubering i 1 time ved romtemperatur for å få streptavidin-biotin interaksjon, ble tidsoppløste florescerende signaler lest på Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC<sub>50</sub> verdier ble beregnet ved lineær regresjonsanalyse av prosent hemmingen til hver forbindelse ved 12 konsentrasjoner (1:3 fortynning fra 50  $\mu$ M til 0.28 nM). I denne analyse så har forbindelser i oppfinnelsen en IC<sub>50</sub> i området 10 nM til 2  $\mu$ M.

35

### FGFR35 (Cellulær Analyse)

Forbindelser i oppfinnelsen ble testet for deres evne til å hemme transformerte Ba/F3-TEL-FGFR35 celleprolifisering, som er avhengig av FGFR35 cellulær kinaseaktivitet.

5 Ba/F3-TEL-FGFR35 dyrkes opp til 800.000 celler/ml i suspensjon, med RPMI 1640 supplementert med 10% føtalt bovinserum som dyrkningsmedie. Celler blir fordelt i 384-brønners formatplater med 5000 celler/brønn i 50 µL dyrkningsmedium. Forbindelser i oppfinnelsen blir løst og fortynnet i dimetylsufoksid (DMSO). 12 punkter 1:3 seriefortynninger lages i DMSO for å lage konsentrasjonsgradient i området som

10 vanligvis er fra 10 mM til 0.05 µM. Celler tilsettes med 50 nL av fortynnede forbindelser og ble inkubert i 48 timer i celledyrkningsinkubator. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), som kan anvendes for å måle det reduserende miljø som dannes av prolifererende celler, tilsettes til celler ved sluttkonsentrasjon på 10%. Etter enda 4 timer med inkubering i 37 °C celle kulturinkubator, så ble fluorescerende signaler fra

15 redusert AlamarBlue® (eksitering ved 530 nm, emisjon ved 580 nm) kvantifisert på Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC<sub>50</sub> verdier kalkuleres ved lineær regresjonsanalyse av prosent hemmingen til hver forbindelse ved 12 konsentrasjoner.

### Upstate KinaseProfiler™ – Radio-enzymatisk filter bindingsanalyse

20 Forbindelser i oppfinnelsen ble bedømt for deres evne til å hemme individuelle medlemmer av et panel med kinaser (en delvis ikke-begrensende liste av kinaser inkluderer: Abl, BCR-Abl, BMX, FGFR35, Lck, JNK1, JNK2, CSK, RAF, MKK6 og P38). Forbindelsene ble testet i duplikater ved en sluttkonsentrasjon på 10 µM etter

25 denne generiske protokoll. Legg merke til at kinasebuffer sammensetningen og substratene varierer for de forskjellige kinasene som er inkludert i “Upstate KinaseProfiler™” panelet. Forbindelsene ble testet i duplikater ved en sluttkonsentrasjon på 10 µM ved å følge denne generiske protokoll. Legg merke til at kinasebuffer sammensetningen og substratene varierer for de forskjellige kinasene som

30 er inkludert i “Upstate KinaseProfiler™” panelet. Kinasebuffer (2.5µL, 10x – som inneholder MnCl<sub>2</sub> når det er nødvendig), aktiv kinase (0.001-0.01 Units; 2.5µL), spesifikt eller Poly(Glu4-Tyr) peptid (5-500µM eller .01mg/ml) i kinasebuffer og kinasebuffer (50µM; 5µL) ble blandet i et eppendorf på is. En Mg/ATP blanding (10µL; 67.5 (or 33.75) mM MgCl<sub>2</sub>, 450 (or 225) µM ATP og 1 µCi/µl [γ-<sup>32</sup>P]-ATP (3000Ci/mmol)) ble

35 tislatt og reaksjonen ble inkubert ved ca 30°C i ca 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble spottet (20µL) på en 2cm x 2cm P81 (fosfocellulose, for positivt ladete peptid-

substrater) eller Whatman nr 1 (for Poly (Glu4-Tyr) peptidsubstrat) papir firkanter. Analysefirkantene ble vasket 4 ganger, i 5 minutter hver gang, med 0.75% fosforsyre og de ble vasket en gang med aceton i 5 minutter. Analysefirkantene ble overt til et scintillasjonsrør, 5 ml scintillasjonscocktail ble tilsatt og  $^{32}\text{P}$  inkorporering (cpm) i  
 5 peptidsubstratet ble kvantifisert med en Beckman scintillasjonsteller. Prosent hemming ble beregnet for hver reaksjon.

N-(3-{3-[6-(3-acetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (Eksempel 211) har en  $\text{IC}_{50}$  på henholdsvis <0.5 nM, 38 nM, 44 nM, 41 nM, <0.5 nM og <0.5 nM for villtype, G250E, E255V, T315I, F317L  
 10 og M351T Bcr-abl;

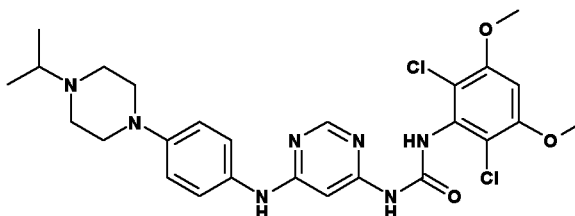
b). N-{3-[3-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-3-(2-morfolin-4-yl-etyl)-ureido]-4-metyl-fenyl}-3-trifluormetyl-benzamid (Eksempel 214) har en  $\text{IC}_{50}$  på 65nM og 49nM for henholdsvis FGFR35 enzymet og cellulære analyser og 14.9nM og 0.4nM for  
 15 henholdsvis Bcr-abl og PDGFR $\beta$ ;

c). N-(3-{3-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-3-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (Eksempel 215) har en  $\text{IC}_{50}$  på 16nM og 15nM for henholdsvis FGFR35 enzymet og de cellulære analysene, og 10nM og 2nM for  
 20 henholdsvis Bcr-abl villtype og PDGFR $\beta$ ;

d). N-(3-{3-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-3-[3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-4-metyl-fenyl)-3-trifluormetyl-benzamid (Eksempel 215), ved en konsentrasjon på 10 $\mu\text{M}$ , hemmer de følgende kinasene ved prosenten som er vist i parentes (for  
 25 eksempel, 100% betyr fullstendig hemming, 0% betyr ingen hemmin): villtype Abl (99%), c-RAF (99%), CSK (97%), c-SRC (100%), FGFR35 (99%), JNK2 $\alpha$ 2 (93%), Ick (100%), MKK6 (88%), p70S6K (81%), ROS (95%), SAPK2 $\alpha$  (99%), SAPK2 $\beta$  (99%), Tie2 (100%) og TrkB (99%).

30 Det må forstås at eksemplene og utførelsesformene som er beskrevet er kun for illustrative formål og at forskjellige modifikasjoner eller forandringer i lys av dem vil foreslås for fagpersoner og må inkluderes innen ånden og området for denne søknad.

**Eksempel 217:** 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 160 men ved å anvende N-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (385 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), og ved å røre reaksjonsblandingen i 0,5 time ved 70°C. Tittelforbindelsen: ESI-MS: 560.0 / 562.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.17 min (renhet: 98%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.31

10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamin (400 mg, 1.83 mmol, 1 eq.), 6-klor-pyrimidin-4-yl-amin (1.3 eq.), og ved å røre reaksjonsblandingen ved 150°C i 18 timer. Rensing av det råe produktet ved trituration i dietyl eter ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 313.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.00 min (gradient J).

