



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328791**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

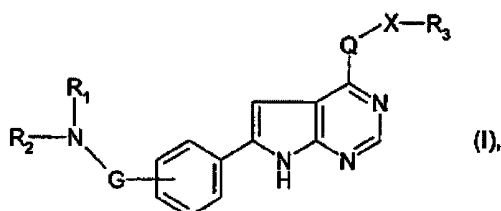
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20040540	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.08.06 PCT/EP02/08780
(22)	Inng.dag	2004.02.05	(85)	Videreføringsdag	2004.02.05
(24)	Løpedag	2002.08.06	(30)	Prioritet	2001.08.07, GB, 0119249
(41)	Alm.tilgj	2004.02.05			
(45)	Meddelt	2010.05.18			

(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BASEL, Sveits
(72)	Oppfinner	Giorgio Caravatti, Fuchshagweg 28, CH-4103 BOTTMINGEN, Sveits Guido Bold, Bleumathhöhe 16, CH-5073 GIPF-OBBERFRICK, Sveits Hans-Georg Capraro, Habsburgerstrasse 60, CH-4310 RHEINFELDEN, Sveits Peter Traxler, Bündtenring 3, CH-4124 SCHÖNENBUCH, Sveits
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vik, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	4-amino-6-fenylpyrrolo[2,3-D]pyrimidinderivater, fremgangsmåte for fremstilling derav, anvendelse derav samt farmasøytisk preparat omfattende en slik forbindelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 97 02266
(57)	Sammendrag	

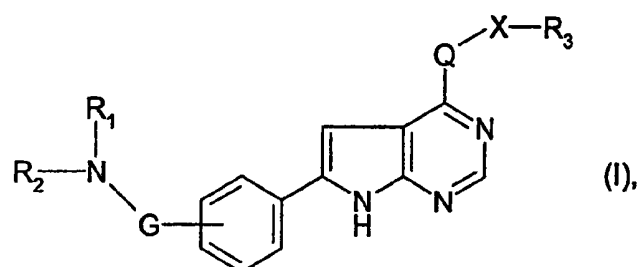
Foreliggende oppfinnelse angår 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinderivater med formel I
hvor symbolene og substituentene er som definert i beskrivelsen,
fremgangsmåte for deres fremstilling,
farmasøytiske sammensetninger som innbefatter slike derivater og anvendelse av slike derivater - alene eller i kombinasjon med et eller flere andre farmasøytiske aktive forbindelser - for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger for behandling særlig av en proliferativ sykdom, slik som en tumor.



Foreliggende oppfinnelse angår 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinderivater og fremgangsmåter for fremstilling derav, farmasøytiske sammensetninger som innbefatter slike derivater og anvendelse av slike derivater for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger for behandling, særlig av en proliferativ sykdom, slik som en tumor.

5

Oppfinnelsen angår 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinderivater med formel I



hvor

- R₁ og R₂ uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydrokso-lavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, eller en rest av formelen R₄-Y-(C=Z)- hvor R₄ er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen, under den forutsetning at R₁ og R₂ ikke begge er hydrogen; eller R₁ og R₂ danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl;

- R₃ er fenyl, benzodioksolyl, pyridyl substituert med hydrokso eller lavere alkokso, indolyl substituert med halogen og lavere alkyl, eller fenyl substituert med en eller flere rester valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av lavere alkyl, hydrokso, lavere alkokso, halogen og benzyloksy;

G er -CH₂-;

Q er -NH- ; og

- X er enten ikke tilstede, -CH₂- eller -CH(CH₃)-, under den forutsetning at substituert pyridyl eller indolyl R₃ er bundet via et ringkarbonatom dersom X ikke er tilstede; hvor forstavelsen "lavere" betegner en rest som har opp til og med maksimum 4 karbonatomer; eller et salt derav.

- De generelle begrepene anvendt i det foregående og det følgende har foretrukket innenfor sammenheng av denne beskrivelsen følgende betydninger, med mindre annet er angitt:

Når flertallsformen anvendes for forbindelser, salter og lignende, betyr dette også en enkelt forbindelse, salt eller lignende.

- 5 Der forbindelser med formel I nevnes, som kan danne tautomerer, er de ment å inkludere tautomerene av slike forbindelser med formel I. Særlig opptrer tautomerisme for eksempel for forbindelser med formel I som inneholder et 2-hydroksypyridylradikal (se for eksempel radikalet R₃ i eksemplene 115-120 nevnt nedenfor). Slike forbindelser kan 2-hydroksypyridylradikalet også være tilstede som pyrid-2(1H)-on-yl.

10

Asymmetriske karbonatomer av en forbindelse med formel I som eventuelt er tilstede kan eksistere i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjon, foretrukket i (R)- eller (S)-konfigurasjon. Substituenten med en dobbelbinding eller en ring kan være tilstede i cis-(=Z-) eller trans (=E-)form. Forbindelsene kan således være tilstede som blandinger av isomerer eller foretrukket som rene isomerer.

15

Prefikset "lavere" betegner et radikal som har opp til og inkluderer maksimalt 4 karbonatomer, radikalet det gjelder er enten uforgrenet eller forgrenet med enkel eller multipell forgrening.

20

Alkyl R₁ og R₂ uavhengig av hverandre er foretrukket metyl, etyl, isopropyl eller tert-butyl, særlig metyl eller etyl.

Lavere alkyl Y er foretrukket metyl, etyl eller propyl.

25

Lavere alkoksy er for eksempel etoksy eller metoksy, særlig metoksy.

Halogen er primært fluor, klor, brom eller jod, særlig fluor, klor eller brom.

- 30 Salter er særlig farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel I.

Slike salter dannes for eksempel som syreaddisjonssalter, foretrukket med organiske eller uorganiske syrer fra forbindelser med formel I med et basisk nitrogenatom, særlig farmasøytisk akseptable salter.

35

Under nærvær av negativt ladede radikaler, slik som karboksy eller sulfo, kan salter også dannes med baser, for eksempel metall- eller ammoniumsalter, slik som

alkalimetall- eller jordalkalimetallsalter, eller ammoniumsalter med ammoniakk eller egnede organiske aminer, slik som tertiære monoaminer.

Under nærvær av en basisk gruppe og en sur gruppe i samme molekyl kan en
5 forbindelse med formel I også danne interne salter.

For isolasjon og rensingsfremgangsmåter er det også mulig og anvende farmasøytisk uakseptable salter, for eksempel pikrater eller perklorater. Bare de farmasøytisk akseptable saltene eller frie forbindelsene (hvis tilfellet oppstår i form av farmasøytiske
10 sammensetninger) oppnår terapeutisk anvendelse, og disse er derfor foretrukket.

I lys av forholdet mellom de nye forbindelsene i fri form og i form av deres salter, som inkluderer de salter som kan anvendes som intermediater, for eksempel ved rensing eller identifisering av de nye forbindelsene, er tidligere eller senere referanser til frie
15 forbindelser å forstå som en referanse også til de korresponderende saltene, om hensiktsmessig og passende.

Forbindelser med formel I har verdifulle farmakologisk anvendelige egenskaper. Spesielt fremviser de spesifikke inhiberingsaktiviteter som er av farmakologisk
20 interesse. De er særlig effektive som proteintyrosinkinaseinhibitorer og/eller (videre) som inhibitorer av serin/treoninproteinkinaser; de fremviser for eksempel sterk inhibering av tyrosinkinaseaktiviteten til epidermal vekstfaktor reseptor (EGF-R) og ErbB-2 kinase. De to proteintyrosinkinase reseptorene, sammen med deres familiemedlemmer ErbB-3 og ErbB-4, spiller en nøkkelrolle i signaloverføring i et stort
25 antall pattedyrceller som inkluderer humane celler, særlig epiteliale celler, celler i immunsystemet og celler i det sentrale og perifere nervesystemet. I forskjellige celletyper er for eksempel EGF-indusert aktivering av reseptorassosiert proteintyrosinkinase en betingelse for celledeling, og således proliferasjon av cellepopulasjonen. Mest viktig har overekspresjon av EGF-R (HER-1) og/eller ErbB-2
30 (HER-2) blitt observert i viktige fraksjoner av mange humane tumorer. EGF-R ble for eksempel funnet å være overuttrykt i ikke-småcelle lungekreft, skjellett karcinom (hode og nakke), bryst, mave, eggstokk, tarm og prostatakraft så vel som i glioma. ErbB-2 ble funnet å være overuttrykt i skjellett karcinom (hode og nakke), bryst, mave, og eggstokkreft så vel som i glioma.

35 I tillegg til å inhibere tyrosinkinaseaktivitet til EGF-R, inhiberer forbindelsen med formel I også i varierende omfang andre proteintyrosinkinaser som er involvert i

signaloverføring formidlet av trofisk faktorer, særlig vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) reseptorfamilie (for eksempel KDR, Flt-1, Flt-3), men også abl-kinase, særlig v-abl, kinase fra familien til Src, særlig c-Src; Lck og Fyn, de andre medlemmene av EGF-reseptorfamilien slik som ErbB-3 (HER-3) og ErbB-4 (HER-4), CSF-1, Kit, FGF-reseptor og cyklinavhengige kinaser CDK1 og CDK2, som alle spiller en viktig rolle i vekstregulering og transformasjon i pattedyrceller, som inkluderer humane celler.

Inhibering av EGF-R tyrosinkinaseaktivitet kan demonstreres ved anvendelse av kjente fremgangsmåter, for eksempel ved anvendelse av det rekombinante intracellulære domenet til EGF-reseptoren (EGF-R ICD, se for eksempel E. McGlynn et al., Europ. J. Biochem. 207, 265-275 (1992)). Sammenlignet med kontroll uten inhibitor inhiberte forbindelsene med formel I enzymaktiviteten med 50% (IC_{50}), for eksempel i en konsentrasjon på fra 0,0005 til 0,5 μ M, særlig fra 0,001 til 0,1 μ M.

Så vel som, eller istedenfor, inhibering av EGF-R tyrosinkinaseaktiviteten, inhiberte forbindelsene med formel I også andre medlemmer av denne familien av reseptorer som ErbB-2. Inhiberingsaktiviteten (IC_{50}) er ca. i området 0,001 til 0,5 μ M. Inhiberingen av ErbB-2 tyrosinkinase (HER-2) kan for eksempel bestemmes analogt med en fremgangsmåten anvendt for EGF-R proteintyrosinkinase (se C.House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363-367 (1984)). ErbB-2-kinasen kan isoleres og dens aktivitet bestemmes ved hjelp av i og for seg kjente protokoller, for eksempel i henhold til T. Akiyama et al, Science 232, 1644 (1986).

Overraskende inhiberer forbindelsene med formel I også særlig tyrosinkinaseaktiviteten til VEGF-reseptorfamilien svært potent. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er derfor svært aktive duale inhibitorer av EGF- og VEGF-reseptor familiemedlemmene. For inhibering av KDR og Flt-1 og inhibering av vekstfaktorindusert proliferasjon av HUVECS se J. Wood et al., Cancer Res. 60, 2179-2189 (2000). Forbindelsene med formel I inhiberer for eksempel KDR tyrosinkinaseaktiviteten med en IC_{50} på fra ca. 1 nM til ca. 1 μ M, særlig fra ca. 5 nM til ca 0,5 μ M.

Virkningen til forbindelsen med formel I på EGF-indusert fosforylering av EGF-R kan bestemmes i den humane A431 epiteliale karcinomcellelinjen ved hjelp av en ELISA som er beskrevet i U. Trinks et al., J. Med. Chem. 37:7, 1015-1027 (1994). I denne testen (EGF-R ELISA) viser forbindelsen med formel I en IC_{50} på ca. fra 0,001 til 1 μ M.

Forbindelsene med formel I inhiberer potent veksten til EGF-R overuttrykkende NCI-H596 ikke-småcelle lungekarcinomceller (se for eksempel W. Lei, et al., *Anticancer Res.* 19(1A), 221-228 (1999)) ved en IC_{50} på ca. 0,01 til 1 μM . I samme aktivitetsområde inhiberer forbindelsen med formel I potent også veksten til ErbB-2-overuttrykkende BT474 humane brystkreftceller. Testfremgangsmåten er tilpasset fra T. Mayer et al., *Int. J. Cancer* 43, 851 (1989). Inhiberingsaktiviteten til forbindelse med formel I bestemmes kort fortalt som følger: NCI-H596-celler (10 000/mikrotiter platebrønn) overføres til 96-brønns mikrotiterplater. Testforbindelsene (løst i dimetylsulfoksid (DMSO)) tilsettes i en serie av konsentrasjoner (fortynningsserier) på en slik måte at sluttkonsentrasjonen til DMSO ikke er større enn 1% (v/v). Etter tilsetningen blir platene inkubert i 3 dager hvorved kontrollkulturer uten testforbindelse er i stand til å gjennomgå minst 3 celleoppdelingssykler. Veksten til NCI-H596-cellene måles ved hjelp av metylen blåbeising: etter inkubering blir cellene fiksert med glutaraldehyd, vasket med vann og farget med 0,05% metylenblått. Etter et vasketrinn blir fargen eluert med 3% HCl og den optiske tettheten (OD) per brønn til mikrotiterplaten måles ved anvendelse av Titertek Multiskan (Titertek, Huntsville, AL, USA) ved 665 nm. IC_{50} -verdiene ble bestemt med et computersystem ved anvendelse av formel:

$$IC_{50} = [(OD_{\text{test}} - OD_{\text{start}}) / (OD_{\text{kontroll}} - OD_{\text{start}})] \times 100$$

20

IC_{50} -verdien i disse eksperimentene er gitt som konsentrasjon av testforbindelsen det gjelder, som resulterer i et celletap som er 50% lavere enn det som oppnås ved anvendelse av kontroll uten inhibitor. Forbindelser med formel I fremviser inhiberingsaktivitet med en IC_{50} i området fra 0,01 til 1 μM .

25

Forbindelser med formel I fremviser inhibering av veksten av tumorceller også in vivo, som for eksempel vist ved testen beskrevet nedenfor: testen er basert på inhibering av veksten av den humane skvamøse lungekarcinomcellelinjen NCI-H596 (ATCC HTB 178; American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA; se Santon, J.B., et al., *Cancer Research* 46, 4701-4705 (1986) og Ozawa, S., et al., *Int. J. Cancer* 40, 706-710 (1987)), som transplanteres i BALB/c nakne hunnmus (Bomholtgard, Danmark). Dette karcinomet viser en vekst som korrelerer med omfanget av ekspresjon av EGF-R. Tumorceller etableres etter subkutan (s.c.) injeksjon av celler (et minimum på 2×10^6 celler i 100 μl fosfatbufret saltvann (PBS) eller medium) hos bærermus (4-8 mus). Injeksjoner gjøres s.c. til venstre side av musen midtveis mellom halen og hodet. De resulterende tumorene blir seriepassert i minimum tre etterfølgende transplantasjoner før starten på behandlingen. I løpet av denne tiden blir tumorveksten stabilisert.

35

Tumorene blir ikke passert mer enn 12 ganger. For behandlingseksperimentet blir tumorfragmentet på ca. 25 mg transplantert s.c. til venstre side av dyrene ved anvendelse av en 13-størrelse trokarnål under Forene® (Abbott, Sveits) anestesi. Tumorvekst og kroppsvekt overvåkes 2 ganger ukentlig. Alle behandlingene initieres

5 når tumoren når et volum på 100 til 250 mm³. Tumorummet beregnes ved anvendelse av kjent formel $\text{lengde} \times \text{diameter}^2 \times \pi/6$ (se Evans, B.D. et al., Brit. J. Cancer 45, 466-8 (1982)). Anti-tumoraktivitet uttrykkes som T/C% (middelverdi av økningen av tumorummer av behandlede dyr dividert med middelverdien av økning av tumorummer på kontrolldyr multiplisert med 100%). Ved en dose på fra 3 til 100

10 mg/kg aktiv ingrediens blir den bestemte inhiberingen av tumorveksten funnet, for eksempel T/C% verdier på mindre enn 50.

Forbindelser med formel I kan inhibere andre proteintyrosinkinaser som er involvert i signaloverføring formidlet av trofiske faktorer, for eksempel abl-kinase, slik som særlig

15 v-abl-kinase (IC₅₀ for eksempel fra 0,01 til 5 µM), kinaser fra familien til src-kinaser, slik som særlig c-src-kinase (IC₅₀ på for eksempel fra 0,1 til 10 µM) og serin/treonin-kinaser, for eksempel proteinkinase C, hvor alle er involvert i vekstregulering og transformasjon i pattedyrceller som inkluderer menneskeceller.