20 **B. 4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)-anilin**

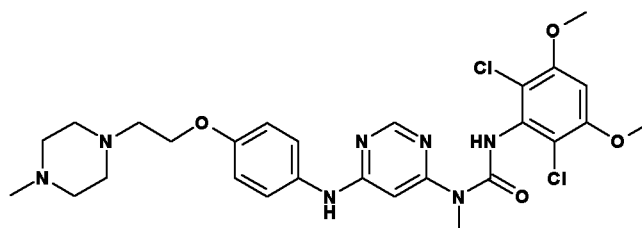
En suspensjon av 1-isopropyl-4-(4-nitro-fenyl)-piperazin (5.18 g, 20.80 mmol) og palladium (5%) på karbon (0.5 g) i MeOH (100 ml) ble rørt i 2,7 timer ved RT, under en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute med celite og konsentrert til å gi tittelforbindelsen som et fiolett fast stoff: ESI-MS: 220.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.95 min (gradient J).

**C. 1-Isopropyl-4-(4-nitro-fenyl)-piperazin**

30 En blanding av 1-brom-4-nitrobenzen (6 g, 29.7 mmol) og 1-etyl-piperazin (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 eq.) ble varmet opp til 80°C i 15 timer. Etter nedkjøling til RT så ble reaksjonsblandingen konsentrert. Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 95:5) ga 5.18 g av tittelforbindelsen som et gult fast stoff:

ESI-MS: 250.1  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 2.57 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

**Eksempel 218:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea

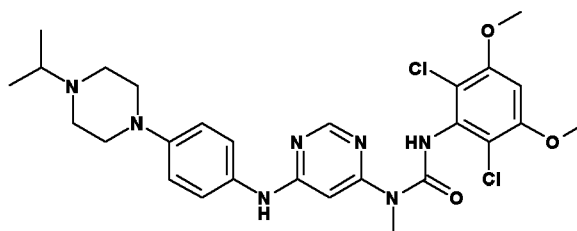


Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenyl}-pyrimidin-4,6-diamin (227 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), og å røre reaksjonsblandingen i 18 timer ved 70°C. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 589.9 / 591.9  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.11 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.12 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5).

**A. N-Metyl-N'-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenyl}-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 160A men ved å anvende 4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamin (500 mg, 2.13 mmol, 1 eq.), (6-klor-pyrimidin-4-yl)-etyl-amin og ved å røre reaksjonsblandingen ved 150°C i 20 timer. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1) etterfulgt av triturering i dietyleter ga 250 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 343.2  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 1.00 min (gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.23 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

**Eksempel 219:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (1.71 g, 5.25 mmol, 1 eq.) og å utføre reaksjonsblandingen i 45 minutter ved gjennomstrømming. Rensing av det råe produktet ved triturering i MeOH etterfulgt av silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 97:3) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.65 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 97:3).

10

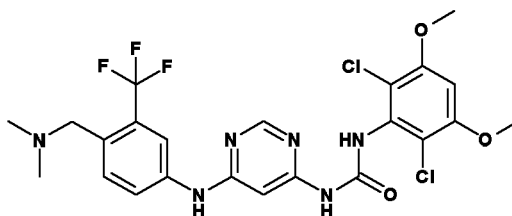
**A. N-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-anilin (Eksempel 217B) (2.6 g, 11.9 mmol). Rensing av det gjenværende med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 93:7) ga 1.71 g av tittel-forbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 327.2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.30 min (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.26 (DCM/MeOH, 93:7).

15

**Eksempel 220: 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea**

20



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 2 eq. isocyanat, og ved å utføre reaksjonsblandingen i 30 minutter ved gjennomstrømming. Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS:

25

558.9 / 560.9  $[MH]^+$ ;  $t_R = 3.69$  min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.21$  (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5).

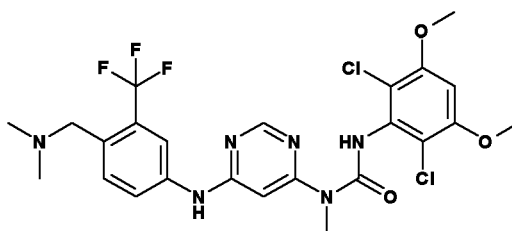
**A. N-(4-Dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin**

5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamin (300 mg, 1.46 mmol) og 6-klor-pyrimidin-4-yl)-amin (1.3 eq.). Rensing av det rå produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 93:7) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 312.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.16$  (DCM/MeOH, 93:7).

10

**Eksempel 221: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea**



15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (200 mg, 0.62 mmol, 1 eq.), og ved å utføre reaksjonsblandingen i 1 time ved tilbakestrømming. Rensing av det rå produktet ved triturering i MeOH etterfulgt av silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 572.8 / 574.8  $[MH]^+$ ;  $t_R = 4.14$  min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.24$  (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 95:5).

20

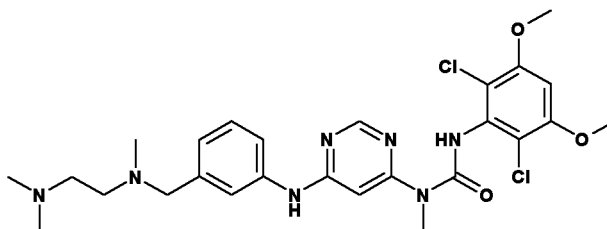
**A. N-(4-Dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

25

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamin (300 mg, 1.46 mmol) og 1.3 eq. av 6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin. Rensing av det rå produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH, 93:7) ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 326.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.27$  (DCM/MeOH, 93:7).

30

**Eksempel 222:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-{[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-(3-{[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 1.5 eq. Av isocynaze, og å utføre reaksjonsblandingen i 6 timer ved tilbakestrømming. Rensing av det råe produktet med MPLC (by silikagel)

10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) etterfulgt av triturering i dietyleter ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.24 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**A. N-(3-{[(2-Dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-**

15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende N-(3-amino-benzyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin (500 mg, 2.41 mmol), 1.1 eq. av 6-klor-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin, og å røre reaksjonsblandingen i 17,5 timer. Rensing

20 av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga tittelforbindelsen som et beige fast stoff: ESI-MS: 315.2 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**B. N-(3-Amino-benzyl)-N,N',N'-trimetyl-etan-1,2-diamin**

25

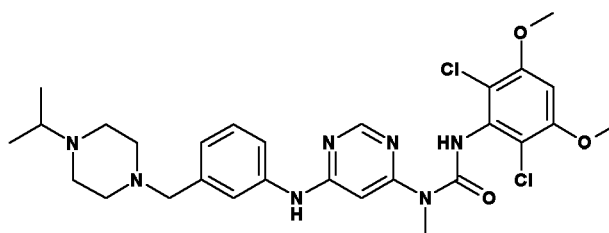
En suspensjon av N,N',N'-trimetyl-N'-(3-nitro-benzyl)-etan-1,2-diamin (4.5 g, 18.96 mmol) og Raney Nickel (1.2 g) i MeOH (100 ml) ble rørt i 2 timer ved RT, under en hydrogen atmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute med celite og konsentrert til å gi tittelforbindelsen som en gul olje: ESI-MS: 208.2.

30

**C. N,N',N'-Trimetyl-N'-(3-nitro-benzyl)-etan-1,2-diamin**

En blanding av 3-nitrobenzylklorid (4.5 g, 26.23 mmol), N,N,N-trimetyletylendiamin (4.1 ml, 31.47 mmol, 1.2 eq.), kaliumkarbonat (7.3 g, 52.46, 2 eq.), og aceton (90 ml) ble rørt i 19 timer ved 80°C. Reaksjonsblandingen fikk nedkjøle seg til romtemperatur, ble filtrert og konsentrert. Rensing av det rå produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) ga tittelforbindelsen som en brun olje: ESI-MS: 238.1 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.10 min (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**Eksempel 223: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea**



Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (250 mg, 0.73 mmol, 1 eq.). Rensing av det rå produktet med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) etterfulgt av triturering i dietyleter ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 587.9 / 589.9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.35 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**A. N-[3-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 143A men ved å anvende 3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin (500 mg, 2.14 mmol, 1 eq.) og å røre reaksjonsblandingen i 17,5 time ved 150°C. Rensing av det rå produktet med MPLC (silikagel) (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) ga tittelforbindelsen som et lys gult fast stoff: TLC: R<sub>f</sub> = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**B. 3-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B: ESI-MS: 234.1  $[\text{MH}]^+$ ;  $t_R = 0.95$  min (gradient J).

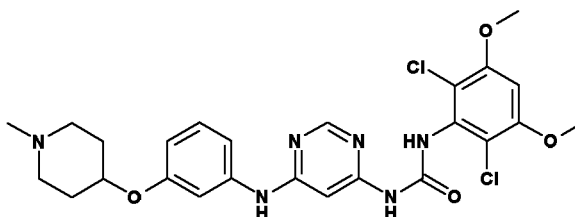
5

**C. 1-Isopropyl-4-(3-nitro-benzyl)-piperazin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 222C: ESI-MS: 264.1  $[\text{MH}]^+$ ; TLC:  $R_f = 0.35$  (DCM/MeOH + 1 %  $\text{NH}_3^{\text{aq}}$ , 9:1).

10

**Eksempel 224: 1-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea**



15

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 160 men ved å anvende N-[3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (205 mg, 0.69 mmol, 1 eq.). Rensing av det råe produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 %  $\text{NH}_3^{\text{aq}}$ , 95:5) etterfulgt av triturering i MeOH ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 546.9 / 548.9  $[\text{MH}]^+$ ;  $t_R = 3.14$  min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f = 0.13$  (DCM/MeOH + 1 %  $\text{NH}_3^{\text{aq}}$ , 95:5).

20

**A. N-[3-(1-Metyl-piperidin-4-yloksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 160A men ved å anvende 3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamin (500 mg, 2.43 mmol, 1 eq.) og å røre reaksjonsblandingen i 20 timer ved 100°C. Triturering av det råe produktet i EE ga tittelforbindelsen som et rødt fast stoff: ESI-MS: 300.2  $[\text{MH}]^+$ ;  $t_R = 0.85$  min (gradient J).

25

**B. 3-(1-Metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamin**

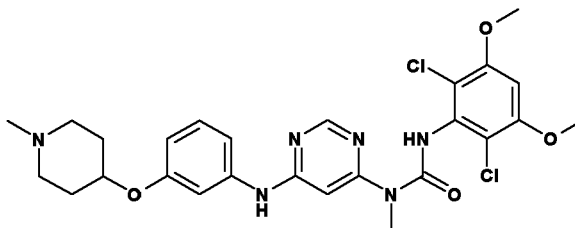
30

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 217B: ESI-MS: 207.1  $[\text{MH}]^+$ .

C. 1-Metyl-4-(3-nitro-fenoksy)-piperidin

En blanding av 4-fluor-nitrobenzen (10 g, 71.0 mmol), 4-hydroksey-1-metyl-piperidin (16.6 ml, 141.8 mmol, 2 eq.), tetrabutylammonium bromid (4.6 g, 14.2 mmol, 0.2 eq.),  
 5 toluen (50 ml) og en 25% vandig løsning av kaliumhydroksid (50 ml) ble rørt i 15 timer ved 60 C. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt il RT og helt på s/vann. Den resulterende suspensjonen ble filtrert og filtratet ble ekstrahert med EE. Den organiske fasen ble vasket med 0.5 N HCl, saltløsning, deretter tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert til å gi 6 g av tittelforbindelsen. Det vandige laget ble gjort nøytralt ved tilsetningen av  
 10 natriumbikarbonat og ekstrahert med EE. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert til å gi enda 10 g av tittelforbindelsen: ESI-MS: 237.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.61 min (renhet: 90%, gradient J).

**Eksempel 225:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea

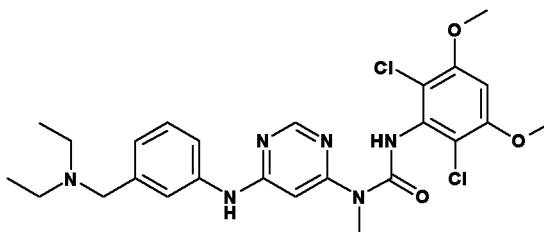


Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-metyl-N'-[3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin (130 mg, 0.41 mmol, 1  
 20 eq.). Rensing av det r e produktet med silikagel kolonne kromatografi (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) etterfulgt av triturering i MeOH ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff: ESI-MS: 561.0 / 563.0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.66 min (renhet: 97%, gradient J).

25 **A.** N-Metyl-N'-[3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenyl]-pyrimidin-4,6-diamin

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 160A men ved å anvende 3-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamin (Eksempel 224B). Tittelforbindelsen som et rødt fast stoff: ESI-MS: 314.2 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

**Eksempel 226:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dietylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea



5

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144 men ved å anvende N-(3-dietylaminometyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (128 mg, 0.45 mmol, 1 eq.).  
Tittelforbindelsen: ESI-MS: 533.0 / 535.0  $[MH]^+$ ;  $t_R$  = 3.94 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.37 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 92:8).

10

**A. N-(3-Dietylaminometyl-fenyl)-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 144A men ved å anvende 3-dietylaminometyl-fenylamin. The title compound: ESI-MS: 286.1  $[MH]^+$ ; TLC:  $R_f$  =  
15 0.05 (DCM/MeOH + 1 %  $NH_3^{aq}$ , 9:1).

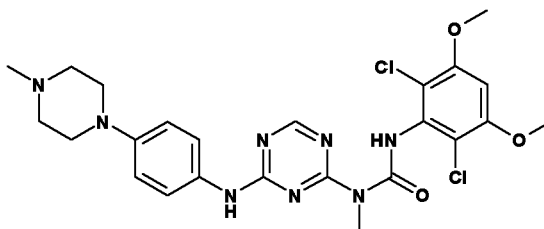
**B. 3-Dietylaminometyl-fenylamin**

Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149B men ved å anvende dietyl-(3-nitrobenzyl)-amin. Tittelforbindelsen inneholder 30% 3-metyl-anilin og ble anvendt  
20 som et rått urent material.