20 Den ovenfor nevnte inhiberingen av v-abl tyrosinkinase bestemmes ved fremgangsmåtene til N.Lydon et al., Oncogene Research 5, 161-173 (1990) og J.F. Geissler et al., Cancer Reserach 52, 4492-4498 (1992). I disse fremgangsmåtene blir [Val⁵]-angiotensin II og [γ -³²P]-ATP anvendt som substrater.

25 Forbindelsene med formel I som inhiberer tyrosinkinaseaktivitet til EGF-R eller andre proteintyrosinkinaser som er nevnt er derfor for eksempel anvendbare ved behandling av benigne eller ondartede tumorer. Forbindelsene med formel I er for eksempel i stand til simultant å inhibere veksten av tumorer med deregulering av EGF-R og/eller ErbB-2-aktiviteten så vel som å inhibere vaskulariseringen av faste tumorer trigget av VEGF.

30 Den kombinerte aktiviteten fører til en forbedret antitumoreffekt (se også WO 02/41882). Videre reduserer anvendelsen av en dual inhibitor risikoen for legemiddel-legemiddel interaksjoner og reduserer ytterligere den totale legemiddelbelastningen sammenlignet med en kombinasjonsbehandling. Forbindelsene med formel I er i stand til å redusere tumorveksten eller å bevirke tumorregresjon og å hindre dannelsen av

35 tumormetastaser og veksten av mikrometastaser. De kan anvendes særlig i tilfelle epidermal hyperproliferasjon (psoriasis), ved behandling av neoplasier av epitelial karakter, for eksempel pattedyrkarcinomer, og ved leukemi. I tillegg kan forbindelser

med formel I anvendes ved behandling av de forstyrrelsene i immunsystemet hvori flere, eller særlig, individuelle proteintyrosinkinaser og/eller (videre) serin/treonin proteinkinaser er involvert; forbindelsene med formel I kan også anvendes ved behandling av de forstyrrelsene i det sentrale eller perifere nervesystemet hvori
 5 signaltransmisjon av flere, eller særlig en enkelt proteintyrosinkinase og/eller (videre) serin/treoninproteinkinaser er involvert.

Forbindelser med formel I kan følgelig anvendes for inhibering av de nevnte proteinkinaser, særlig kan de anvendes for dual inhibering av EGF- og VEGF-reseptor
 10 familiemedlemmer.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan anvendes både alene og i kombinasjon med andre farmakologisk aktive forbindelser, for eksempel med inhibitorer av enzymer av polyaminsyntese, inhibitorer av proteinkinase C, inhibitorer av andre tyrosinkinaser,
 15 cytokiner, negative vekstregulatorer, for eksempel TGF- β eller IFN- β , aromataseinhibitorer, antiøstrogener og/eller cytostatiske legemidler.

Med gruppene av foretrukne forbindelser med formel I nevnt i det følgende kan definisjoner av substituenten fra generelle definisjoner nevnt tidligere rimeligvis
 20 anvendes, for eksempel for å erstatte mer generelle definisjoner med spesifikke definisjoner eller særlig ved definisjoner kjennetegnet ved å være foretrukket.

Referanse er gitt i forbindelse med formel I, hvori
 R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre hydrogen, lavere alkyl, hydroksy-lavere alkyl, eller
 25 en rest av formelen $R_4-Y-(C=Z)-$, hvori R_4 er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen, under den forutsetning at R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen; eller
 R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra
 30 gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl;
 R_3 er fenyl, benzodioksolyl, pyridyl substituert med hydroksy eller lavere alkoksy, eller fenyl substituert med en eller flere rester valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av lavere alkyl, hydroksy, lavere alkoksy, halogen og benzyloksy;
 35 G er $-CH_2-$;
 Q er $-NH-$; og

X er enten ikke tilstede, $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, under den forutsetning at substituert pyridyl R_3 er bundet via et ringkarbonatom dersom X ikke er tilstede; hvor forstavelsen "lavere" betegner en rest som har opp til med maksimalt 4 karbonatomer;

5 eller et salt derav.

Svært foretrukket er ytterligere en forbindelse med formel I nevnt i eksemplene nedenfor, eller et salt, særlig et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

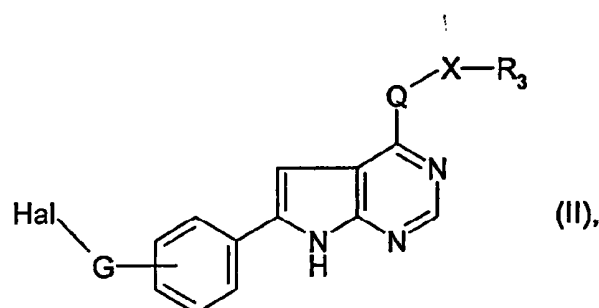
10 Også særlig foretrukket er forbindelser med formel I, som – ifølge de ovenfor beskrevne tyrosinkinase inhiberingsundersøkelsene – inhiberer HER-1, HER-2 og KDR med IC_{50} -verdier på mindre enn 300 nM, mest foretrukket mindre enn 100 nM.

Svært foretrukket er videre forbindelser med formel I som inhiberer
15 tyrosinkinaseaktivitet av minst et medlem av EGF-reseptorfamilien sammen med minst et medlem av VEGF-reseptorfamilien (dual inhibering av EGF- og VEGF-reseptor familiemedlemmer) med IC_{50} -verdier i området 0,5 nM til 0,5 μM , særlig i området fra 1 nM til 300 nM, basert på de ovenfor beskrevne tyrosinkinase inhiberingsundersøkelsene.

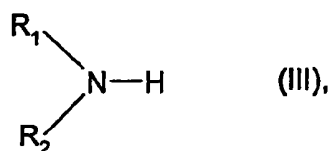
20

Forbindelsene med formel I eller salter derav kan fremstilles i henhold til i og for seg kjente fremgangsmåter (se også EP 682027, WO 97/02266, WO 97/27199 og WO 98/07726), selv om fremstilling av forbindelsene med formel I ikke er tidligere beskrevet, særlig hvorved

25 a) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvori R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydrokso-lavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, under den forutsetning at R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra gruppen bestående av
30 pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl, blir en forbindelse av formel II



hvor Hal er halogen, G , R_3 , Q og X har betydningene definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, omsatt med en forbindelse av formel III



5

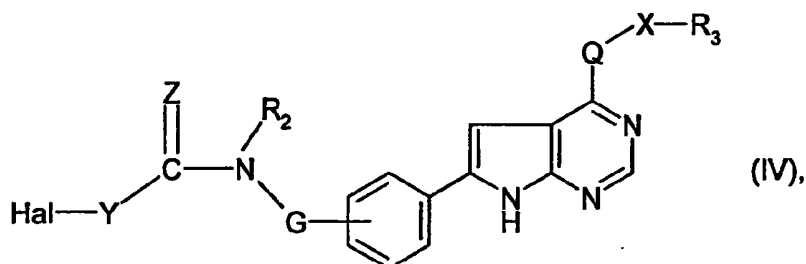
hvor R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksylavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, under den forutsetning at R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til en rest valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl;

10

- b) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvor R_1 er en rest av formelen $\text{R}_4\text{-Y-}(\text{C}=\text{Z})\text{-}$, hvor R_4 er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen,

15

- (i) blir en forbindelse av formel IV



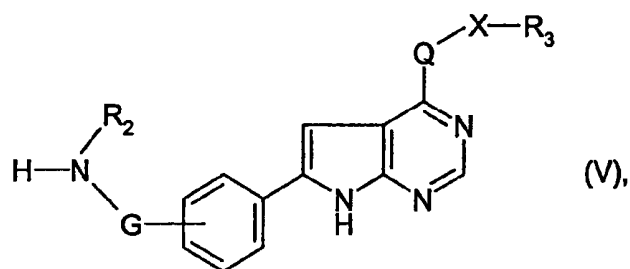
20

hvor Hal er halogen og de gjenværende substituentene og symbolene har betydningene definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, omsatt med en

forbindelse av formel R₄-H, hvor R₄ er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyll, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyll, morfolinyll eller pyridyl, hvori den heterocykliske resten er knyttet til hydrogenatomet av R₄-H via et nitrogenringatom, eller

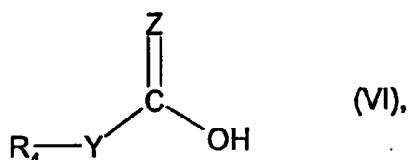
5

(ii) en forbindelse av formel V



10

hvori substituentene og symbolene har betydningene som definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, blir omsatt med en forbindelse av formel VI



15

hvori R₄ og Y har betydningene som definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, og Z er oksygen,

c) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvori G er -CH₂-, blir en forbindelse av formel I, hvori G er -C(=O) omsatt med et reduserende middel;

20

hvorved funksjonelle grupper som er tilstede i utgangsforbindingene av fremgangsmåter a) til c), og som ikke er ment å ta del i reaksjonen, om nødvendig er tilstede i beskyttet form, og beskyttelsesgrupper som er tilstede avspaltes, hvorved de nevnte utgangsforbindingene også kan eksistere i form av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er tilstede og en reaksjon i saltform er mulig; og, om ønsket, blir en forbindelse av formel I oppnådd på denne måten omdannet til en annen forbindelse av formel I, en fri forbindelse av formel I omdannes til et salt, et oppnådd salt av en forbindelse av formel I omdannes til den frie forbindelsen eller et annet salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser av formel I separeres i de individuelle isomerene.

25

Angående fremgangsmåte a):

Reaksjonen mellom en forbindelse med formel II og en forbindelse med formel III finner foretrukket sted i et egnet inert løsemiddel, særlig N,N-dimetylformamid, under nærvær av en base slik som kaliumkarbonat, ved temperaturer på fra romtemperatur (RT) til 100°C. Alternativt finner reaksjonen mellom en forbindelse med formel II og en forbindelse med formel III sted i et egnet løsemiddel, for eksempel lavere alkoholer slik som etanol, under nærvær av for eksempel en egnet katalysator slik som NaI, foretrukket ved refluks Temperaturen til det anvendte løsemiddelet, i en forbindelse med formel II er Hal foretrukket klor.

Angående fremgangsmåte b):

(i) Reaksjonen mellom en forbindelse med formel IV og en forbindelse med formel R₄-H finner foretrukket sted i et egnet løsemiddel, særlig alkoholer, for eksempel lavere alkoholer slik som n-butanol, ved hevet temperatur, foretrukket nær kokepunktet til det anvendte løsemiddelet. I en forbindelse med formel IV er Hal foretrukket klor.

(ii) Reaksjonen mellom en forbindelse med formel V og en forbindelse med formel VI finner foretrukket sted under nærvær av O-(1,2-dihydro-2-okso-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluorborat (TPTU) og N,N-diisopropyletylamin eller under nærvær av (benzotriazol-1-yloksy)-tris(dimetylamino)-fosfoniumheksafluorborat (BOP) og N-metylmorfolin, i et egnet inert løsemiddel slik som for eksempel N,N-dimetylformamid, foretrukket ved romtemperatur.

Vedrørende fremgangsmåte c):

Reaksjonen mellom en forbindelse med formel XI og en forbindelse med formel XII finner foretrukket sted i et egnet organisk inert løsemiddel slik som N,N-dimetylformamid og i et inert atmosfære, for eksempel argon, eller nitrogen, atmosfære, under nærvær av dietylcyanfosfonat, foretrukket ved 0°C.

I de ytterligere fremstillingstrinnene, utført som beskrevet, kan funksjonelle grupper av utgangsforbindelsene som ikke er en del av reaksjonen være tilstede i ubeskyttet form eller kan beskyttes for eksempel med en eller flere beskyttende grupper. De beskyttende gruppene blir deretter helt eller delvis fjernet i henhold til kjente fremgangsmåter. Beskyttende grupper, og måten som de introduseres og fjernes på er for eksempel beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, og i "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. utg., Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 og i Theodora W. Greene, "Protective

Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. En egenskap ved beskyttende grupper er at de lett kan fjernes, dvs. uten tilstedeværelse av uønskede sekundære reaksjoner, for eksempel ved solvolyse, reduksjon, fotolyse eller alternativt under fysiologiske betingelser.

5

Sluttproduktene med formel I kan imidlertid også inneholde substituenten som også kan anvendes som beskyttende grupper i utgangsmaterialene for fremstilling av andre sluttprodukter med formel I. Således blir innenfor omfanget av oppfinnelsen kun en lett fjernbar gruppe som ikke er en bestanddel til det bestemte ønskede sluttproduktet med formel I angitt som en "beskyttende gruppe", med mindre sammenhengen indikerer noe annet.

Alle prosessstrinnene beskrevet heri kan utføres under kjente reaksjonsbetingelser, foretrukket under de som er særlig nevnt, under fravær, eller vanligvis under tilstedeværelse av løsemidler eller fortynningsmidler, foretrukket de som er inerte overfor reagensene som anvendes og er i stand til å løse dem opp, under fravær eller tilstedeværelse av katalysatorer, kondensasjonsmidler eller nøytraliseringsmidler, for eksempel ionebyttere, typisk kationebyttere, for eksempel i H^+ -form, avhengig av reaksjonstypen og/eller reaktantene ved redusert, normal eller hevet temperatur, for eksempel i området fra $-100^{\circ}C$ til ca. $190^{\circ}C$, foretrukket fra ca. $-80^{\circ}C$ til ca. $150^{\circ}C$, for eksempel ved -80 til $-60^{\circ}C$ ved romtemperatur, ved -20 til $40^{\circ}C$, ved 0 til $100^{\circ}C$ eller ved kokepunktet til det anvendte løsemiddelet, under atmosfæretrykk eller i en lukket beholder, hvis nødvendig under trykk og/eller i en inert, for eksempel argon eller nitrogenatmosfære.

25

Det kan også tenkes utførelsesformer av fremgangsmåten hvori man starter fra en forbindelse oppnådd i et hvilket som helst trinn som et intermediat og utfører resten av trinnet, eller bryter av fremgangsmåten i et hvilket som helst trinn, eller danner et utgangsmateriale under reaksjonsbetingelsene, eller anvender nevnte utgangsmateriale i form av et reaktivt derivat eller salt, eller fremstiller en forbindelse som oppnås ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen under de prosessbetingelsene, eller ytterligere behandler nevnte forbindelse in situ. I den foretrukne utførelsesformen starter man fra de utgangsmaterialene som fører til forbindelser beskrevet ovenfor som foretrukne.

35

I den foretrukne utførelsesformen blir en forbindelse med formel I fremstilt i henhold til fremgangsmåtene og fremgangsmåtettrinnet definert i Eksemplene.

Forbindelsene med formel I, som inkluderer deres salter, oppnås også i form av hydrater, eller deres krystaller kan for eksempel inkludere løsemiddelet som anvendes ved krystallisasjon (tilstede som solvater).

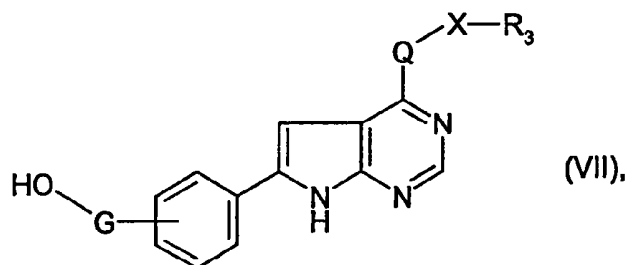
5

I de foretrukne utførelsesformene blir slike utgangsmaterialer anvendt og reaksjonsbetingelsene således utvalgt at de muliggjør at de foretrukne forbindelsene oppnås.

10 Utgangsmaterialene anvendt i de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene a) til b) er kjente og kan fremstilles fra kjente fremgangsmåter (se også EP 682 027, WO 97/02266, WO 97/27199 og WO 98/07726), eller er kommersielt tilgjengelige; spesielt kan de fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i Eksempelene.

15 Ved fremstilling av utgangsmaterialene bør eksisterende funksjonelle grupper som ikke deltar i reaksjonen hvis nødvendig beskyttes. Foretrukne beskyttende grupper, deres introduksjon og deres fjerning er beskrevet ovenfor eller i eksemplene. Istedenfor de respektive utgangsmaterialene og mellomproduktene kan salter derav også anvendes for reaksjon, forutsatt at saltdannende grupper er tilstede og reaksjonen med et salt også er
20 mulig. Hvor begrepet utgangsmaterialet er anvendt tidligere og i det følgende, er salter derav alltid inkludert så lenge der er rimelig og mulig.

En forbindelse med formel II kan fremstilles for eksempel ved å omsette en forbindelse VII

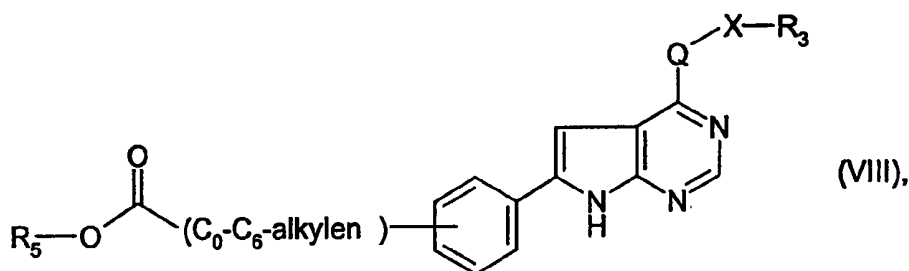


25

hvor

G, R₃, Q og X har betydningen som definert for en forbindelse med formel I, med for eksempel tionylhalogenid, foretrukket tionylklorid, under nærvær eller fravær av pyridin, i et inert løsemiddel, for eksempel toluen eller en 1:1 blanding
30 av acetonitril og dioksan, foretrukket ved -10 til 0°C eller ved romtemperatur.

En forbindelse med formel VII kan fremstilles for eksempel ved å omsette en forbindelse VIII

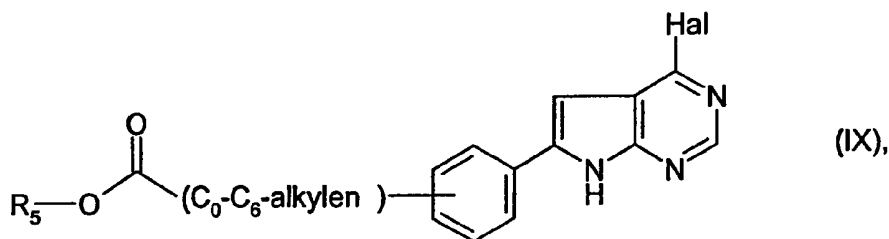


hvor

R_5 er lavere alkyl, særlig metyl eller etyl og

R_3 , Q og X har betydningen som definert for en forbindelse med formel I, med litiumaluminiumhydrid, et inert løsemiddel, særlig etere, for eksempel cykliske etere, slik som tetrahydrofuran, foretrukket til reflukstemperatur for løsemiddelet som anvendes. Alternativt kan en forbindelse med formel VII fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel VIII med diisobutylaluminiumhydrid i et inert løsemiddel, for eksempel i tetrahydrofuran eller i en 1:1 blanding av diklormetan og dioksan, foretrukket ved romtemperatur.

En forbindelse med formel VIII hvor Q er $-NH-$ kan fremstilles for eksempel ved å omsette en forbindelse med formel IX

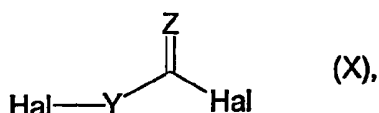


hvor

Hal er halogen, foretrukket klor, og R_5 er som definert ovenfor for en forbindelse med formel VIII, med en forbindelse med forbindelse H_2N-X-R_3 , hvor R_3 og X har betydningen som definert for en forbindelse med formel I,

- (i) i et egnet løsemiddel slik som alkoholer, særlig lavere alkoholer slik som n-butanol, foretrukket ved kokepunkttemperaturen til løsemiddelet som anvendes, eller
- 5 (ii) under katalytiske betingelser, for eksempel i henhold til Buchwald reaksjonsbetingelser slik som de som er beskrevet i Trinn 133.1 i Eksempel 133 nedenfor.

En forbindelse med formel IV kan fremstilles for eksempel ved omsetting av en
10 forbindelse med formel V med en forbindelse med formel X



hvor

Hal er halogen, foretrukket klor,

15

Y har betydningen som definert ovenfor under formel I og

Z er oksygen, under nærvær av trietylamin i et inert løsemiddel slik som for eksempel tetrahydrofuran, foretrukket ved romtemperatur.

20

En forbindelse med formel XI kan fremstilles for eksempel ved å omsette en forbindelse med formel VIII med LiOH, foretrukket i en blanding av dioksan og vann, ved hevede temperaturer, foretrukket under de betingelsene som er beskrevet i Trinn 141.1 i Eksempel 141 nedenfor.

25

Resten av utgangsmaterialene er kjente, mulig å fremstilles i henhold til kjente fremgangsmåter eller kommersielt tilgjengelige; eller spesielt kan de fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i Eksemlene.

30 Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske sammensetninger som innbefatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som aktiv ingrediens som kan anvendes særlig ved behandling av sykdommene nevnt i innledningen. Sammensetningene for enteral administrasjon, slik som nasal, bukal, rektal eller særlig oral administrasjon, og for parenteral administrasjon, slik som

intravenøs, intramuskulær eller subkutan administrasjon til varmblodige pattedyr, særlig mennesker, er spesielt foretrukket. Sammensetningene inneholder den aktive ingrediensen alene, eller foretrukket sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer. Doseringen av den aktive ingrediensen avhenger av sykdommen som behandles og
 5 arten som behandles, alder, vekt og individuell tilstand, de individuelle farmakokinetiske data og administrasjonsmåte.

Det kan også fremstilles prodrug av en forbindelse med formel I som omdannes in vivo til en forbindelse med formel I.

10

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse med formel I som omtalt ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en sykdom.

15 Hvis ønskelig, kan de nevnte farmasøytiske sammensetningene også inneholde ytterligere aktive komponenter, for eksempel cytostatisk midler, og/eller kan anvendes i kombinasjon med kjente terapeutiske prosesser, for eksempel administrasjon av hormoner og bestråling.

20 Foretrukket er en farmasøytisk sammensetning som er egnet for administrasjon til et varmblodig dyr, særlig mennesker eller kommersielt anvendelige pattedyr som lider av en sykdom som responderer på en inhibering av en proteintyrosinkinase, særlig en dualinhibering av EGF- og VEGF-reseptor familiemedlemmer, særlig en neoplastisk sykdom som innbefatter en effektiv mengde av en forbindelse med formel I for
 25 inhibering av en proteintyrosinkinase, særlig for dual inhibering av EGF- og VEGF-reseptor familiemedlemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

En farmasøytisk sammensetning for profylaktisk eller særlig terapeutisk behandling av
 30 en neoplastisk og annen proliferativ sykdom hos et varmblodig dyr, særlig et menneske eller et kommersielt anvendelig pattedyr som krever slik behandling, som særlig lider av en sykdom som innbefatter som aktiv ingrediens i en mengde som er profylaktisk eller særlig terapeutisk aktiv ovenfor nevnte sykdommer, en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er på samme måte foretrukket.

35

De farmasøytiske sammensetningene innbefatter fra ca. 1% til ca. 95% aktiv ingrediens, enkeltdose-administrasjonsformer innbefatter i en foretrukket utførelsesform fra ca.

20% til ca. 90% aktiv ingrediens og former som ikke er av enkeltdosetypen innbefatter i foretrukket utførelsesform fra ca. 5% til ca. 20% aktiv ingrediens. Enhetsdoseformene er for eksempel belagte eller ikke-belagte tabletter, ampuller, medisinglass, stikkpiller eller kapsler. Eksempler er kapsler som inneholder fra 0,05 g til ca. 1,0 g aktiv substans.

5

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen fremstilles på en i og for seg kjent måte, for eksempel ved hjelp av vanlig sammenblanding, granulering, belegging, oppløsning eller lyofiliseringsprosesser.

- 10 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av en eller flere patologiske tilstander nevnt ovenfor, særlig en sykdom som responderer på en inhibering av en proteintyrosinkinase, særlig en dual inhibering av EGF- og VEGF-reseptor familiemedlemmer, særlig en korresponderende neoplastisk sykdom.
- Forbindelsene med formel I, eller farmasøytisk akseptable salt derav kan administreres
- 15 som sådanne eller i form av farmasøytiske sammensetninger, profylaktisk eller terapeutisk, foretrukket i en mengde effektiv ovenfor nevnte sykdommer til et varmblodig dyr, for eksempel et menneske, som har behov for en slik behandling, forbindelsene blir særlig anvendt i form av farmasøytiske sammensetninger. I tilfelle et individ som har en kroppsvekt på ca. 70 kg er den daglige dosen som administreres fra
- 20 ca. 0,1 g til ca. 5 g, foretrukket fra ca. 0,5 g til ca. 2 g, av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- Foreliggende oppfinnelsen angår særlig også anvendelsen av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, særlig en forbindelse med formel I som
- 25 sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for terapeutisk og også profylaktisk behandling av en eller flere av sykdommene nevnt ovenfor, særlig en neoplastisk sykdom, særlig hvis sykdommen responderer på en inhibering av en proteintyrosinkinase, særlig en dual inhibering av EGF- og VEGF- reseptor familiemedlemmer.

30

- En forbindelse med formel I kan også fordelaktig anvendes i kombinasjon med andre antiproliferative midler. Slike antiproliferative midler inkluderer aromataseinhibitorer, antiøstrogener, topoisomerase I inhibitorer, topoisomerase II inhibitorer, mikrotubule aktive midler, alkyleringsmidler, histondeacetylaseinhibitorer, farnesyltransferase
- 35 inhibitorer, COX-2-inhibitorer, MMP-inhibitorer, mTOR-inhibitorer, antineoplastiske antimetabolitter, platinforbindelser, forbindelser som reduserer proteinkinaseaktiviteten

og ytterligere anti-angiogene forbindelser, gonadorelinagonister, anti-androgener, bengamider, bisfosfonater, antiproliferative antistoffer og temozolomid (TEMODAL®).

Begrepet "aromataseinhibitorer" slik det anvendes heri angår forbindelser som

5 inhibierer østrogenproduksjon, dvs. omdannelse av substratene androstendion og esteosteron til østron og estradiol, respektivt. Begrepet inkluderer steroider, særlig eksemestan og formestan og, særlig, ikke-steroider, særlig aminoglutetimid, vorozol, fadrozol, anastrozol og særlig foretrukket letroxol. Eksemestan kan for eksempel

10 administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket AROMASINTM. Formestan kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket LENTARONTM. Fadrozol kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket AFEMATM. Anastrozol kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ARIMIDEXTM. Letroxol kan for eksempel administreres

15 i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket FEMARATM eller FEMARTM. Aminoglutetimid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ORIMETENTM.

En kombinasjon som innbefatter et anti-neoplastisk middel som er en

20 aromataseinhibitor er særlig anvendelig for behandling av hormonreseptorpositive brysttumorer.

Begrepet "antiøstrogener" slik det anvendes heri angår forbindelser som antagoniserer effekten til østrogener ved østrogenreseptornivået. Begrepet inkluderer tamoksifen,

25 fulvestrant, raloksifen og raloksifenhidroklorid. Tamoksifen kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket NOLVADEXTM. Raloksifenhidroklorid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket EVISTATM. Fulvestrant kan formuleres som beskrevet i US 4,659,516 eller det kan for eksempel administreres i

30 formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket FASLODEXTM.

Begrepet "topoisomerase I inhibitorer" slik det anvendes heri inkluderer topotekan, irinotekan, 9-nitrokamptotecin og det makromolekylære kamptotecinkonjugatet PNU-166148 (forbindelse A1 i WO 99/17804). Irinotekan kan for eksempel administreres i

35 formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket CAMPTOSARTM. Topotekan kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket HYCAMTINTM.

Begrepet "topoisomerase II inhibitorer" slik det anvendes heri inkluderer antracyklinene doksorubicin (som inkluderer liposomal formulering, for eksempel CAELYXTM), epirubicin, idarubicin og nemorubicin, antrakinsonene mitoxantron og losoxantron, og podofillotoksinet etoposid og teniposid. Etoposid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ETOPOPHOSTM. Teniposid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket VM 26-BRISTOLTM. Doksorubicin kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ADRIBLASTINTM. Epirubicin kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket FARMORUBICINTM. Idarubicin kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ZAVEDOSTM. Mitoxantron kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket NOVANTRONTM.

Begrepet "mikrotubulaktive midler" angår mikrotubulstabiliserings- og mikrotubuldestabiliseringsmidler som inkluderer taksanene paklitaksel og docetaksel, vinca alkaloidene for eksempel vinblastin, særlig vinblastinsulfat, vinkristin særlig vinkristinsulfat og vinorelbin, diskodermolid og epothiloner, slike som epothilon B og D. Docetaksel kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket TAXOTERETM. Vinblastinsulfat kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket VINBLASTIN R.P.TM. Vinkristinsulfat kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket FARMISTINTM. Diskodermolid kan for eksempel oppnås som beskrevet i US 5,010,099.

Begrepet "alkyleringsmidler" slik det anvendes heri inkluderer cyklofosfamid, ifosfamid og melfalan. Cyklofosfamid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket CYCLOSTINTM. Ifosfamid kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket HOLOXANTM.

Begrepet "histondeacetylase inhibitorer" angår forbindelser som inhiberer histondeacetylase og som viser antiproliferativ aktivitet.

Begrepet "farnesyl transferaseinhibitorer" angår forbindelser som inhiberer farnesyltransferase og som viser antiproliferativ aktivitet.

Begrepet "COX-2-inhibitorer" angår forbindelser som inhiberer cyklooksygenase type 2 enzym (COX-2) og som fremviser antiproliferativ aktivitet slik som celecoxib (Celebrex®), rofekoxib (Vioxx®) og lumirakoxib (COX189).

5

Begrepet "MMP-inhibitorer" angår forbindelser som inhiberer matriks-metalloproteinase (MMP) og som viser antiproliferativ aktivitet.

Begrepet "mTOR-inhibitorer" angår forbindelser som inhiberer pattedyrmålet rapamycin (mTOR) og som fremviser antiproliferativ aktivitet slik som sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 og ABT578.

Begrepet "antineoplastiske antimetabolitter" inkluderer 5-fluoruracil, tegafur, kapecitabin, kladribin, cytarabin, fludarabin, fosfat, fluoruridin, gemcitabin, 6-merkaptopurin, hydroksyurea, metotreksat, edatreksat og salter av slike forbindelser og videre ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) og OGT719.

Begrepet "platinforbindelser" slik det anvendes heri inkluderer karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. Karboplatin kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket CARBOPLAT™. Oksaliplatin kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ELOXATIN™.

Begrepet "forbindelser som reduserer proteinkinaseaktivitet og ytterligere anti-angiogene forbindelser" slik det anvendes heri inkluderer forbindelser som reduserer aktiviteten til for eksempel den vaskulære endoteliale vekstfaktoren (VEGF), den epidermale vekstfaktoren (EGF), c-Src, proteinkinase C, blodplateavledet vekstfaktor (PDGF), Bcr-Abl tyrosinkinase, c-kit, Flt-2 og insulinlignende vekstfaktor I reseptor (IGF-IR) og cyklinavhengige kinaser (CDKer) og anti-angiogene forbindelser som har en annen virkningsmekanisme enn å redusere proteinkinaseaktiviteten.