**C. Dietyl-(3-nitrobenzyl)-amin**

25 Tittelforbindelsen lages som beskrevet i Eksempel 149C men ved å anvende dietylamin.  
Tittelforbindelsen:  $t_R$  = 1.83 min (renhet: 100%, gradient J); TLC:  $R_f$  = 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

**Eksempel 227:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{4-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-[1,3,5]triazin-2-yl}-urea



5

Til en løsning av 2,6-diklor-3,5-dimetoksy-anilin (124 mg, 0.56 mmol; Tillaging 2) i 2 ml dioksan under en nitrogenatmosfære, ble fosgen (0.52 ml 20 % i toluen, 0.98 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt i 70 min ved 100 °C, nedkjølt til RT og konsentrert in *vacuo*, og ga 2,6-diklor-3,5-dimetoksyfenylisocyanat.

- 10 Det resulterende faste stoffet ble tilsatt porsjonsvis til en kokende løsning av N-metyl-N'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin (140 mg, 0.47 mmol) i 8 ml toluen i løpet av 20 min. Etter 3 timer ble enda 2 eq 2,6-diklor-3,5-dimetoksyfenylisocyanat tilsatt og røringen fortsatte i totalt 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med DCM og en mettet vandig løsning av NaHCO<sub>3</sub>. Det
- 15 vandige laget ble separert og ekstrahert to ganger med DCM. De organiske fasene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert. Kolonne kromatografi (SiO<sub>2</sub>; DCM/MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> 97:3:0.2) gir tittelforbindelsen: ESI-MS: 547 / 549 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.5 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.40 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

20

**A. N-Metyl-N'-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin**

- En løsning av (4-klor-[1,3,5]triazin-2-yl)-metyl-amin (290 mg, 2.00 mmol) og 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilin (570 mg, 3.0 mmol) i EtOH (20 ml) og N-etyl-diisopropyl
- 25 amin (530 µl, 3.1 mmol) ble oppvarmet til 80°C i 2 timer under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det gjenværende ble reoppløst i EE og vann. Den avseparerte vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EE, det organiske laget ble vasket med vann og saltløsning, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert. Kolonne kromatografi (SiO<sub>2</sub>; DCM/MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> 95:5:0.2) ga tittelforbindelsen: TLC: R<sub>f</sub> = 0.07
- 30 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

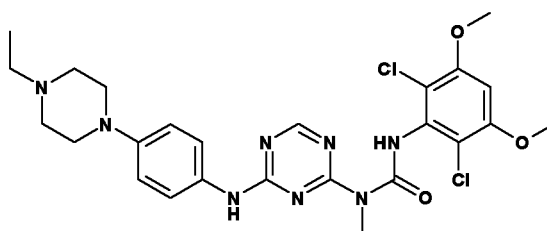
**B. (4-Klor-[1,3,5]triazin-2-yl)-metyl-amin**

Til en isnedkjølt løsning av 2,4-dichlor-[1,3,5]triazin (2.25 g, 15 mmol; WO 2004 / 072063, eksempel. 9) i 20 ml THF så ble MeNH<sub>2</sub> (15 ml av 2 M løsning i THF) tilsatt.

- 5 Etter 1 time ble blandingen fortynnet med 15 ml vann og konsentrert delvis under vakuum. Den presipiterte tittelforbindelsen kunne filtreres av, ble vasket med isvann og tørket: ESI-MS: 143 [M-H].

**Eksempel 228: 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{4-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-[1,3,5]triazin-2-yl}-urea**

10



Til en løsning av 2,6-diklor-3,5-dimetoksy-anilin (133 mg, 0.60 mmol; Tillaging 2) i 2 ml dioksan under en nitrogenatmosfære, så ble fosgen (0.54 ml 20 % i toluen, 1.0 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt i 60 minutter ved 100 °C, nedkjølt til RT og konsentrert under vakuum og ga 2,6-diklor-3,5-dimetoksyfenylisocyanat.

- 15 Det resulterende faste stoffe ble tilsatt porsjonsvis til en kokende løsning av N-metyl-N'-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin (156 mg, 0.50 mmol) i 7 ml toluen i løpet av 15 min. Etter 5 timer ble reaksjonsblandingens fortynnet med DCM og en mettet vandig løsning av NaHCO<sub>3</sub>. Det vandige laget ble separert og ekstrahert to ganger med DCM. De organiske fasene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert. Kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>; DCM/MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> 95:5:0.2) ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 561 / 563 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.6 min (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.4
- 25 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. N-Metyl-N'-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin**

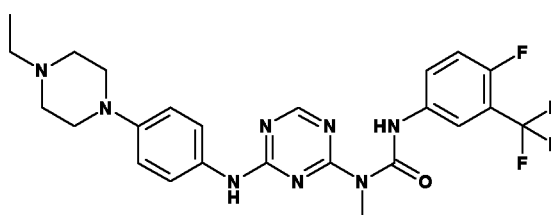
En blanding av (4-klor-[1,3,5]triazin-2-yl)-metyl-amin (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) og 4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-anilin (410 mg, 2.0 mmol) i EtOH (20 ml) og N-etyl-diisopropyl amin (350 µl, 2.0 mmol) ble oppvarmet til 80°C i 3 timer under en nitrogen atmosfære. Reaksjonsblandingens ble nedkjølt til RT, konsentrert delvis under vakuum

30

og fortynnet med heksan ved 0 °C. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med Et<sub>2</sub>O og regjennløst i EE og vann. Den vandige fasen som var separert av ble ekstrahert to ganger med EE, det organiske laget ble vasket med vann og saltløsning, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert, og ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 314 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.10

5 (DCM/MeOH 9:1).

**Eksempel 229:** 3-(4-Fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-metyl-1-{4-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-[1,3,5]triazin-2-yl}-urea

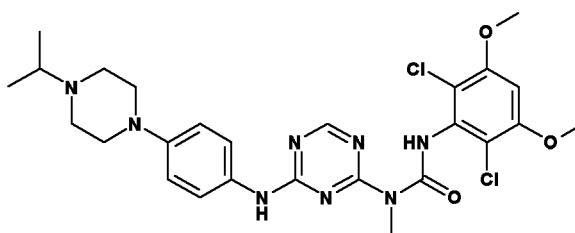


10

Til en løsning av N-metyl-N'-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin (24 mg, 0.077 mmol) i 1.5 ml THF og 2.5 ml toluen, så ble 4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl-isocyanat (25 µl, 0.17 mmol) tilsatt og blandingen ble rørt i 5 timer ved 100 °C.

15 Analog utarbeidelse som beskrevet i Eksempel 171 ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 519 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 4.3 min (renhet: 100%, gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.43 (DCM/MeOH 9).

**Eksempel 230:** 3-(2,6-Diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{4-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-[1,3,5]triazin-2-yl}-urea



20

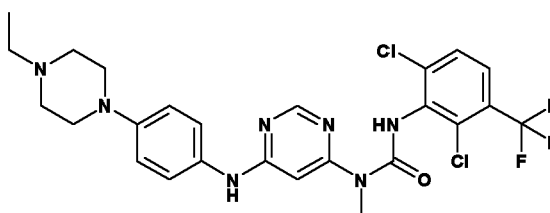
Som beskrevet i Eksempel 230 så ble 2,6-diklor-3,5-dimetoksy-anilin (133 mg, 0.60 mmol; Tillaging 2) og N-metyl-N'-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin (163 mg, 0.50 mmol) omdannet til tittelforbindelsen: ESI-MS: 575 / 577 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3.7 min (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.32 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

25

**A. N-Metyl-N'-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,3,5]triazin-2,4-diamin**

En blanding av (4-klor-[1,3,5]triazin-2-yl)-metyl-amin (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) og 4-(4-propylpiperazin-1-yl)-anilin (500 mg, 2.0 mmol) i EtOH (20 ml) og N-etyl-  
 5 diisopropyl amin (350 µl, 2.0 mmol) ble oppvarmet til 80°C i 3 timer under en nitrogen atmosfære. Utarbeidelse som beskrevet i Eksempel 228A ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 328 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

**Eksempel 231: 3-(2,6-Diklor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea**



Til en løsning av 2,6-diklor-3-trifluormetyl-anilin (138 mg, 0.60 mmol) i 2 ml dioksan  
 15 under en nitrogenatmosfære, ble fosgen (0.54 ml 20 % i toluen, 1.0 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt i 2 timer ved 100 °C, nedkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum og ga 2,6-diklor-3-trifluormetyl-fenylisocyanat. Denne olje ble gjenoppløst i 2 ml toluen og tilsatt porsjonsvis til en kokende løsning av N-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-N'-metyl-pyrimidin-4,6-diamin (156 mg, 0.50  
 20 mmol; Eksempel 145A) i 6 ml toluen i løpet av 10 min. Etter 1,5 timer så ble enda 2 eq av 2,6-diklor-3-trifluormetyl-fenylisocyanat tilsatt og røringen fortsatte i totalt 2 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med DCM og en mettet vandig løsning av NaHCO<sub>3</sub>. Det vandige laget ble separert og ekstrahert to ganger med DCM. De organiske fasene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert.  
 25 Kolonne kromatografi (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> 95:5:0.5) ga tittelforbindelsen: ESI-MS: 568 / 570 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 4.1 min (gradient J); TLC: R<sub>f</sub> = 0.3 (DCM/MeOH + 1 % NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5).

**A. 2,6-Diklor-3-trifluormetyl-anilin**

30

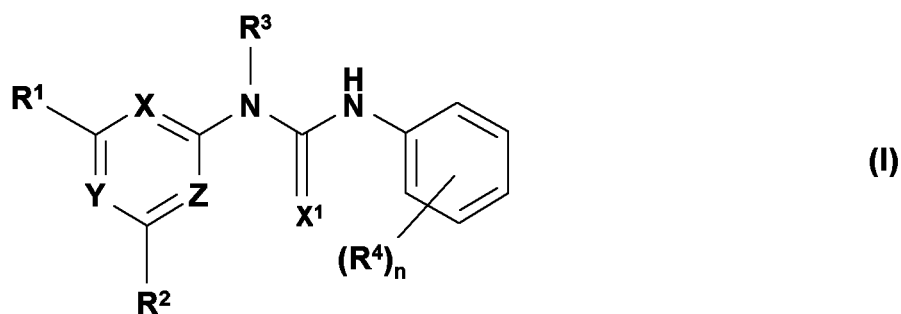
Hydrogenering av 2,4-diklor-3-nitro-benzotrifluorid (5.0 g, 19.2 mmol; ABCR, Karlsruhe/Germany) i 100 ml MeOH i nærværet av 1 g Raney-nikkel, filtrering og konsentrering av filtratet ga tittelforbindelsen: TLC: R<sub>f</sub> = 0.67 (EE).

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel (I):

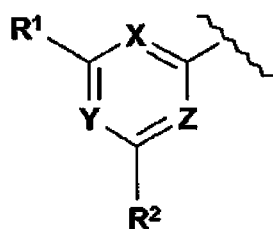
5



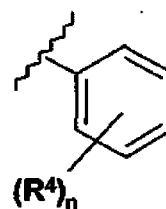
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 de følgende fragmentene heretter er referert til som henholdsvis “venstrehåndsringen” og “høyrehåndsringen”:

15



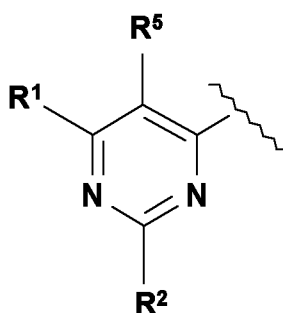
venstrehåndsringen



høyrehåndsringen

der X er C-R<sup>5</sup>, og Y og Z begge er N, hvorved venstrehåndsringen har strukturen til fragment (A):

20



Fragment (A)

n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

$X^1$  er oksygen,

5

$R^1$  er av formelen  $R^Z-NR^a$  hvor  $R^a$  er hydrogen, hydroksy, hydrokarbyloksy eller hydrokarbyl, hvor hydrokarbyl har fra 1 til 15 karbonatomer, er eventuelt avbrutt av en -O- eller -NH- binding og er usubstituert eller er substituert med hydroksy, halo, amino eller mono- eller di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, lavere alkanoyl med 4 kjedeatomer, trifluormetyl, cyano, azo eller nitro;  
10 og  $R^Z$  er valgt fra

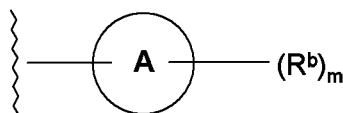
(iii) lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer,

15

(iv) lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer substituert med en eller flere halogener og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkpto, lavere acyl, lavere acyloksy, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro, hvor hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkpto-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl-, karbamoyl- og cyanogrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller, der hvor det er mulig, flere lineære eller forgrenede alkylgrupper som har 1, 2, 3 eller  
20 4 karbonatomer,

25

(iii) en gruppe med formelen



30

hvor:

ring A representerer en 6- medlemmers karbocyklisk eller heterocyklisk ring;

m er 0, 1 eller 2;

- hver  $R^b$  er uavhengig valgt fra  $-L^2-NR^cR^d$ ;  $-L^2-RING$  hvor RING er en mono- eller bi-cyklisk ring eventuelt substituert som definer nedenfor; halogen; hydroksy; beskyttet hydroksyl; amino; amidino; guanidino; hydroksyguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; merkapt; acyl med 4 kjedeadomer; acyloksy med 4 kjedeadomer; karboksy; sulfo; sulfamoyl; karbamoyl; cyano; azo; eller nitro; og lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt substituert med en eller flere halogener og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkapt, acyl med 4 kjedeadomer, acyloksy med 4 kjedeadomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro; hvorav alle hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkapt-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl-, karbamoyl- og cyanogrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller, der hvor det er mulig, flere  $C_1-C_7$  alifatiske grupper,
- hvor  $L^2$  er en direkte binding; en kobling valgt fra  $-O-$ ;  $-S-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-OC(O)-$ ;  $-NR^aC(O)-$ ;  $-C(O)-NR^a-$ ;  $-OC(O)-NR^a-$ ; syklopropyl og  $-NR^a-$ ; eller er en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt avbrutt og/eller terminert ved en enkel ende eller ved begge ender av en nevnte kobling;
- og hvor  $R^c$  og  $R^d$  er hver uavhengig valgt fra hydrogen, og en lineær eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer eventuelt substituert med en eller flere halogener, med en eventuelt substituert 5- eller 6-medlemmers heterocyklisk eller karbocyklisk ring, og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkapt, acyl med 4 kjedeadomer, acyloksy med 4 kjedeadomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, cyano, azo, eller nitro, hvor hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkapt-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl-, karbamoyl- og cyanogrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller flere  $C_1-C_7$  alifatiske grupper,

eller R<sup>c</sup> og R<sup>d</sup> sammen med deres tilstøtende nitrogen danner en 5- eller 6- medlemmers ring eventuelt substituert som beskrevet nedenfor,