Forbindelser som reduserer aktiviteten til VEGF er særlig forbindelser som inhiberer VEGF-reseptor, særlig tyrosinkinaseaktiviteten til VEGF-reseptoren, og forbindelser som binder til VEGF, og særlig de forbindelsene, proteiner og monoklonale antistoffer generelt og spesifikt beskrevet i WO 98/35958 (som beskriver forbindelser med formel I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/590509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO

35

01/55114, WO 01/58899 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, s. 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, s. 14-21, 1999; i
 5 WO 00/37502 og WO 94/10202; AngiostatinTM beskrevet av M.S. O'Reilly et al., Cell 79, 1994, 315-328; og EndostatinTM, beskrevet av M.S. O'Reilly et al., Cell 88, 1997, 277-285;

forbindelser som reduserer aktiviteten til EGF er særlig forbindelser som inhiberer
 10 EGF-reseptoren, særlig tyrosinkinaseaktiviteten til EGF-reseptoren, og forbindelser som binder til EGF, og er særlig de forbindelsene som er generisk og spesifikt beskrevet i WO 97/02266 (som beskriver forbindelser med formel IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 og særlig WO 96/33980;

15 forbindelser som reduserer aktiviteten til c-Src inkluderer forbindelser som inhiberer c-Src protein tyrosinkinaseaktiviteten som definert nedenfor og SH2-interaksjonsinhibitorer slik som de som er beskrevet i WO 97/07131 og WO 97/08193;

20 forbindelser som inhiberer c-Src proteintyrosinkinaseaktiviteten inkluderer forbindelser som tilhører strukturklassene pyrrolopyrimidiner, særlig pyrrolo[2,3-d]pyrimidiner, puriner, pyrazopyrimidiner, særlig pyrazo[3,4-d]pyrimidiner, pyrazopyrimidiner, særlig pyrazo[3,4-d]pyrimidiner og pyridopyrimidiner, særlig pyrido[2,3-d]pyrimidiner. Foretrukket angår begrepene de forbindelsene som er beskrevet i WO 96/10028, WO
 25 97/28161, WO 97/32879 og WO 97/49706;

forbindelser som reduserer aktiviteten til proteinkinase C er særlig de staurosporinderivatene som er beskrevet i EP 0 296 110 (farmasøytisk fremstilling beskrevet i WO 00/48571) hvilke forbindelser er proteinkinase C inhibitorer;

30 ytterligere spesifikke forbindelser som reduserer proteinkinaseaktiviteten og som også kan anvendes i kombinasjon av forbindelser ifølge oppfinnelsen er Imantinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, IressaTM (ZC1839), PKI166, PTK787, ZC6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 og KRN-633;

anti-angiogene forbindelser som har en annen virkningsmekanisme enn å redusere proteinkinaseaktiviteten inkluderer for eksempel thalidomid (THALOMID), celecoxib (CelereX), SU5416 og ZC6126.

- 5 Begrepet "gonadorelinagonist" slik det anvendes heri inkluderer abareliks, goserelin og goserelinacetat. Goserelin er beskrevet i US 4,100,274 og kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ZOLADEXTM. Abareliks kan for eksempel formuleres som beskrevet i US 5,843,901.
- 10 Begrepet "anti-androgener" slik det anvendes heri inkluderer biklutamid (CASODEXTM) som for eksempel kan formuleres som beskrevet i US 4,636,505.

Begrepet "bengamider" angår bengamider og derivater derav som har antiproliferative egenskaper.

- 15 Begrepet "bisfosfonater" slik som det anvendes heri inkluderer etridionsyre, klodronsyre, tiludronsyre, pamidronsyre, alendronsyre, ibandronsyre, risedronsyre og zoledronsyre. "Etridionsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket DIDRONELTM. "Klondronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket BONEFOSTM. "Tiludronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket SKELIDTM. "Pamidronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket AREDIATM. "Alendronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket FOSAMAXTM. "Ibandronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket BONDRANATTM. "Risedronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ACTONELTM. "Zoledronsyre" kan for eksempel administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerket ZOMETATM.
- 30

Begrepet "antiproliferative antistoffer" slik det anvendes heri inkluderer trastuzumab (HerceptinTM), Trastuzumab-DM1, erlotinib (TarcevaTM), bevacizumab (AvastinTM), rituksimab (RituxanTM), PRO64553 (anti-CD40) og 2C4 antistoff.

- 35 For behandling av AML kan forbindelser med formel I anvendes i kombinasjon med standard leukemibehandlinger, særlig i kombinasjon med behandlinger anvendt for behandling av AML. Spesielt kan forbindelsen med formel I administreres i

kombinasjon for eksempel med farnesyltransferase inhibitorer og/eller legemidler anvendt for behandling av AML, slike som daunorubicin, adriamycin, Ara-C, VP-16, teniposid, mitoxantron, idarubicin, karboplatinum og PKC412.

- 5 Strukturen til de aktive midlene identifisert ved kodenr., generisk navn og varenavn kan tas fra oppdatert utgave av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, for eksempel Patents International (for eksempel IMS World Publications).

- 10 Forbindelsene nevnt ovenfor, som kan anvendes i kombinasjon med en forbindelse med formel I kan fremstilles og administreres som beskrevet i litteraturen slik som dokumentene sitert ovenfor.

Følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen.

- 15 Temperaturer måles i °C. Med mindre annet er angitt finner reaksjonene sted ved romtemperatur.

- 20 R_f -verdiene som indikerer forholdet mellom distansen som et substrat beveger seg og distansen som eluentfronten beveger seg kan bestemmes på silikagel tynnsjiktspalter (Merck, Darmstadt, Tyskland), ved tynnsjiktskromatografi ved anvendelse av de respektive navngitte løsemiddelsystemene.

Med mindre annet er angitt er de analytiske HPLC-betingelsene som følger:

- 25 Kolonne: (250 x 4,6 mm) pakket med omvendt fasemateriale C18-Nukleosil (5 µm midlere partikkelstørrelse, med silikagel kovalent derivatisert med oktadecylsilaner, Macherey & Nagel, Düren, Tyskland). Deteksjon ved UV-absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstider (t_R) gis i minutter. Strømningshastighet: 1 ml/min.
- 30 Gradient: 20% → 100% a) i b) i 14 min + 5 min 100% a). a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA.

Kortformer og forkortelser som anvendes har følgende definisjoner:

- 35 Kons. Konsentrert
 DMF N,N-dimetylformamid

	Elem.anal.	elementanalyse
	Et	etyl
	EtOAc	etylacetat
	MS-ES	massespektroskopi (elektronspray)
5	t	time(r)
	Me	metyl
	MeOH	metanol
	min	minutt
	s.p.	smeltepunkt
10	RT	romtemperatur
	TFA	trifluoreddiksyre
	THF	tetrahydrofuran (destillert over Na/benzofenon)
	TLC	tynnsjiktskromatografi
	t _R	retensjonstider

15

Eksempel 1: (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

En blanding av 200 mg (0,5 mmol) uren (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin i 15 ml absolutt etanol ble behandlet med 0,8 ml
 20 (5 mmol) av en 33% løsning av dimetylammin i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) og blandingen ble deretter varmet under reflux i 1 time. Den tilnærmet klare løsningen ble avkjølt og løsemiddelet fordampet. Residuet ble løst i en blanding av diklormetan og etanol (95:5), vasket med vann, tørket over natriumsulfat og løsemiddelet fordampet. Rensing av det urene materialet ved flashkromatografi ved anvendelse først av
 25 diklormetan/etanol 95:5 pluss 1% kons. ammoniakk og deretter diklormetan/etanol 9:1 pluss 1% kons. ammoniakk ga tittelforbindelse, smp. 574-276°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

30 **Trinn 1.1: 4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreetyler**

3,6 g (12 mmol) 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzoesyreetyler (WO 97/02266) suspenderes i 80 ml n-butanol og behandles med 3,5 g (24 mmol) 3-klor-4-fluoranilin. Blandingens varmes til 145°C under røring. Etter 30 min blir en klar brun
 35 oppløsning oppnådd som omdannes til en tykk suspensjon etter 2 timer. Etter totalt 3 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt på isbad og produktet samlet opp ved filtrering;

smp. > 300°C; R_f (diklormetan/etanol 95:5 pluss 1% kons. ammoniakk) = 0,29; HPLC t_R = 11,66 min.

Trinn 1.2: {4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

- 5 570 mg (15 mmol) litiumaluminiumhydrid suspenderes i 1050 ml tørr THF ved RT. 4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyreetyler (1,23 g, 3 mmol) tilsettes og den resulterende blandingen varmes til reflux i 1 t. Blandingen avkjøles på isbad og behandles sekvensielt med vann (0,57 ml), 15% natriumhydroksidløsning (0,57 ml) og vann (1,71 ml). Det faste aluminiumkomplekset fjernes ved filtrering (Hyflu Super Cel®; Fluka, Buchs, Sveits), filtratet tørkes over natriumsulfat og løsemiddelet fordampes. Residuet suspenderes i vann, filtreres og tørkes hvilket gir tittelforbindelsen; smp. > 300°C; HPLC t_R = 9,14 min.

15 Trinn 1.3: (3-Klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

- 184 mg (0,5 mmol) {4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]fenyl}-metanol suspenderes i 15 ml toluen. Pyridin (44 µl, 0,55 mmol) og tionylklorid (40 µl, 0,55 mmol) tilsettes og blandingen røres ved romtemperatur i 16 timer. En andre porsjon av samme mengder pyridin og tionylklorid blir deretter tilsatt og blandingen røres i ytterligere 1 time. Løsemiddelet fordampes og residuet suspenderes i vann som inneholder en liten mengde natriumbikarbonat (pH ~8). Etter filtrering blir produktet vasket godt med vann og eter og tørket for å gi den urene tittelforbindelsen; smp. > 300°C; R_f (diklormetan/etanol 95:5 pluss 1% kons. ammoniakk) = 0,42; HPLC t_R = 11,33 min.

Eksempel 2 – 8d

- Følgende eksempler ble syntetisert fra (3-klor-3-fluorfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 1:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
2	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-diethylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	285-287	424	0,32 ^a	8,54
3	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(4-ethylpiperain-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	266,268	465	0,42 ^b	7,7
4	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	268-270	422	0,45 ^b	8,4
5	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-2-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	264-266	451	0,33 ^b	7,5
6	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-piperidin-2-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	267-269	436	0,40 ^b	8,66
7	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-morfolin-4-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	298-300	438	0,21 ^a	8,07
8	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	261-263	465	0,35 ^b	7,53
8a	(3-klor-4-fluorfenyl)-(6-{4-[(tetrahydropyran-4-ylamino)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin	288-290	452	0,43 ^c	7,68
8b	(3-klor-4-fluorfenyl)-(6-{4-[(2-morfolin-4-yl-etylamino)metyl]-	224-226	481	0,3 ^d	7,22

	fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin				
8c	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-N,N'-dietyletan-1,2-diamin	229-231	467	0,18 ^d	7,41
8d	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(isopropylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	282-284	410	0,72 ^d	8,14

^a Diklormetan/etanol 95:5 + 1% kons. ammoniakk

^b Diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk

^c Diklormetan/etanol 9:1 + 2% kons. ammoniakk

^d Diklormetan/etanol 7:3 + 1% kons. ammoniakk

5

Eksempel 9: {6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-(R)-1-fenyletyl)-amin

- En blanding av 10,8 g (30 mmol) [6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-(R)-1-fenyletyl)-amin i 450 ml DMF ble behandlet med 6,8 ml (63 mmol) N-metylpiperazin og 20,7 g (150 mmol) vannfri kaliumkarbonat og blandingen ble varmet til 65°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og de uorganiske saltene fjernet ved filtrering (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Sveits). DMF ble fordampet under redusert trykk og residuet renses ved flashkromatografi ved anvendelse først av diklormetan/etanol 9:1 og deretter diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk.
- 15 Krystallisering av de rene fraksjonene fra THF (20 ml) og heksan (80 ml) ga tittelforbindelsen; smp. 248-250°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 427.

Trinn 9.1: 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]}-benzosyreetyler

- 20 1,8 g (6 mmol) 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzosyreetyler (WO 97/02266) suspenderes i 40 ml n-butanol og behandles med 1,5 ml (12 mmol) (R)-fenetylamin. Blandingen varmes til 145°C under røring. Etter 3 timer ble en klar brun løsning oppnådd som ble behandlet med en andre porsjon av (R)-fenetylamin (0,75 ml, 6 mmol). Etter røring i ytterligere 2 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt på isbad og
- 25 tittelforbindelsen filtrert og vasket med kald n-butanol og eter; smp. 288-290°C; MS-ES⁺ (M+H)⁺ = 387.

Trinn 9.2: {4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

- 570 mg (15 mmol) litiumaluminiumhydrid ble suspendert i 150 ml tørr THF ved RT. 1,23 g (3 mmol) 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreester ble tilsatt og blandingen ble varmet til reflux i 1 time. Blandingen ble avkjølt på isbad og behandlet sekvensielt med vann (0,57 ml), 15% natriumhydroksidløsning (0,57 ml) og vann (1,71 ml). Det faste aluminiumkomplekset fjernes ved filtrering (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Sveits), og filtratet ble tørket over natriumsulfat og fordampet. Residuet ble suspendert i vann, filtrert og tørket
- 10 hvilket ga tittelforbindelsen; smp. > 300°C; R_f (diklormetan/etanol 9:1 pluss 1% kons. ammoniak) = 0,43; HPLC t_R = 8,71 min.

Trinn 9.3: [6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin

- 15 En løsning av tionylklorid (25,7 ml, 0,328 mol) i 180 ml toluen avkjøles til -10°C. Fast {4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol (11,3 g, 0,0328 mol) tilsettes i 8 porsjoner i løpet av 1 time. Temperaturen blir deretter forsiktig økt til 0°C og blandingen rørt i 2 timer. Den kalde reaksjonsblanding filtreres og det faste stoffet vaskes med toluen og eter. Det urene produktet suspenderes i vann og
- 20 behandles med mettet natriumbikarbonatløsning til blandingen blir basisk. Blanding blir deretter rørt godt i ca. 10 min og filtrert. Det faste stoffet blir vasket godt med vann og tørket under redusert trykk hvilket ga tittelforbindelsen; smp. > 320°C, R_f (diklormetan/etanol 9:1) = 0,46; HPLC t_R = 10,63 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 363.

25 **Eksempler 10-16g**

Følgende eksempler blir syntetisert fra [6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 9:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
10	[6-(4-Diethylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	246-248	400	0,5 ^a	7,96
11	[6-[4-(4-etyl piperazin-2-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	245-247	441	0,38 ^a	7,14
12	((R)-1-fenyletyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	254-256	398	0,5 ^a	7,91
13	[6-(4-Diethylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	241-243	427	0,39 ^a	6,32
14	((R)-1-fenyletyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	246-248	412	0,53 ^a	8,1
15	[6-(4-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	263-265	414	0,6 ^a	7,5
16	{6-[4-(3,5-dimetyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	208-210	441	0,3 ^a	7,16
16a	(6-{4-[(2-morfolin-4-yl-etyl amino)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	222-224	457	0,46 ^b	6,66

16b	((R)-1-fenyletyl)-(6-{4-[(tetrahydropyran-4-ylamino)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin	253-255	428	0,42 ^c	7,18
16c	N,N-dietyl-N'-{4-[4-((R)-yletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-etan-1,2-diamin	145-150	443	0,55 ^b	6,73
16d	{6-(4-(tert-butylaminometyl)-fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin	>300	400	0,53 ^c	7,68
16e	{6-[4-(isopropylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin	266-268	386	0,5 ^c	7,66
16f	[6-(4-etylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	236-238	372	0,33 ^c	7,41
16g	[6-(4-metylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	234-236	358	0,1 ^c	7,27

^a Diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk

^b Diklormetan/etanol 7:3 + 2% kons. ammoniakk

^c Diklormetan/etanol 9:1 + 2% kons. ammoniakk

5

Eksempel 17: (4-benzyloksyfenyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

En blanding av 220 mg (0,5 mmol) uren (4-benzyloksyfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin i 15 ml absolutt etanol behandles med 0,8 ml (5 mmol) av en 33% løsning av dimetylamin i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) og varmes deretter under reflux i 1 time. Den resulterende løsningen avkjøles og løsemiddelet fordampes. Residuet løses i en blanding av diklormetan og etanol (95:5), vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og løsemiddelet fordampes. Det faste materialet ble deretter suspendert i eter, rørt i 5 min og filtrert. Rensing av det urene materialet med

10

flashkromatografi ved anvendelse av diklormetan/etanol 9:1 pluss 1% kons. ammoniakk gir tittelforbindelsen; smp. 272-274°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 450.

5

Trinn 17.1 (4-benzylloksyfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

Dette materialet fremstilles ved en analog fremgangsmåte som beskrevet i trinnet 1.1 til 1.3; smp. > 300°C; HPLC t_R = 12,19 min;

10

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 441.

Eksempler 18-24

Følgende eksempler blir syntetisert fra (4-benzylloksyfenyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 17.

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
18	(4-benzylloksyfenyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	256-258	505	0,28 ^a	8,37
19	(4-benzylloksyfenyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	256-258	490	0,5 ^b	9,4
20	(4-benzylloksyfenyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	272-274	492	0,25 ^b	9,03
21	(4-benzylloksyfenyl)-[6-(4-dietylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	271-273	478	0,15 ^a	9,30
22	(4-benzylloksyfenyl)-{6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-	256-258	519	0,6 ^b	8,37

	7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amid				
23	(4-benzyloksyfenyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	265-267	476	0,44 ^b	9,23
24	(4-benzyloksyfenyl)-{6-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amid	269-271	519	0,3 ^b	8,32

^a Diklormetan/etanol 95:5 + 1% kons. ammoniakk

^b Diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk

Eksempel 25: [6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin

En blanding av 240 mg (0,5 mmol) urent [6-(3-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin i 15 ml etanol behandles med 0,8 ml (5 mmol) av en 33% løsning av dimetylamino i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) og blandingen varmes til reflux i 1 time. Den klare løsningen avkjøles og løsemiddelet fordampes. Residuet renses ved flashkromatografi ved anvendelse av diklormetan/etanol 95:5 og deretter diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk hvilket ga tittelforbindelsen; smp. 108-110°C:

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 372.

Trinn 25.1: {3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

Dette materialet fremstilles ved en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i trinn 9.1 til 9.2; smp. 217-219°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 345.

Trinn 25.2: [6-(3-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin

En blanding av 688 mg (2 mmol) {3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol og 578 mg (2,2 mmol) trifenyfosfin i 60 ml diklormetan behandles ved 0°C i 293 mg (2,2 mmol) N-klorosuksinimid. Etter røring i 1

time ved 0°C har alt materialet gått i løsning. Løsemiddelet fordampes og forbindelsen renses med flashkromatografi ved anvendelse av diklormetan/etanol 95:5 (tittelforbindelsen er kontaminert med en liten mengde trifenyfosfinoksid); R_f (diklormetan/etanol 95:5) – 0,35;

5

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 363.

Eksempler 26-32

Følgende eksempler syntetiseres fra [6-(3-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 25:

10

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
26	[6-(3-dietylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	110-113	400	0,6 ^a	8,15
27	[6-[3-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	128-130	441	0,34 ^b	7,3
28	((R)-1-fenyletyl)-[6-(3-pyrrolidin-1-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	90-92	398	0,50 ^b	7,97
29	{6-[3-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin	112-115	427	0,27 ^b	7,25
30	((R)-1-fenyletyl)-[6-(3-piperidin-1-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	108-110	412	0,6 ^b	8,19

31	[6-(3-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin	242-243	414	0,28 ^a	7,8
32	{6-[3-(3,5-dimetylpipezazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin	128-130	441	0,3 ^b	7,18

^a Diklormetan/etanol 95:5 + 1% kons. ammoniakk

^b Diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk

5 **Eksempel 33: (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-dimetylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin**

Tittelforbindelsen ble syntetisert analogt med Eksempel 1 med utgangspunkt i (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin; smp. 218-220°C;

10

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

Trinn 33.1: (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

15 Tittelforbindelsen fremstilles ved en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i trinn 1.1 til 1.3; R_f (diklormetan/etanol 95:5) pluss 1% kons. ammoniakk) = 0,45;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

20 **Eksempel 34 – 39**

Følgende eksempler syntetiseres fra (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 33:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
34	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-dietylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	210-212	424	0,32 ^a	8,76

35	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[3-(4-ethylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	238-240	465	0,4 ^b	7,7
36	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-pyrrolidin-1-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	238-240	422	0,45 ^b	8,44
37	(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	221-223	451	0,33 ^b	7,6
38	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-piperidin-1-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	233-235	436	0,45 ^b	8,75
39	(3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	290-292	438	0,21 ^a	8,15

^a Diklormetan/etanol 95:5 + 1% kons. ammoniakk

^b Diklormetan/etanol 9:1 + 1% kons. ammoniakk

Eksempel 40: N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid

En blanding av 80 mg (0,19 mmol) 2-klor-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid i 1,5 ml n-butanol behandles med 47 µl (0,48 mmol) piperidin og varmes deretter til 100°C i 2 timer. Den klare løsningen avkjøles og løsemiddelet fordampes. Residuet renses ved flashkromatografi ved anvendelse av en blanding av etylacetat/metanol med økende konsentrasjoner av metanol startende med 100:25 og 10:1 til slutt. Tittelforbindelsen oppnås som et fargeløst pulver; smp. 194-196°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 469.

15

Trinn 40.1: 2-amino-5-(4-cyanofenyl)-1H-pyrrol-3-karboksylsyreetyleter

En blanding av 42,53 g (0,255 mol) karbamimidoyl-eddiksyreretyleterhydroklorid i 70

ml absolutt etanol behandles med 0 til 5°C med 95,3 ml av en 21% natriumetoksidløsning i etanol (0,255 mol) og røres i 5 min ved 0 til 5°C. 4-bromacetylbenzonitril (28,6 g, 0,128 mol) blir deretter tilsatt i porsjoner i løpet av 20 min ved 0 til 5°C. Røring fortsettes ved denne temperatur i 5 min og deretter blir isbadet fjernet og den gule suspensjonen røres over natten ved romtemperatur. Det faste stoffet filtreres fra, vaskes med etanol og eter og resuspenderes i 450 ml acetonitril. Blandingen varmes i 5 min under reflux, filtreres varmt og avkjøles på isbad. Tittelforbindelsen samles opp ved sug og tørkes. Flashkromatografi (diklormetan/etylacetatblanding) av morluten gir en ytterligere mengde av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff; smp. 228-228°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

Trinn 40.2: 4-(4-hydroksy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitril

En blanding av 36,6 g (0,143 mol) 2-amino-5-(4-cyanofenyl)-1H-pyrrol-3-karboksylysreetyler, 140 ml DFM, 305 ml formamid og 14,6 ml 85% maursyre varmes i 16 timer ved 150°C. Den resulterende gule suspensjonen avkjøles til 0°C og filtreres. Det faste stoffet vaskes med metanol (120 ml) og eter (150 ml) og tørkes. Tittelforbindelsen oppnås som gulaktige krystaller; smp. > 410°C;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

Trinn 490.3: 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitril

4-(4-hydroksy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitril (2,36 g, 0,01 mol) suspenderes i 40 ml acetonitril og 4,99 ml (0,02 mol) 4N saltsyreløsning i dioksan. Etter tilsetning av 3,66 ml (0,04 mol) fosforoksyklorid blir blandingen varmet til reflux i 3 dager. Det faste stoffet filtreres fra og moderluten fordampes. Residuet og det faste stoffet løses i 30 ml DMF ved 60°C og 25 ml kons. natriumbikarbonatløsning og 25 ml vann tilsettes og den resulterende suspensjonen avkjøles, filtreres og det faste stoffet vaskes med vann. Tittelforbindelsen tørkes ved 100°C i 6 t under redusert trykk; smp. 296-2978°C; HPLC t_R = 11,59 min.

Trinn 40.4: 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril

En blanding av 1,27 g (5 mmol) 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitril, 1,4 ml (10 mmol) trietylamin og 0,955 ml (7,5 mmol) R(+)-1-fenyletylamin i 25 ml dioksan ble varmet under reflux i 24 timer. En andre porsjon R(+)-1-fenyletylamin (0,32 ml, 2,5 mmol) tilsettes og oppvarming fortsetter i 24 timer. Etter tilsetning av en

tredje porsjon R(+)-1-fenyletylamin (0,32 ml, 2,5 mmol) og ytterligere 24 timers oppvarming ble reaksjonsblandingen avkjølt til 10°C og tittelforbindelsen filtrert fra og vasket med dioksan. Fra morluten blir en andre mengde oppnådd etter konsentrering av løsningen; smp. 336-336°C;

5

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 340.

Trinn 40.5: [6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin

- 10 Raney-Nikkel (0,1 g) katalysert hydrogenering (0,206 g (0,6 mmol) 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril i en blanding 5% amoniakkmetanol (20 ml) og THF (4 ml) i 6 t ved atmosfæretrykk fulgt av filtrering og fordampning av løsemiddelet gir tittelforbindelsen: smp 253-256°C;

- 15 MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 344.

Trinn 40.6: 2-klor-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

- En blanding av 0,21 g (0,6 mmol) [6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin og 94 µl (0,67 mmol) trietylamin i 5 ml THF behandles
20 dråpevis med en løsning av kloracetylklorid (51 µl, 0,64 mmol) i 0,5 ml tørr THF ved romtemperatur. Etter røring i 30 min blir små mengder uløselig materiale fjernet ved filtrering og filtratet fordampet. Residuet renses ved flashkromatografi ved anvendelse av etylacetat/metanol 100:2 til 100:4 som eluent. Tittelforbindelsen oppnås som et lys
25 brunt faststoff: HPLC t_R = 9,36 min;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

Eksempel 41- 45

- 30 Følgende eksempler syntetiseres fra 2-klor-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 40:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
41	N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid	196-198	455	0,25 ^a	7,92
42	2-morfolin-4-yl-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid	199-202	471	0,28 ^a	7,78
43	4-(4-metylpiiperazin-1-yl)-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid	150-152	484	0,29 ^b	7,45
44	2-dimetylamin-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid	263-266	429	0,21 ^a	7,64
45	2-(4-etylpiiperazin-1-yl)-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid	121-124	498	0,26 ^b	7,66

^a Diklormetan/metanol 9:1

^b Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

Eksempel 46: N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylaminacetamid

2-klor-N-{4-[4-(3-klor-3-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid (100 mg, 0,225 mmol) i 2 ml n-butanol og 0,12 ml (0,67 mmol) 5,6 N dimetylamin i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) røres og varmes til 100°C i 6 timer. Blandingen avkjøles, filtreres og det faste stoffet resuspenderes i 3 ml varm etanol. Etter avkjøling blir tittelforbindelsen samlet opp ved filtrering, vasket med etanol og tørket; smp. 278-282; R_f (etylacetat/metanol 8:2) = 0,14; HPLC t_R = 8,0 min;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 453.

Trinn 46.1: 2-klor-N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

- Denne forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av en analog sekvens med den som er beskrevet for 2-klor-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid (trinn 40.4 til 40.6); smp. 320-325°C; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90;10;1 = 0,39;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

10 **Eksempel 47 – 50**

Følgende eksempler syntetiseres fra 2-klor-N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
47	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-etyl)piperazin-1-yl)-acetamid	245-247	522	0,53 ^a	8,04
48	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-morfolin-4-yl)-acetamid	272-275	495	0,48 ^b	8,19
49	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl)-acetamid	229-232	495	0,48 ^a	8,52
50	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metyl)piperazin-1-yl)-acetamid	246-249	508	0,61 ^a	7,93

^a Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 40:10:1

- 15 ^b etylacetat/metanol 8:2

Eksempel 51: N-{4-[4-(4-benzyloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylaminoacetamid

- N-{4-[4-(4-benzyloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-kloracetamid (0,2 g, 0,4 mmol) i 3 ml n-butanol og 0,215 ml (1,2 mmol) 5,6 N dimetylammin i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) røres og varmes til 100°C i 6 timer. Etter tilsetning av en andre porsjon dimetylaminløsning (0,3 ml, 1,68 mmol) blir blandingen varmet i ytterligere 6 timer. Blandingens blir deretter avkjølt, filtrert og det faste stoffet resuspendert i 3 ml varm diklormetan/metanol 2:1. Etter avkjøling blir tittelforbindelsen samlet opp ved filtrering og renses ytterligere med flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan/metanol 100:2,5 til 10:1; smp. 233-235;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 507.

- Trinn 51.1: N-{4-[4-(4-benzyloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-kloracetamid

- Denne forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av en analog sekvens med den som er beskrevet for 2-klor-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid (trinn 40.4 til 40.6); R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniak) 90:10:1 = 0,40;

MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 498.

Eksempel 52 – 53

- Følgende eksempler blir syntetisert fra N-{4-[4-(4-benzyloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-kloracetamid ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 51.

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
52	N-{4-[4-(4-benzylloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-acetamid	232-234	562	0,18 ^a	8,69
53	N-{4-[4-(4-benzylloksyfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-2-yl-acetamid	246-248	547	0,42 ^b	9,31

^a Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

^b diklormetan/metanol 85:15

5 **Eksempel 54: N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-piperidin-1-yl-propionamid**

Under nitrogenatmosfære ble en blanding av 0,0865 g (0,55 mmol) 3-piperidin-1-yl-propionsyre og 0,117 ml (0,68 mmol) N,N-diisopropyletylamin DMF (5 ml) behandlet ved RT og i løpet av 5 min med en løsning av 0,163 g (0,55 mmol) O-(1,2-dihydro-2-okso-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumpyridyltetrafluorborat (TPTU Fluka, Buchs, Sveits) i 2 ml DMF. Etter røring i 5 min ble den resulterende løsningen sakte tilsatt (1,5 t) ved romtemperatur til 0,172 g (0,5 mmol) [6-(4-aminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin (trinn 40.5) i 3 ml DMF. Reaksjonsblandingen ble stående over natten hvoretter DMF ble fordampet under redusert trykk. Residuet ble
15 rensset med flashkromatografi ved anvendelse av gradienter av først diklormetan/metanol 100:2,5 til 10:1 og deretter blandinger av diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:0,5 til 40:10:1. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gulaktig faststoff; smp. 140°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 483.

20 Som et andre produkt i denne reaksjonen ble N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-akrylamid oppnådd; smp. 249-250°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 398.

Eksempel 55 – 57

Følgende eksempler ble syntetisert fra [6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin (trinn 40.5) ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 54:

5

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
55	3-dietyl-amino-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-propionamid	175-177	471	0,19 ^a	8,11
56	4-dimetyl-amino-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-butyramid	195-203	457	0,04 ^a	7,76
57	Pyridin-2-karboksytsyre 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzylamid	221-223	449	0,51 ^a	10,16

^a diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

Eksempel 58: N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-dietylaminopropionamid

- 10 Tittelforbindelsen ble syntetisert fra [5-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-klor-4-fluorfenyl)-amin ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 54. I dette tilfellet ble aktivisering av karboksylsyren gjort med (benzotriazol-1-yloksy)-tris-(dimetyl-amino)-fosfoniumheksafluorborat (BOP, Fluka, Buchs, Sveits) og N-metylmorfolin; smp. 229-15 232; HPLC t_R = 8,52 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 495.

Trinn 58.1: [6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-klor-4-fluorfenyl)-amin

- 20 Tittelforbindelsen ble syntetisert ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i trinn 40.4 til 40.5; smp. 350-351; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 368.

Eksempel 59 – 61

Følgende eksempler ble syntetisert fra [6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-klor-4-fluorfenyl)-amin (trinn 58.1) ved anvendelse av en analog fremgangsmåte som den som er beskrevet i Eksempel 58.

5

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
59	Pyridin-2-karboksylsyre 4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzylamid	340-342	473	-	10,62
60	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-4-dimetylamino-butynamid	272-273	481	0,31 ^a	8,15
61	N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-piperidin-1-yl-propionamid	230-235	507	0,76 ^a	8,66

^a diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 40:10:1

Eksempel 62: 2-dimetylamino-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

- 10 En blanding av 210 mg (0,5 mmol) 2-klor-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid i 3 ml tørr dioksan behandles med 268 µl (1,5 mmol) av en 5,6N dimetylaminoløsning i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) og varmes deretter til 100°C i 6 timer. Den klare gule løsningen avkjøles og løsemiddelet fordampes. Residuet renses med flashkromatografi ved anvendelse av en blanding av
- 15 diklormetan/metanol med gradvis økende konsentrasjoner av metanol startende fra 100:2,5 og 100:5 til slutt, og deretter switching til diklormetan/metanol/kons. ammoniakk startende fra 100:5:0,25 og 100:10:0,5 til slutt. Tittelforbindelsen oppnås som et fargeløst skum; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,41; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 429.

20

Trinn 62.1: 2-klor-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

Tittelforbindelsen syntetiseres ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den

som er beskrevet i trinn 40.1 til 40.6; smp. 300-310 (nedbryting); R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,54; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

Eksempel 63: 2-(4-Metylpiperazin-1-yl)-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

Tittelforbindelsen oppnås som en gyllen brun harpiks ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 62; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,20; HPLC t_R = 7,77 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 484.