5        nevnte eventuelt substituerte ringer er uavhengig av hverandre substituert med 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten valgt fra halogen; hydroksy; beskyttet hydroksy; amino; amidino; guanidino; hydroksyguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; merkapt; acyl med 4 kjedatomer; acyloksy med 4 kjedatomer; karboksy; sulfo; sulfamoyl; karbamoyl; 10        cyano; azo; nitro; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatisk eventuelt substituert med en eller flere halogener og/eller en eller to funksjonelle grupper valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, amino, amidino, guanidino, hydroksyguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, merkapt, acyl med 4 kjedatomer, acyloksy med 4 kjedatomer, karboksy, sulfo, sulfamoyl, karbamoyl, 15        cyano, azo, eller nitro; alle av de tidligere nevnte hydroksy-, amino-, amidino-, guanidine-, hydroksyguanidino-, formamidino-, isotioureido-, ureido-, merkapt-, karboksy-, sulfo-, sulfamoyl- og karbamoylgrupper igjen eventuelt er substituert på minst et heteroatom med en eller, der hvor det er mulig, flere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alifatiske grupper;

20        R<sup>2</sup> er H, halo, alkyl, alkyl avbrutt av en -O- eller -NH- kobling og/eller koblet til venstrehåndsringen ved hjelp av en nevnte kobling, trifluormetyl, hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkyl del (avbrutt eller ikke) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer;

25        R<sub>3</sub> er H, en rettkjedet eller forgrenet C<sub>1-4</sub>alkyl eller en rettkjedet eller forgrenet C<sub>1-4</sub>alkyl substituert med en 5- eller 6- medlemmers mettet eller umettet karbocyklisk eller heterocyklisk ring;

30        R<sup>4</sup> er valgt fra hydroksy, beskyttet hydroksy, alkoksy, alkyl, trifluormetyl og halo, hvor alkyl og alkyl delen av alkoksy er forgrenet eller rettkjedet og har 1, 2, 3, eller 4 karbonatomer;

35        R<sup>5</sup> er H, halo, alkyl, alkyl avbrutt av en -O- eller -NH- kobling og/eller koblet til venstrehåndsringen ved en nevnte kobling, trifluormetyl, hydroksy, amino, mono- eller dialkylamino; enhver alkyl del (avbrutt eller ikke) har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer,

eller farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, estere, N-oksider, beskyttede derivater, individuelle stereoisomerer og blandinger av stereoisomerer derav.

5 2.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^5$  er H eller halo.

3.

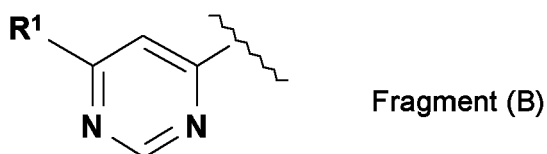
10 Forbindelsen ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^5$  er H.

4.

15 Forbindelsen ifølge et foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at uavhengig av identiteten til  $R^5$ , så er  $R^2$  en del som er nevnt i forhold til  $R^5$  i et hvilket som helst av krav 2 eller 3.

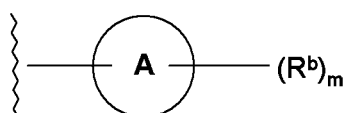
5.

20 Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at venstrehåndsringen har strukturen til fragment (B):



6.

25 Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^z$  er av formelen



7.

Forbindelsen ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter minst en  $R^b$  som er  $-L^2-NR^cR^d$  eller  $-L^2-RING$ , hvor  $L^2$  er en direkte binding, lineær alkyl, lineær alkyl terminert tilstøtende ring A med en nevnte binding ifølge krav  
5 1, eller er en nevnt binding.

8.

Forbindelsen ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte binding er -O-.

10

9.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8  
k a r a k t e r i s e r t v e d at ring A er fenyl, cykloheksenyl eller  
cykloheksyl.

15

10.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er en enkel  $R^b$  gruppe som er  
valgt fra  $-L^2-NR^cR^d$  og  $-L^2-RING$  og det er 0, 1 eller 2 tilleggssubstituenten som er valgt  
20 fra halogen, alkyl, alkoksy, hydroksy, amino og trifluormetyl, hvor alkyl og alkyl delen  
av alkoksy har 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer.

11.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at mer 1.

12.

Forbindelsen ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
ring A er fenyl eller cykloheksyl og  $R^b$  er valgt fra  $-L^2-NR^cR^d$  og  $-L^2-RING$ .

30

13.

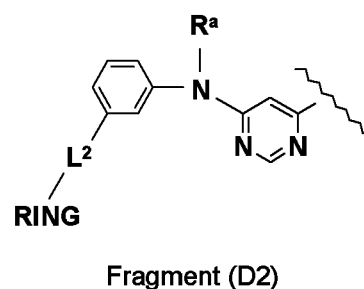
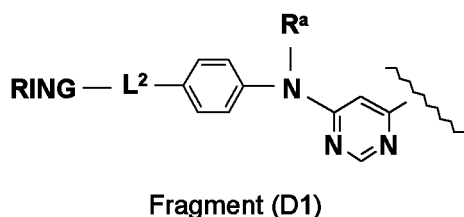
Forbindelsen ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
substituenten er i 3-posisjonen eller 4-posisjonen til ring A.

35

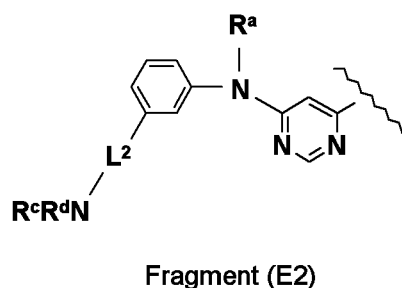
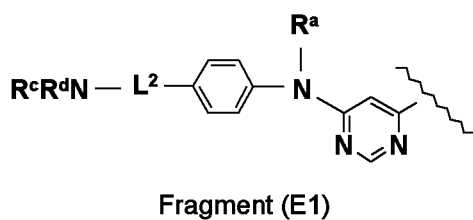
14.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at venstrehandsringen har en struktur som korresponderer med fragment (D1), (D2), (E1) eller (E2):

5



10



15.

Forbindelsen ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^a$  er H.

15

16.

Forbindelsen ifølge krav 14 eller krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at fenylingen til nevnte fragmenter har 1, 2, 3 eller 4 ytterligere substituenten, valgt fra halogen, metyl, metoksy og trifluormetyl.

20

17.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at RING er en mettet heterocykel som inneholder et nitrogen i ringen.

25

18.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at den inneholder en del  $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  og hvor  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  er  
like eller forskjellige og valgt fra rettkjedet eller forgrenet alkyl som har 1, 2, 3 eller 4  
5 karbonatomer.

19.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16 som inneholder en del  
 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  og hvor  $\text{R}^{\text{c}}$  og  $\text{R}^{\text{d}}$  sammen med det tilstøtende nitrogenet danner en 5- eller 6-  
10 medlemmers heterocyklisk ring, eventuelt substituert med 0, 1, 2, 3, 4 eller 5  
substituenten valgt fra rettkjedet eller forgrenet  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  eller  $\text{C}_4$  alkyl, halogen og  $\text{C}_1$ -,  
 $\text{C}_2$ -,  $\text{C}_3$ - eller  $\text{C}_4$ -alkoksy, hvor alkyl og alkyliden til alkoksy er usubstituert eller  
substituert med halogen.