Eksempel 64: N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylaminoacetamid

2-klor-N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid (120 mg, 0,222 mmol) i 2 ml dioksan og 0,145 ml (0,81 mmol) 5,6 N

dimetylamin i etanol (Fluka, Buchs, Sveits) røres og varmes til 100°C i 4,5 timer.

Blandingen avkjøles og løsemiddelet fordampes. Residuet ristes med THF (5 ml), diklormetan (3 ml) og metanol (2 ml) og mettet natriumbikarbonat (2 ml). De to klare sjiktene separeres og den organiske fasen behandles med 1 g silikagel. Løsningen som inneholder silikagel fordampes og det faste stoffet tilføres toppen av en

flashkromatografikolonne som inneholder 33 g silikagel. Kolonnen elueres ved anvendelse av en blanding av diklormetan/metanol med gradvis økende konsentrasjoner av metanol startende med 100:2,5 og 100:5 til slutt, deretter switching til diklormetan/metanol/kons. ammoniakk startende fra 100:5:0,25 og 100:10:0,5 til slutt. Tittelforbindelsen oppnås som fargeløse krystaller; smp. 272-273°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺

= 453.

Trinn 64.1: 2-klor-N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid

Tittelforbindelsen syntetiseres ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den

som er beskrevet i trinn 40.1 til 40.6; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,47; HPLC t_R = 9,98 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

Eksempel 65 – 66

Følgende eksempler syntetiseres fra 2-klor-N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid (trinn 64.1) ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 64:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
65	N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-acetamid	214-214	508	0,21	8,08
66	N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid	252-254	493	0,53	8,65

^a Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

Eksempel 67 – 78

- 5 Følgende eksempler syntetiseres ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 1. Imidlertid blir en modifisert protokoll anvendt for fremstilling av intermediatene: istedenfor å redusere etylesteren med litiumaluminiumhydrid i THF (som beskrevet i Trinn 1.2) blir 4-hydroksymetylderivatene fremstilt ved reduksjon med diisobutylaluminiumhydrid i 1:1
- 10 blanding av diklormetan og dioksan ved omgivelsestemperatur (Eksempel 67 – 72 og 76 – 78). For fremstilling av intermediatene i Eksempel 73 – 75 gir reduksjon av 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzosyreetyler med diisobutylaluminiumhydrid i THF ved omgivelsestemperatur [4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-fenyl]-metanol (se trinn 108.3). Ved anvendelse av klor istedenfor 2-
- 15 metoksy-5-aminofenyl som beskrevet i trinn 1.1 gir dette deretter 5-[6-(4-hydroksymetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksyfenol.

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
67	2-Metyl-5-{6-[3-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol	256-258	429	0,14 ^b	6,8
68	5-[6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metylfenol	258-260	374	0,21 ^b	7,2
69	2-Metoksy-5-{6-[3-(4-	258-260	374	0,21 ^b	7,2

	metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol				
69	2-metoksy-5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol	251-252	445	0,16 ^b	6,1
70	5-[6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksyfenol	250-251	390	0,17 ^b	6,8
71	5-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metylfenol		374	0,31 ^b	7,2
72	2-metyl-5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol	>300	429		6,9
73	5-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksyfenol				
74	2-metoksy-5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol		445	0,19 ^d	6,3
75	2-metoksy-5-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-fenol				
76	[(R)-1-(4-klorfenyl)-etyl]-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	273-274	406	0,32 ^b	9,1
77	[(R)-1-(4-klorfenyl)-etyl]-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	232-233	461	0,31 ^b	8,6
78	[(R)-1-(4-klorfenyl)-etyl]-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-		448	0,16 ^c	9,2

	pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]- amin				
--	--	--	--	--	--

^a HPLC:

Kolonne: (250 x 4,6 mm) pakket med omvendt fasemateriale C18-nukleosil (5 µm midlere partikkelstørrelse, med silikagel kovalent derivatisert med oktadecylsilaner, Macherey & Nagel, Düren, Tyskland). Deteksjon med UV-absorpsjon ved 215 nm. Retensjonstidene (t_R) er gitt i minutter.
Strømningshastighet: 1 ml/min.

Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a). a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA.

10

^b diklormetan/etanol 4:1 + en dråpe kons. ammoniakk

^c EtOAc/etanol 9:1

^d THF/metanol 9:1 + en dråpe kons. ammoniakk

15 **Eksempel 79: (3-klorfenyl)-[6-(4-dimetylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-aminhydroklorid**

Litiumaluminiumhydrid (72 mg, 1,9 mmol) suspenderes i tørr THF (12 ml) under en nitrogenatmosfære. Fast 4-[4-(3-klorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-N,N-dimetylbenzamid (beskrevet i WO 97/02266, 140 mg, 0,37 mmol) tilsettes og blandingen varmes til 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen blir deretter hydrolysert ved 0°C ved sekvensiell tilsetning av vann (0,072 ml), 15% natriumhydroksid (0,072 ml) og vann (0,21 ml). Presipitatet fjernes ved filtrering og filtratet konsentreres på en rotasjonsfordamper. Det gule krystallinske residuet suspenderes i metanol, filtreres, suspenderes i toluen, filtreres, suspenderes i metanol igjen og filtreres hvilket gir den frie basen av tittelforbindelsen [R_f (diklormetan/metanol 9:1 pluss 1 dråpe kons. ammoniakk) = 0,36]. Dette suspenderes i metanol (2 ml) og behandles med 1N saltsyre (0,2 ml). Suspensjonen røres godt og filtreres. Krystallene tritureres i metanol/vann 9:1 og filtreres igjen hvilket gir tittelforbindelsen; smp 280-283°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 378.

30 **Eksempel 80 – 81**

Følgende eksempler syntetiseres fra de korresponderende amidene (WO 97/02266) ved anvendelse av en analog fremgangsmåte som den som er beskrevet i Eksempel 79:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
80	(3-klorfenyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin dihydroklorid	227-229	433	0,35	6,74
81	(3-klorfenyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin hydroklorid	278-280	420	0,49	7,25

^a av den frie basen ved anvendelse av diklormetan/metanol 9:1 pluss en dråpe kons. ammoniakk

5 **Eksempel 82: 2-((2-hydroksyetyl)-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-amino)-etanol**

[6-(4-aminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin (trinn 40.5, 0,5 g, 1,46 mmol) løses i THF (7,5 ml) og vann (0,75 ml) og avkjøles til -10°C. En strøm av etylenoksid blir deretter passert gjennom løsningen i ca. 40 min (mengde etylenoksid absorbert 5 til 6 g). Kolben forsegles og blandingen røres ved 0°C i 30 min og deretter ved 50°C i 16 timer. Den klare gule løsningen avkjøles og løsemidlene fordampes. Residuet renses med flashkromatografi på 34 g silikagel. Kolonnen elueres med en blanding av diklormetan/metanol med gradvis økende konsentrasjoner av metanol startende med 100:1,25 og 100:2,5 til slutt, og deretter switching til 15 diklormetan/metanol/kons. ammoniakk startende med 100:2,5:0,125 og 100:10:0,5 til slutt. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen blir samlet opp og konsentrert på en rotasjonsfordamper. Residuet blir tatt opp i en liten mengde diklormetan og det resulterende faste stoffet samlet opp ved filtrering; smp. 194-197°C; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,21; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 432.

20

Eksempel 83: (3-klorbenzyl)-{6-[4-(4-etylpiiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin

(3-klorbenzyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin (150 mg, 0,35 mmol) suspenderes i 5 ml dioksan og behandles med N-etylpiiperazin. Blandingens varmes til 90°C i 7 timer. Løsemiddelet fordampes og residuet renses med flashkromatografi på 34 g silikagel. Kolonnen elueres ved anvendelse av en blanding av diklormetan/metanol med gradvis økende konsentrasjoner av metanol startende med

25

100:1,25 og 100:5 til slutt, og deretter switching til diklormetan/metanol/kons. ammoniakk ved å starte med 100:5:0,25 og 100:10:0,5 til slutt. Fraksjoner som inneholder tittelforbindelsen ble samlet opp og konsentrert på en rotasjonsfordamper hvilket ga tittelforbindelsen; smp. 241-243°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 461.

5

Trinn 83.1: 4-[4-(3-klorbenzylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoyl-
metyler

Denne forbindelsen ble syntetisert ved å følge en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 1, trinn 1.1 startende fra 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzoyl-etyler (WO 97/02266) og 3-klorbenzylamin; smp. 306-306°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 407.

10

Trinn 83.2: {4-[4-(3-klorbenzylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-
metanol

15 2,236 g (0,059 mol) litiumaluminiumhydrid suspenderes i 600 ml tørr THF ved romtemperatur. 4-[4-(3-klorbenzylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoyl-etyler (4,8 g, 0,0118 mol) tilsettes i porsjoner i løpet av 5 min og den resulterende blandingen varmes til 60°C i 1 time. Blandingen avkjøles på isbad til ca. 10°C og behandles sekvensielt med THF/vann 1:1 (2,24 ml), 15% natriumhydroksidløsning
20 (4,48 ml) og vann (6,72 ml). Det faste aluminiumkomplekset fjernes ved filtrering (Hyflo Super Cel®; Fluka Buchs, Sveits) og vaskes godt med THF. Filtratet konsentreres til ca. 50 ml og den resulterende suspensjon behandles med vann/etanol 9:1 (50 ml). Etter røring i 10 min blir krystallene samlet opp ved filtrering og tørket under redusert trykk hvilket gir tittelforbindelsen; smp. 296-298°C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ =
25 365.

Trinn 83.3: (3-klorbenzyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
amin

En løsning av 0,79 ml (10 mmol) tionylklorid i 5,5 ml toluen avkjøles til -10°C. Fast {4-[4-(3-klorbenzylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol tilsettes og
30 suspensjonen røres ved 0°C i 2 timer og deretter ved RT i 17 timer. Det faste stoffet filtreres fra, vaskes med toluen og suspenderes i vann (3 ml). Blandingen behandles med mettet natriumbikarbonatløsning (3 ml) og røres i 10 min. Krystallene samles opp ved filtrering, vaskes med vann, en liten mengde etanol og eter og tørkes deretter for å
35 gi tittelforbindelsen; smp. Dekomponering ~300°C; R_f (diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) = 0,61; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 383.

Eksempel 84 – 107j

Følgende eksempler ble syntetisert ved å anvende en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 83:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
84	(3-klorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	219-222	393	-	7,46
85	(3-klorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	234-235	432	0,44 ^a	7,95
86	(3-klorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	253-254,5	434	-	7,55
87	(3-klorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	231-233	420	0,35 ^a	7,86
88	(3-klorbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	222-225	418	0,32 ^a	7,77
89	(3-klorbenzyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}amin	235-237	447	0,34 ^a	6,99
90	(2-klorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	256-258	392	0,30 ^a	7,65
91	(2-klorbenzyl)-{6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}amin	255-256	461	0,23 ^a	7,37
92	(2-klorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-	262-264	432	0,54 ^a	7,77

	d]pyrimidin-4-yl]-amin				
93	(2-klorbenzyl)-[6-(4-morfolinipiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	276-279	434	0,42	7,39
94	(2-klorbenzyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	267-269	447	0,37 ^a	6,80
95	(2-klorbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	264-265	418	0,33 ^a	7,59
96	(2-klorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	257-258	420	0,42 ^a	7,69
97	(2,5-diklorbenzyl)-{6-[4-(4-etylpiperazin-1-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	249-251	495	0,30 ^a	7,44
98	(2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	254-257	426	0,30 ^a	7,91
99	(2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	272-274	468	0,42 ^a	7,97
100	(2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	258-260	466	-	8,44
101	(2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	255-257	454	0,50 ^c	8,26
102	(2,5-diklorbenzyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)fenyl]-	244-246	481	0,37 ^c	7,43

	7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin				
103	(2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	266-268	452	0,48 ^a	8,20
104	[6-(4-dimetilaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metoksybenzyl)-amin	227-229	388	0,40 ^d	6,91
105	[6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metoksybenzyl)-amin	230-232	416	0,57 ^d	7,36
106	(3-metoksybenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	220-222	414	0,50 ^d	7,29
107	(3-metoksybenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	227-229	428	0,30 ^e	7,48
107a	(3-metoksybenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	263-265	430	0,42 ^f	7,02
107b	(3-metoksybenzyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	225-227	443	0,12 ^f	6,43
107c	{6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-(3-metoksybenzyl)-amin	231-233	457	0,45 ^f	6,66
107d	(3-metylbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	246-248	412	0,46 ^f	7,88
107e	(3-metylbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-	259-261	414	0,37 ^f	7,74

	d]pyrimidin-4-yl]-amin				
107f	[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metylbenzyl)-amin	230-232	372	0,58 ^d	7,23
107g	[6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metylbenzyl)-amin	241-243	400	0,6 ^d	7,71
107h	(3-metylbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin	241-243	398	0,5 ^d	7,63
107i	(3-metylbenzyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	244-246	427	0,5 ^d	6,87
107j	{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-(3-metylbenzyl)-amin	250-252	441	0,4 ^d	6,9

^a Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

^b Diklormetan/etanol/kons. ammoniakk 92:8:1

^c Diklormetan/etanol/kons. ammoniakk 93:7:1

^d Diklormetan/etanol/kons. ammoniakk 90:10:1

5 ^e Diklormetan/metanol 80:20

^f Diklormetan/metanol 80:20

Eksempel 108: Benzo[1,3]dioksol-5-yl{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin

- 10 En blanding av 200 mg (0,53 mmol) benzo[1,3]dioksol-5-yl[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin, 0,59 ml (5,3 mmol) 1-metyl piperazin og spor av NaI i 15 ml etanol røres i 4 timer ved 65°C og 2 timer ved 80°C under N₂-atmosfære. Den oransje løsningen konsentreres under vakuum og residuet løses i etylacetat og NaHCO₃-løsning. Det vandige sjiktet separeres fra og ekstraheres 2 ganger med
- 15 etylacetat. De organiske fasene vaskes med vann og saltvann, tørkes (MgSO₄) og konsentreres delvis. Deretter kan den krystalliserte tittel forbindelsen filtreres fra; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 443; HPLC (betingelser se Eksempel 67 – 78) t^R = 7,1 min.

Trinn 108.1: [4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-fenyl]-metanol

Til en suspensjon av 30,0 g (100 mmol) 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzosyreetyler (WO 97/02266) i 450 ml tørr THF ble det ved 10°C under N₂ tilsatt 500 ml diisobutylaluminiumhydrid (1M i THF) dråpevis. Den resulterende klare
 5 løsnings røres i 1 time og fortynnes deretter med 2,1 l tørr THF. Deretter blir 68 ml etylacetat tilsatt, fulgt av etter 15 min, 45 ml vann og etter 1 time blir 22,5 ml 4N natriumhydroksid tilsatt. Etter 1 time med røring blir 200 g Na₂SO₄ tilsatt og røring fortsetter ytterligere 1 time. Blandingen filtreres gjennom celite (Fluka, Buhcs, Sveits), residuet vaskes med THF og kastes. Konsentrering av filtratet til et volum på ≈ 0,1 l,
 10 tilsetning av 0,3 l diklormetan og filtrering gir tittelforbindelsen;

Analyse for C₁₃H₁₀ClN₃O:

Beregnet: C 60,13%, H 3,88%, N 16,18%, Cl 13,65%;

Funnet; C 60,23%, H 4,03%, N 16,51%, Cl 13,28%.

15

Trinn 108.2: {4-[4-(Benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

En blanding av 1,5 g (5,8 mmol) [4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-fenyl]-metanol og 1,58 g (11,5 mmol) 3,4-metylendioksylin i 30 ml n-butanol røres i 16
 20 timer ved 115°C under N₂-atmosfære. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur kan tittelforbindelsen filtreres fra og vaskes med n-butanol; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 361; HPLC (betingelser se Eksempel 67 – 78) t_R = 8,7 min.

25

Trinn 108.3: Benzo[1,3]-dioksol-5-yl-[6-(4-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

Til en suspensjon av 1,83 g av {4-[4-(benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol i 56 ml dioksan/acetonitril 1:1 under N₂-atmosfære ble 3,1 ml tionylklorid tilsatt. Etter 16 timer med røring ble suspensjonen fortynnet med etylacetat og NaHCO₃-løsning. Det vandige sjiktet separeres fra og ekstraheres 2 ganger
 30 med etylacetat. De organiske fasene vaskes med vann og saltvann, tørkes (MgSO₄) og konsentreres for å gi tittelforbindelsen; MS-ES⁺ = 379; HPLC (betingelser se Eksempel 67 – 78) t_R = 11,4 min.

Eksempel 108a – 114

35 Følgende eksempler syntetiseres ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 108:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
108a	Benzo[1,3]dioksol-5-yl{6-[4-(4-ethylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		457	0,32 ^c	7,3
109	Benzo[1,3]dioksol-5-yl-[6-(4-dimetylaminometyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		388	0,08 ^b	7,6
110	Benzo[1,3]dioksol-5-yl-[6-(4-morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		430	0,16 ^b	7,7
111	(6-metoksypyridin-3-yl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetyl)fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	263-264	417	0,78 ^c	7,2
112	(6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(4-metyl) piperazin-1-ylmetyl]-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	241-242	430	0,07 ^b	6,9
113	(6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		375	0,49 ^c	7,0
114	(6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(4-ethylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		444	0,41 ^c	6,8

^a HPLC: betingelser se Eksempel 67 – 68

^b Diklormetan/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

^c THF/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

Eksempel 115: 5-[6-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on

Til 84 mg (0,20 mmol) av (6-metoksypyridin-3-yl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin og 10 ml kloroform i en ampulle under N₂-atmosfære ble 0,1 ml (0,73 mmol) Me₃Sil tilsatt. Etter røring i 6 timer ved 70°C ble fortynnet NaHCO₃-løsning og EtOAc tilsatt til suspensjonen ved romtemperatur. Røring, filtrering og vasking med vann ga tittelforbindelsen; TLC (THF/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1) R_f = 0,23; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 403; HPLC (betingelser se Eksempel 67 – 78) t_R = 4,7 min.

Eksempel 116 – 118

Følgende eksempler ble syntetisert ved anvendelse av en analog fremgangsmåte med den som er beskrevet i Eksempel 115 (eventuelt etter rensing med kromatografi på SiO₂ eller omvendtfase middeltrykkvæskrokromatografi: nukleosil C₁₈, CH₂CN/H₂O + TFA:

Eks. nr.	Navn	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC T _R (min)
116	5-[6-(4-dimetylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on	361	0,09 ^d	9,2 ^b
117	5-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-1H-pyridin-2-on	416		9,0 ^c
118	5-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-1H-pyridin-2-on	430		9,1 ^c

^a HPLC: løsemiddelsystem: a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA.

^b Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a).

^c Gradient: 5% → 40% a) i b) i 9 min + 7 min 40% a).

^d THF/metanol/kons. ammoniakk 90:10:1

Eksempel 119: (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-[6-(4-klormetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin (400 mg, 1,05 mmol), 1,34 ml N-etyl piperazin og spor av NaI røres i 2,5 timer i 30 ml kokende etanol. Løsemiddelet fordampes og residuet gjenoppløses i EtOAc og fortynnet NaHCO₃-løsning. Det separerte vandige sjiktet reekstraheres med EtOAc og

de organiske fasene vaskes med vann og saltvann, tørkes (Na_2SO_4) og konsentreres delvis i vakuum. Tittelforbindelsen krystalliseres og kan filtreres fra; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 458; elementanalyse for C, H og N innenfor 0,5% av beregnet verdi.

5 Trinn 119.1: 4-[4-metoksypyridin-3-ylmetylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreester

En blanding av 5,0 g (16,6 mmol) 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzoesyreester (WO 97/02266) og 2,52 g (18 mmol) 6-metoksypyridin-3-ylmetylamino (CAS: 262295-96-5; fremstilt fra 6-metoksynikotinnitril ved
10 hydrogenering under nærvær av Raney-Nikkel i metanol som inneholder NH_3) i 3,5 ml (25 mmol) Et_3N og 100 ml n-butanol varmes opp i 8 timer til 140°C. Deretter blir ytterligere 0,69 g 6-metoksypyridin-3-ylmetylamino og 1,2 ml Et_3N tilsatt. Oppvarming fortsetter i 6 timer og deretter blir den varme suspensjonen filtrert og residuet vasket med n-butanol og heksan for å gi tittelforbindelsen; smp. 305°C; elementanalyse for C,
15 H og N innenfor 0,5% av beregnet verdi.

Trinn 119.2: {4-[4-(6-metoksypyridin-3-ylmetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

5,0 g (12 mmol) 4-[4-(6-metoksypyridin-3-ylmetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
20 6-yl]-benzoesyreester i 200 ml THF avkjøles til -10°C. Deretter blir 80 ml av en 1N løsning av diisobutylaluminiumhydrid i THF tilsatt dråpevis. Etter røring i 3 timer ved romtemperatur blir 200 ml THF og 100 ml EtOAc tilsatt, fulgt av 10 ml av en 10% løsning av NH_4Cl i vann. Etter 30 min kraftig røring blir 20 g Na_2SO_4 tilsatt og blandingen blir deretter filtrert gjennom celite. Konsentrering av filtratet, røring i
25 metanol og filtrering gir tittelforbindelsen; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 362.

Trinn 119.3: (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

En suspensjon av 3,28 g (9,1 mmol) av {4-[4-(6-metoksypyridin-3-ylmetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol i 40 ml acetonitril, 40 ml dioksan og 4 ml
30 SOCl_2 røres i 1 t ved RT. Blandingens løses i EtOAc og NaHCO_3 -løsning, det vandige sjiktet separeres fra og blandingen ekstraheres med EtOAc. De organiske sjiktene vaskes med NaHCO_3 -løsning, vann og saltvann, tørkes (Na_2SO_4) og konsentreres delvis. Den krystalliserte tittelforbindelsen kan filtreres fra; elementanalyse for C, H og
35 N innenfor 0,4% av beregnet verdi.

Eksempel 120 -125

Følgende eksempler syntetiseres analogt:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R (min)	Element. anal. ^b
120	(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		431	7,2	CHN
121	(6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin		389	7,1	CHN
122	(2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin ^c	210-212	458	6,6	
123	(2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin ^c		431	7,0	
124	(2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin ^c	210-211	389	6,8	CHN
125	(2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin ^c	211-212	444	6,3	CHN

^a HPLC: løsemiddelsystem: a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA:

5 Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a).

^b eksperimentverdi innenfor 0,4% av beregnet^c 2-metoksypyridin-4-ylmetylamin anvendt (fremstilling se J. Med. Chem. 36 (1993), 2362)10 **Eksempel 126 – 132**

Spalting av metyleteren til forbindelsene ovenfor analogt med Eksempel 115 gir:

Eks. nr.	Navn	Smp. (°C)	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R (min)	Element. anal. ^b
126	5-({6-[4-(4-etylperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on		444	9,4 ^b	
127	5-({6-[(4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on		375	9,6 ^b	CHN
128	5-({6-[4-(4-morfolin-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on		417	9,7 ^b	CHN
129	4-({6-[4-(4-etylperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on	291-292	444	9,4 ^b	
130	4-({6-[4-(4-morfolin-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on		417	5,7 ^c	CHN
131	4-({6-[(4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on	330-332	375	5,6 ^c	CHN
132	4-({6-[4-(4-metylperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on			5,0 ^c	CHN

^a HPLC: løsemiddelsystem: a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA.

^b Gradient: 5% → 40% a) i b) i 9 min + 7 min 40% a).

^c Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a).

^d eksperimentverdi innenfor 0,4% av beregnet verdi

Eksempel 133: (2-metoksyppyridin-4-yl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

330 mg (0,90 mmol) (2-metoksyppyridin-4-yl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin, 0,81 ml morfolin og spormengde NaI røres i 2 timer i 20 ml kokende etanol. En klar løsning dannes fra hvilken etter avkjøling til romtemperatur tittelforbindelsen krystalliseres ut og kan filtreres fra; TLC (CH₂Cl₂/metanol 9:1) R_f = 0,33; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 417.

10 Trinn 133.1: {4-[4-(2-metoksyppyridin-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol

Til 4,16 g (16 mmol) [4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-fenyl]-metanol (se Trinn 108.3) og 1,99 g (16 mmol) av 2-metoksyppyridin-4-ylamin (se Rec. Trav. Chim. (1955) 74, 1160; fremstilt fra 2-metoksy-4-nitropyridin-1-oksid ved hydrogenering under nærvær av Raney-Nikkel i metanol/THF) i 90 ml avgasset DMF under N₂-atmosfære ble 996 mg av R(+)-BINAP [R(+)-2,2'-bis-(difenylfosfin)-1,1'-binaftalin]; 1,6 mmol], 4,14 mg Pd₂(dba)₃.CHCl₃ [tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) kloroformkompleks; 0,40 mmol] og 3,08 g (32 mmol) av natrium-tert-butylat tilsatt suksessivt. Den røde løsningen ble rørt ved 70°C over natten og deretter helt over i en blanding av 0,5 l EtOAc og 1 l buffer (7,8 g NaH₂PO₄·2H₂O, 5 g av Na₂HPO₄·2H₂O i 1 l H₂O). Etter røring i 1 t ble tittelforbindelsen filtrert fra, vasket med vann og EtOAc; HPLC (betingelser se Eksempel 67 – 78) t_R = 8,2 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 348.

25 Trinn 133.2: (2-metoksyppyridin-4-yl)-[6-(4-klormetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin

Ved 0°C ble en suspensjon av 1,23 g (3,5 mmol) av {4-[4-(2-metoksyppyridin-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanol i 18 ml acetonitril, 18 ml dioksan og 1,5 ml SOCl₂ fremstilt ved 0°C og deretter rørt i 4,5 t ved RT. Blandingen ble fortynnet med 0,2 l EtOAc og 0,1 l mettet NaHCO₃-løsning, rørt og tittelforbindelsen ble filtrert fra; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 366. Mer produkt kan oppnås ved ekstraksjon av filtratet.

Eksempel 134 – 140

Følgende eksempler ble syntetisert ved fremstilling av de korresponderende metoksyppyridinene analogt med Eksempel 133 etterfulgt av demetylering til de korresponderende pyridonene som beskrevet i Eksempel 115:

Eks. nr.	Navn	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R (min)	Element. anal. ^b	TLC R _f
134	4-[6-(4-morfolin-4-ylmetylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on	403	7,3		0,24 ^c
135	(2-metoksypyridin-4-yl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	430	7,2		0,35 ^c
136	4-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-1H-pyridin-2-on	416	7,0		0,08 ^c
137	(2-metoksypyridin-4-yl)-{6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin	444	7,7		0,48 ^d
138	4-{6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-1H-pyridin-2-on	430	7,2		0,10 ^c
139	[6-(4-dimetylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]- (2-metoksypyridin-4-yl)-amin	375	7,2	CHN	0,47 ^d
140	4-[6-(4-dimetylaminometylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on	361	7,2		0,08 ^c

^a HPLC: løsemiddelsystem: a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA:

Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a).

^b eksperimentverdi innenfor 0,4% av beregnet

^c CH₂Cl₂/MeOH/NH₃^{kons.} 80:20:1

^d THF/MeOH/NH₃^{kons.} 90:10:0,3

Eksempel 141: 6-[4-(4-etyl)piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

1,56 ml diisobutylaluminiumhydrid (1M i THF) tilsettes til en løsning av 130 mg (0,26 mmol) (4-etyl)piperazin-1-yl)-{4-[4-(4-fluor-1-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanon i 13 ml THF ved -15°C under en N₂-atmosfære. Etter 3 t blir 4 ml EtOAc tilsatt til løsningen, fulgt av 0,2 ml av en mettet løsning av NH₄Cl i vann. Etter tilsetning av fast Na₂SO₄ blir reaksjonsblandingen filtrert gjennom celite. Filtratet konsentreres sammen med 3 g SiO₂. Det resulterende pulveret tilsettes toppen av en kromatografikolonne (SiO₂) og blir deretter eluert med EtOAc/metanol 4:1 og til slutt EtOAc/metanol/NEt₃ 80:20:1, som gir tittelforbindelsen; HPLC (betingelser se eksemplene 67 – 78) t_R = 10,5 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 485.

Trinn 141.1: 4-[4-klor-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreetyler

En suspensjon av 3,0 g (10 mmol) av 4-(4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzoesyreetyler (WO 97/02266), 2,4 g (17 mmol) av K₂CO₃, 0,32 g (1 mmol) av tetrabutylammoniumbromid og 2,0 ml (15 mmol) 4-metoksybenzylklorid i 25 ml 2-butanon røres i 18 timer ved 80°C. Deretter blir suspensjonen filtrert, residuet vasket med 2-butanon og kastet. Filtratet fortynnes med EtOAc og vann, det vandige sjiktet separeres fra og ekstraheres 2 ganger med EtOAc. De organiske sjiktene vaskes med vann og saltvann, tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres etter tilsetning av 13 g SiO₂. Det resulterende pulveret tilsettes toppen av en kromatografikolonne (SiO₂) og elueres deretter med heksan/EtOAc 2:1. 4-[4-klor-7-(4-metoksybenzyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyre etylester (TLC (heksan/EtOAc 2:1) R_f = 0,40; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422) blir eluert først, fulgt av tittelforbindelsen; TLC (heksan/EtOAc 2:1) R_f = 0,23; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422.

Trinn 141.2: 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreetyler

En blanding av 3,96 g (9,4 mmol) 4-[4-klor-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzoesyreetyler, 2,14 g (13 mmol) 4-fluor-5-hydroksy-2-metyl-1H-indol (fremstilling se WO 00/47212; Eks. 237) og 2,44 g (17,7 mmol) K₂CO₃ i 90 ml DMF varmes i 9 timer ved 95°C. Reaksjonsblandingen konsentreres i vakuum, residuet løses i EtOAc og vann, og det vandige sjiktet separeres fra og blandingen ekstraheres 2 ganger med EtOAc. De organiske sjiktene vaskes med vann og saltvann, tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres. Kolonnekromatografi (SiO₂, EtOAc/heksan 1:1) gir tittelforbindelsen; TLC (EtOAc/heksan 1:1) R_f = 0,24; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 551.

Trinn 141.3: 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyreetyler

- Hydrogenering av 0,50 g (0,91 mmol) av 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-1-(4-metoksybenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyreetyler i 150 ml THF og 15 ml av 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon under nærvær av 0,2 g Pd/C (10% "Engelhard 5125"), filtrering og konsentrering i det urene produktet. Røring i THF/vann, filtrering og vasking med vann gir tittelforbindelsen; MS-ES⁺: (M+H)⁺; elementanalyse for C, H, N og F innenfor 0,4% av beregnet verdi.

10 Trinn 141.4: 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyrelitiumsalt

- En suspensjon av 2,87 g (6,7 mmol) av 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyreetyler og 520 mg (12 mmol) LiOH.H₂O i 240 ml dioksan og 5 ml vann røres i 24 timer ved 120°C. Det faste stoffet løses først og deretter blir et nytt presipitat dannet. Filtrering ved romtemperatur og vasking med dioksan og dietyler gir tittelforbindelsen; HPLC (betingelser se eksempler 67 – 78) t_R = 13,5 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 403.

20 Trinn 141.5: (4-etyl)piperazin-1-yl)-{4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-fenyl}-metanon

- Til 340 mg (0,83 mmol) 4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzosyrelitiumsalt i 5 ml DMF under N₂-atmosfære blir tilsatt 0,38 ml (3 mmol) av N-etyl-piperazin og 0,31 ml (95%; 2 mmol) av dietylcyanfosfonat ved 0°C. Etter 60 min blir suspensjonen fortynnet med EtOAc og vasket med mettet NaHCO₃ løsning, vann og saltvann. De vandige sjiktene reekstraheres 2 ganger med EtOAc, de organiske sjiktene tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres etter tilsetning av SiO₂. Det resulterende pulveret tilsettes toppen av en kromatografikolonne (SiO₂) og tittelforbindelsen elueres med EtOAc/metanol/NH₃^{kons} 80:30:1; HPLC (betingelser se Eksempler 67 – 78) t_R = 10,4 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 499.

30

Eksempel 142 – 144

Følgende eksempler syntetiseres analogt med Eksempel 141:

Eks. nr.	Navn	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R (min)	Element. anal. ^b	Smp. (°C)	TLC R _f
142	6-[4-(4-metyl)piperazin-1-ylmetyl]-fenyl]-4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin	471	12,8	CHNF		
143	4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin	458	10,7		280-282	0,19 ^c
144	{4-[4-(4-fluor-2-metyl-1H-indol-5-yloksy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-dimetylamin	416	10,7			0,21 ^d

^a HPLC: løsemiddelsystem: a): acetonitril + 0,05% TFA; b): vann + 0,05% TFA:

Gradient: 20% → 100% a) i b) i 13 min + 5 min 100% a).