15 20.

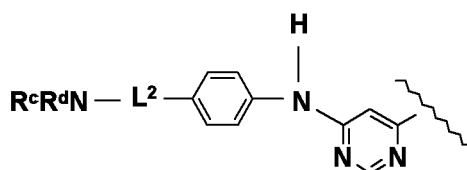
Forbindelsen ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
heterocykelen er mettet.

21.

20 Forbindelsen ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
 $\text{L}^2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  er valgt fra -Pip, -Morf, - $\text{OCH}_2\text{Pip}$ , - $\text{OCH}_2\text{Morf}$ , - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ ,  
- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Morf}$ , - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ , - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morf}$ , - $\text{CH}_2\text{Pip}$ , - $\text{CH}_2\text{Morf}$ ,  
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morf}$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morf}$ , - $\text{C}(\text{O})\text{Pip}$  og  
- $\text{C}(\text{O})\text{Morf}$ , hvor "Pip" står for piperazin og "Morf" for morfolin, piperazin er eventuelt  
25 N-substituert med rettkjedet eller forgrenet  $\text{C}_1$ -,  $\text{C}_2$ -,  $\text{C}_3$ - eller  $\text{C}_4$ -alkyl.

22.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 21,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at venstrehåndsringen har strukturen  
30 til det følgende fragmentet (F):



Fragment (F)

23.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t n e r 1, 2, 3 eller 4.

5

24.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t  $R^4$  er valgt fra hydroksy, beskyttet  
hydroksy, alkoksy, alkyl, trifluormetyl og halo, hvor alkyl og alkyl delen av alkoksy er  
10 forgrenet eller rettkjedet og har 1, 2, 3, eller 4 karbonatomer.

25.

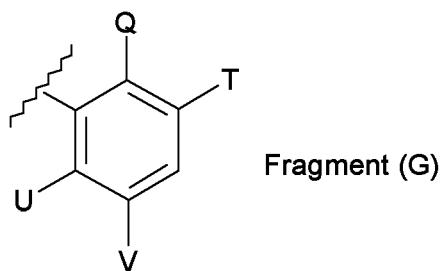
Forbindelsen ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
 $R^4$  er valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl.

15

26.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22,  
k a r a k t e r i s e r t v e d a t høyrehåndsringen korresponderer  
med fragment (G):

20



hvor:

Q er valgt fra F og Cl;

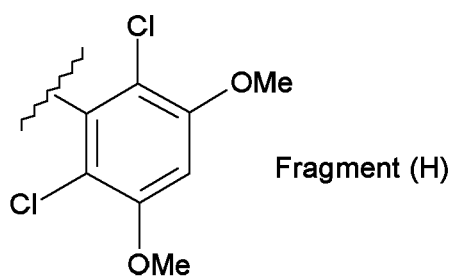
25 U er valgt fra H, F, Cl, metyl, trifluormetyl og metoksy;

T og V er like eller forskjellige og valgt fra H, metyl, trifluormetyl og metoksy.

27.

Forbindelsen ifølge krav 26, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
30 høyrehåndsringen er fragment (H):

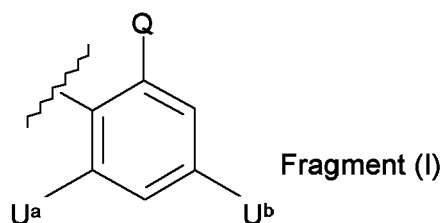
233



28.

Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 22,

- 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at højrehåndsringen korresponderer med fragment (I):



hvor:

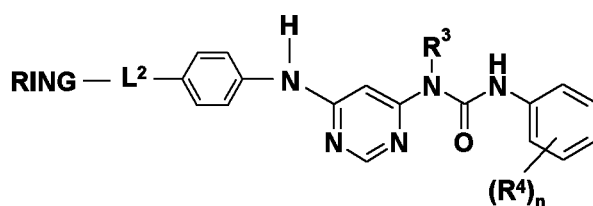
- 10 Q er valgt fra F og Cl;

$U^a$  og  $U^b$  er hver uafhængig valgt fra H, F, Cl, metyl, trifluormetyl og metoksy.

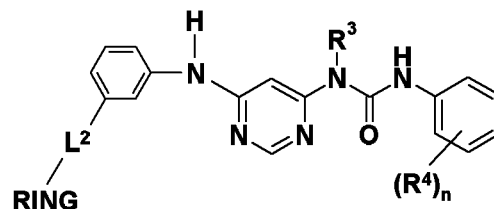
29.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er

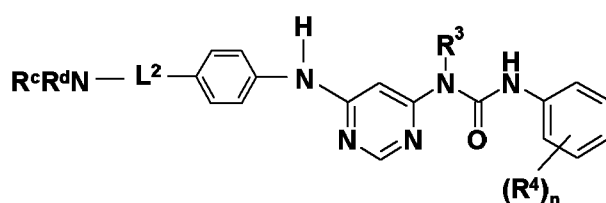
- 15 valgt fra de følgende formlene (IV), (V), (VI) og (VII):



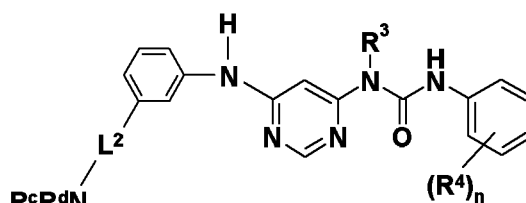
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

hvor

- 5  $L^2NR^cR^d$  er -Pip, -Morf, -OCH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>Morf, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>Pip, -CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Pip, og -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Morf, eller er -C(O)Pip eller -C(O)Morf, hvor "Morf" står for morfolin eventuelt substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl og "Pip" står for piperazin eventuelt substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

10

$L^2RING$  er -RING, -OCH<sub>2</sub>RING, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, -CH<sub>2</sub>RING, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>RING, og, eller er -C(O)RING, hvor RING er en heterocykel eventuelt substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl og valgt fra pyrrolidin, piperidin, piperazin eller morfolin;

15

$R^3$  er H;

$R^4$  er valgt fra Cl, F, hydroksy, metyl, metoksy og trifluormetyl;

- 20 n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5.

30.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra:

- 5           3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;  
3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;  
3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
10       fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;  
1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-  
yl}-urea;  
1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-  
yl}-urea;  
15       1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;  
1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;  
1-(3-metoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-  
20       4-yl}-urea;  
1-(3-metoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-  
4-yl}-urea;  
1-(3,5-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-  
yl}-urea;  
25       1-(3,5-diklor-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-  
yl}-urea;  
1-(2,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;  
1-(2,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
30       pyrimidin-4-yl}-urea;  
1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3,4,5-  
trimetoksy-fenyl)-urea;  
1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3,4,5-  
trimetoksy-fenyl)-urea;  
35       1-(2,4-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;

- 1-(2,4-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 5 1-(3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,5-bis-trifluormetyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,5-bis-trifluormetyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 10 1-(3,5-dimetyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,5-dimetyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 15 1-(3-klor-4-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3-klor-4-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(5-metoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 1-(5-metoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-5-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 25 1-(2-klor-5-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,4-dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(3,4-dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 30 1-(4-fluor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(4-fluor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 35 1-(4,5-dimetoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;

- 1-(4,5-dimetoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)- fenyl-  
amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 5 1-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-metylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)- 3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-amino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 10 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-2-metyl-fenyl)- 3-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl-  
amino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 15 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-dimetylamino-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 3-(2,3-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 25 3-(3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 30 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-  
fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-  
fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2-Klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-  
pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 35

- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(2-dimetylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 5 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-tiofen-2-ylmetyl-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etyl]-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 3-(2-klor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-(6-fenylamino-pyrimidin-4-yl)-1-(2-pyridin-2-yl-etyl)-urea;
- 10 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 15 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3-metoksy-fenyl)-1-(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- (2,6-diklor-fenyl)-karbaminsyre 4-{6-[3-(2,6-diklor-fenyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-cykloheksylester;
- 25 1-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 1-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 30 1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,5-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 35

- 1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,5-triklor-fenyl)-urea;
- 5 1-(3,4-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,3-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(5-klor-2-metoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 10 1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 15 1-{6-[3-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 25 1-{6-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-{6-[(trans)-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 1-[6-((trans)-4-hidroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,4,6-triklor-fenyl)-urea;
- 30 1-{6-[(trans)-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-klor-6-metyl-fenyl)-urea;
- 1-(2-klor-6-metyl-fenyl)-3-[6-((trans)-4-hidroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 35 1-{6-[(trans)-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,6-diklor-fenyl)-urea;

- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-((trans)-4-hidroksy-cykloheksylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 1-(2-klor-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 5 1-(2-bromo-fenyl)-3-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-bromo-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 10 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-bromo-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 15 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-bromo-fenyl)-3-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-klor-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietylamino-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietylamino-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2-bromo-fenyl)-3-{6-[4-(3-dietylamino-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 25 1-[6-(4-dietylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-urea;
- 1-(2,6-difluor-fenyl)-3-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-(4-dietylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 1-(2,6-difluor-fenyl)-3-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 30 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-[6-(4-dietylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-{6-[4-(1-hidroksy-1-metyl-etyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 35 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-(6-metoksy-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(3-trifluormetyl-fenylamino)-

pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-[6-(3-cyano-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea;  
 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-metoksy-fenyl)-1-metyl-urea;  
 5 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-1-[6-(4-morfolin-4-yl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-  
 urea;  
 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-[6-(2,4-difluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;  
 1-(2,6-diklor-fenyl)-3-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-[6-(3-dimetylamino-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-  
 10 urea;  
 1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-(3-trifluor-metyl-fenyl)-  
 urea;  
 3-(3-klor-fenyl)-1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;  
 3-(2,6-diklor-fenyl)-1-[6-(4-fluor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;  
 15 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-1-metyl-urea;  
 1-(2-klor-fenyl)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-  
 yl}-urea bis-hydroklorid salt;  
 1-(2-klor-fenyl)-3-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-  
 urea;  
 20 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dimetyl-fenyl)-1-metyl-urea;  
 3-(2-klor-fenyl)-1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-(2-brom-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-metoksy-fenyl)-urea;  
 25 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,5-dimetoksy-fenyl)-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-trifluormetyl-fenyl)-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(5-metoksy-2-metyl-fenyl)-urea;  
 1-(3-klor-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3,4,5-trimetoksy-fenyl)-urea;  
 30 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diklor-fenyl)-urea;  
 1-(4-klor-fenyl)-3-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3,5-dimetoksy-fenyl)-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dimetyl-fenyl)-urea;  
 1-[6-(3-klor-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-fenyl-urea;  
 35 1-(2-klor-fenyl)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-  
 urea;

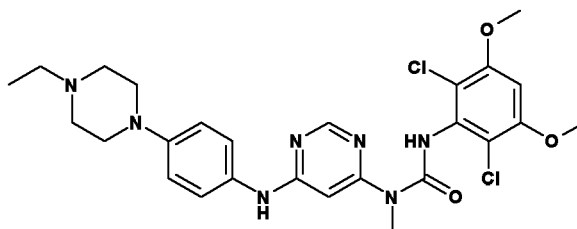
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;
- 5 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-{4-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(3-dimetylamino-propyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 10 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 15 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-etyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(2-dietylamino-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 20 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(2,6-dimetyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-[6-(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 25 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-1-{6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-[6-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 30 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-(6-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea;
- 35 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;

- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-{[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;
- 5 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 10 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-etyl-{6-[4-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(4-dimetylaminometyl-3-trifluormetyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea;
- 15 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-trifluormetyl-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea;
- 3-(5-amino-2-metoksy-fenyl)-1-metyl-1-{6-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 20 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea;
- 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-metyl-1-(6-{4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-fenylamino}-pyrimidin-4-yl)-urea;
- 25 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-[6-(3-dietylaminometyl-fenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-metyl-urea; og
- 3-(2,6-diklor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea.

30 31.

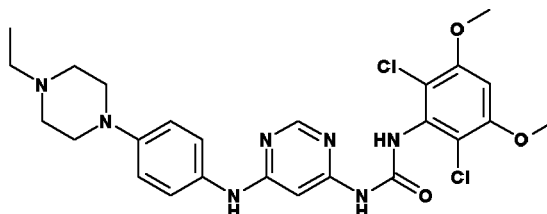
Forbindelsen, 3-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-urea, som har følgende struktur:

244



32.

Forbindelsen, 1-(2,6-diklor-3,5-dimetoksy-fenyl)-3-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-  
5 fenylamino]-pyrimidin-4-yl}-urea, som har følgende struktur:



33.

10 Farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid av forbindelsen ifølge krav 31 eller krav 32.

34.

Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav ifølge et hvilket som  
helst av de foregående krav, for anvendelse som et farmasøytika.

15

35.

Anvendelsen av en forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav  
ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, for fremstilling av et medikament for  
anvendelse i behandlingen av en proteinkinase avhengig sykdom.

20

36.

Anvendelsen ifølge krav 35, der den proteinkinase avhengige sykdommen er en  
tyrosinkinase avhengig sykdom.

25 37.

Anvendelsen ifølge krav 36, der den tyrosinkinase avhengige sykdommen er en  
proliferativ sykdom som er avhengig av en hvilken som helst eller flere av de følgende  
tyrosinprotein kinasene: FGFR1, FGFR2, FRF3 og/eller FGFR4.

38.

Anvendelsen ifølge krav 36, der den tyrosinkinase avhengige sykdommen er en proliferativ sykdom som er avhengig av en hvilken som helst eller flere av de følgende tyrosinprotein kinasene: KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 og/eller Ret.

39.

Anvendelsen ifølge krav 35, der den proteinkinase avhengige sykdommen er valgt fra blærecancer, brystcancer og multippel myeloma.

10

40.

Kombinasjon av forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 33,

k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen er med en eller flere andre terapeutiske midler.

41.

Kombinasjon av forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 32,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen er med en eller flere cytostatiske eller cytotoksiske forbindelser.

42.

Kombinasjonen ifølge krav 41, k a r a k t e r i s e r t v e d at kombinasjonen omfatter (N-{5-[4-(4-metyl-piperazino-metyl)-benzoylamido]-2-metylfenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin.

25

43.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 32 i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt hjelpemiddel.

30