^b eksperimentverdi innenfor 0,4% av beregnet

5 ^c EtOAc/MeOH 19:1

^d EtOAc/MeOH/NEt₃ 80:20:1

Eksempel 145: Tørrfylte kapsler

5 000 kapsler som hver inneholder som aktiv ingrediens 0,25 g av en av forbindelsene
10 med formel I nevnt i de foregående eksemplene fremstilles som følger:

Sammensetning

Aktiv ingrediens	1250 g
Talkum	180 g
15 Hvetestivelse	120 g
Magnesiumstearat	80 g
Laktose	20 g

20 Fremstillingsprosess: De nevnte substansene pulveriseres og tvinges gjennom en sikt med 0,6 mm maskestørrelse. 0,33 g porsjoner av blandingen introduseres til gelatinkapsler ved anvendelse av en kapselfyllemaskin.

Eksempel 146: Myke kapsler

5 000 myke kapsler som hver innbefatter som aktiv ingrediens 0,05 g av en av forbindelsene med formel I nevnt i de foregående eksemplene fremstilles som følger:

Sammensetning

Aktiv ingrediens	250 g
PEG 400	1 liter
Tween 80	1 liter

- 10 Fremstillingsprosess: Den aktive ingrediensen pulveriseres og suspenderes i PEG 400 (polyetylenglykol som har en M_r på ca. 380 til ca. 420, Fluka, Sveits) og Tween® 80 (polyoksyetylensorbitanmonolaurat, Atlas Chem. Ind. Inc., USA, levert av Fluka, Sveits) og males i et våt-pulveriseringsapparat til en partikkelstørrelse fra ca. 1 til 3 μm . 0,43 g porsjoner av blandingen blir deretter tilsatt mye gelatinkapsler ved anvendelse av
- 15 en kapsel-fyllemaskin.

**Eksempel 147: Inhibering av tyrosinkinaseaktivitet av EGF-R (HER-1),
ErbB-2 (HER-2) og VEGF-reseptor (KDR)**

- Inhiberingstestene utføres som beskrevet ovenfor. IC_{50} -verdiene for noen av
- 20 forbindelsene med formel I er gitt nedenfor:

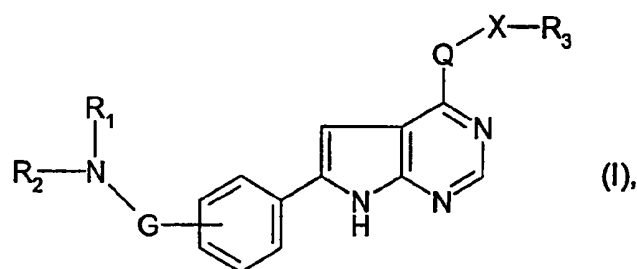
Forbindelse fra Eksempel nr.	HER-1 IC_{50} (μM)	HER-2 IC_{50} (μM)	KDR IC_{50} (μM)
3	0,0031	0,008	0,0107
4	0,0031	0,0072	0,0093
5	0,0031	0,0067	0,006
6	0,007	0,005	0,0127
7	0,004	0,011	0,058
8a	0,0024	0,0094	0,017
10	0,004	0,009	0,0293
11	0,0043	0,005	0,0497
12	0,0047	0,005	0,1387
13	0,006	0,005	0,088
14	0,0063	0,0085	0,0927
15	0,005	0,0065	0,0493
16a	0,0012	0,016	0,061
18	0,0165	0,0315	0,0245

43	0,005	0,0115	0,0515
48	0,0057	0,0075	0,058
52	0,0157	0,014	0,125
86	0,0055	0,016	0,105
94	0,0018	0,016	0,042
107f	0,0025	0,045	0,019
116	0,039	0,0155	0,0155

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I



5

hvor

R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksy-lavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, eller en rest av formelen $R_4-Y-(C=Z)-$ hvor R_4 er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen, under den forutsetning at R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl;

R_3 er fenyl, benzodioksolyl, pyridyl substituert med hydroksy eller lavere alkoksy, indolyl substituert med halogen og lavere alkyl, eller fenyl substituert med en eller flere rester valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av lavere alkyl, hydroksy, lavere alkoksy, halogen og benzyloksy;

G er $-CH_2-$;20 Q er $-NH-$; og

X er enten ikke tilstede, $-CH_2-$ eller $-CH(CH_3)-$, under den forutsetning at substituert pyridyl eller indolyl R_3 er bundet via et ringkarbonatom dersom X ikke er tilstede; hvor forstavelsen "lavere" betegner en rest som har opp til og med maksimum 4 karbonatomer; eller et salt derav.

25

2.

Forbindelse av formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre hydrogen, lavere alkyl, hydroksy-lavere alkyl, eller en rest av formelen $R_4-Y-(C=Z)-$, hvori R_4 er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl,

30

piperidyl, lavere alkyl-piperazinyll, morfolinyll eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen, under den forutsetning at R₁ og R₂ ikke begge er hydrogen; eller

R₁ og R₂ danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyll, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyll, di-lavere alkyl-piperazinyll og morfolinyll;

R₃ er fenyl, benzodioksolyl, pyridyl substituert med hydroksy eller lavere alkoksy, eller fenyl substituert med en eller flere rester valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av lavere alkyl, hydroksy, lavere alkoksy, halogen og benzyloksy;

10 G er -CH₂-;

Q er -NH-; og

X er enten ikke tilstede, -CH₂- eller -CH(CH₃)-, under den forutsetning at substituert pyridyl R₃ er bundet via et ringkarbonatom dersom X ikke er tilstede;

hvor forstavelsen "lavere" betegner en rest som har opp til med maksimalt 4

15 karbonatomer;

eller et salt derav.

3.

Forbindelse av formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

20 v e d at den er valgt fra gruppen bestående av

(3-klor-4-fluorfenyl)-(6-{4-[(tetrahydropyran-4-ylamino)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin;

(3-klor-4-fluorfenyl)-(6-{4-[(2-morfolin-4-yl-etylamin)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin;

25 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-N',N'-dietyletan-1,2-diamin;

(3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(isopropylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;

30 ((R)-1-fenyletyl)-amin;

((R)-1-fenyletyl)-(6-{4-[(tetrahydropyran-4-ylamino)-metyl]-fenyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin;

N,N-dietyl-N'-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-etan-1,2-diamin;

35 {6-[4-[(tert-butylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-((R)-1-fenyletyl)-amin;

- {6-[4-(isopropylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}((R)-1-fenyletyl)-amin;
- [6-(4-etylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- [6-(4-metylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 5 (3-metoksybenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-metoksybenzyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- {6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-(3-metoksybenzyl)-amin;
- 10 (3-metylbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-metylbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 15 [6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metylbenzyl)-amin;
- [6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metylbenzyl)-amin;
- (3-metylbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 20 (3-metylbenzyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- {6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-(3-metylbenzyl)-amin;
- benzo[1,3]dioksol-5-yl-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- 25 (6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl]-amin;
- 5-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-1H-pyridin-2-on;
- 30 (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (6-metoksypyridin-3-ylmetyl)-{6-[4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- 35 (2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;

- (2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- 5 (2-metoksypyridin-4-ylmetyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- 5-({6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 5-({6-[4-(4-dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 10 5-({6-[4-(4-morfolin-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 4-({6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 15 4-({6-[4-(4-morfolin-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 4-({6-[(4-dimetylaminometyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 4-({6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-metyl)-1H-pyridin-2-on;
- 20 (2-metoksypyridin-4-yl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2-metoksypyridin-4-yl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- 25 (2-metoksypyridin-4-yl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- 4-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-1H-pyridin-2-on; og
- farmasøytisk akseptable salter derav.

30

4.

Forbindelse av formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

v e d at den er valgt fra gruppen bestående av

- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-dimetylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 35 (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-dietylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;

- (3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 5 (3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[4-(4-piperidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 10 amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[4-(3,5-dimetyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- {6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 15 [6-(4-dietylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- {6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- ((R)-1-fenyletyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 20 [6-(4-dimetylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- ((R)-1-fenyletyl)-[6-(4-piperdin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- [6-(4-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 25 amin;
- {6-[4-(3,5-dimetyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- (4-benzyloksi fenyl)-[6-(4-dimetylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 30 (4-benzyloksi fenyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (4-benzyloksi fenyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (4-benzyloksi fenyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 35 amin;
- (4-benzyloksi fenyl)-[6-(4-dietylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;

- (4-benzyloksiyfenyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (4-benzyloksiyfenyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 5 (4-benzyloksiyfenyl)-{6-[4-(3,5-dimetyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- [6-(3-dimetylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- [6-(3-dietylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 10 {6-[3-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- ((R)-1-fenyletyl)-[6-(3-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- {6-[3-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 15 ((R)-1-fenyletyl)-[6-(3-piperidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- [6-(3-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- 20 {6-[3-(3,5-dimetyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-fenyletyl)-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-dimetylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-dietylaminometyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 25 (3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[3-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-pyrrolidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 30 (3-klor-4-fluorfenyl)-{6-[3-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl}-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-piperidin-1-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klor-4-fluorfenyl)-[6-(3-morfolin-4-ylmetyl fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 35 N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid;

- N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid;
 2-morfolin-4-yl-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
 5 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
 2-dimetylamino-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
 2-(4-etyl piperazin-1-yl)-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
 10 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylamino-acetamid;
 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-etyl piperazin-1-yl)-acetamid;
 15 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-morfolin-4-yl-acetamid;
 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid;
 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-acetamid;
 20 N-{4-[4-(4-benzyloksi fenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylamino-acetamid;
 N-{4-[4-(4-benzyloksi fenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-acetamid;
 25 N-{4-[4-(4-benzyloksi fenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid;
 N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-piperidin-1-yl-propionamid;
 3-dietylamino-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-propionamid;
 30 4-dimetylamino-N-{4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-butyramid;
 pyridin-2-karboksylsyre 4-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzylamid;
 35 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-dietylamino propionamid;

- Pyridin-2-karboksylsyre 4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzylamid;
- N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-4-dimetylaminoabutramid;
- 5 N-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-3-piperidin-1-yl-propionamid;
- 2-dimetylamino-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
- 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-{3-[4-((R)-1-fenyletylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-acetamid;
- 10 N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-dimetylaminoacetamid;
- N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-acetamid;
- 15 N-{3-[4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-2-piperidin-1-yl-acetamid;
- 2-metyl-5-{6-[3-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol;
- 5-[6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metylfenol;
- 20 2-metoksy-5-{6-[3-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol;
- 5-[6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksyfenol;
- 25 5-[6-(3-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metylfenol;
- 2-metyl-5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol;
- 5-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksyfenol;
- 30 2-metoksy-5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino}-fenol;
- 2-metoksy-5-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-fenol;
- 35 [(R)-1-(4-klorfenyl)-etyl]-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;

- [(R)-1-(4-klorfenyl)-etyl]-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klorfenyl)-[6-(4-dimetilaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-aminhidroklorid;
- 5 (3-klorfenyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amindihidroklorid;
- (3-klorfenyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-aminhidroklorid;
- 2-((2-hidroksyetyl)-{4-[4-((R)-1-fenyletilamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzyl}-amino)-etanol;
- 10 (3-klorbenzyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- (3-klorbenzyl)-[6-(4-dimetilaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 15 (3-klorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klorbenzyl)-[6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klorbenzyl)-[6-(4-pirrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (3-klorbenzyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- 20 (2-klorbenzyl)-[6-(4-dimetilaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2-klorbenzyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- (2-klorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 25 (2-klorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2-klorbenzyl)-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- (2-klorbenzyl)-[6-(4-pirrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2-klorbenzyl)-[6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2,5-diklorbenzyl)-{6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-amin;
- (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-dimetilaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 30 (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 35 (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;

- (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 5 (2,5-diklorbenzyl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-9-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-amin;
- (2,5-diklorbenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- [6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metoksybenzyl)-amin;
- 10 [6-(4-dietylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(3-metoksybenzyl)-amin;
- (3-metoksybenzyl)-[6-(4-pyrrolidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 15 (3-metoksybenzyl)-[6-(4-piperidin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- benzo[1,3]dioksol-5-yl{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-amin;
- benzo[1,3]dioksol-5-yl-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 20 benzo[1,3]dioksol-5-yl-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- (6-metoksypyridin-3-yl)-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amin;
- 25 (6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-amin;
- (6-metoksypyridin-3-yl)-{6-[4-(dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-amin;
- (2-metoksypyridin-4-yl)-{6-[4-(dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]}-amin;
- 30 5-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on;
- 5-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on;
- 35 5-{6-[4-(4-metylpiperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]}-1H-pyridin-2-on;

- 4-[6-(4-morfolin-4-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on;
 4-[6-(4-dimetylaminometylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on;
 5 4-{6-[4-(4-metyl piperazin-1-ylmetylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-1H-pyridin-2-on;
 og farmasøytisk akseptable salter derav.

5.

- 10 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av krav 1-4, sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

6.

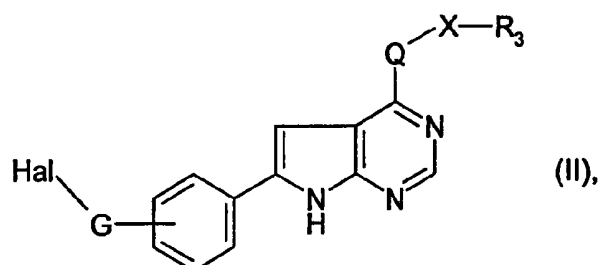
- 15 Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av krav 1-4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en sykdom.

7.

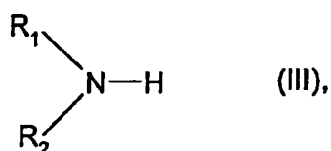
- 20 Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av krav 1-4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en sykdom som responderer på en inhibering av en proteintyrosinkinase.

8.

- 25 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 eller et salt av en slik forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at
- a) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvori R₁ og R₂ uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksy-lavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, under den forutsetning at R₁ og R₂ ikke begge er hydrogen; eller R₁ og R₂ danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en rest valgt fra gruppen bestående av
- 30 pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl, blir en forbindelse av formel II



hvor Hal er halogen, G , R_3 , Q og X har betydningene definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, omsatt med en forbindelse av formel III



5

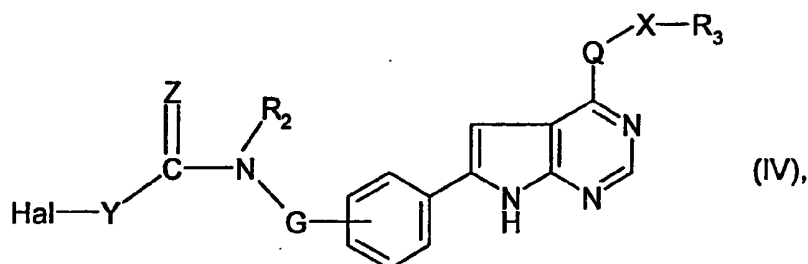
hvor R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl, hydroksylavere alkyl, N,N-di-lavere alkylamino-lavere alkyl, morfolinyl-lavere alkyl, tetrahydropyranyl, under den forutsetning at R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen; eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til en rest valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, di-lavere alkyl-piperazinyl og morfolinyl;

10

- b) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvor R_1 er en rest av formelen $\text{R}_4\text{-Y-}(\text{C}=\text{Z})\text{-}$, hvor R_4 er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, Y er enten ikke til stede eller er lavere alkyl og Z er oksygen,

15

- (i) blir en forbindelse av formel IV

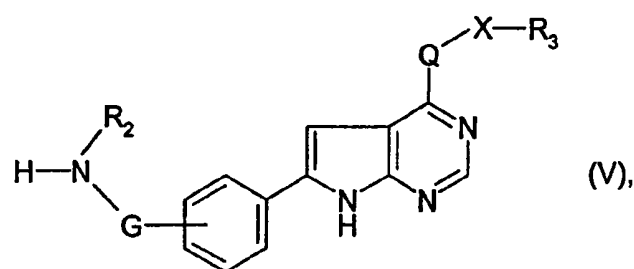


20

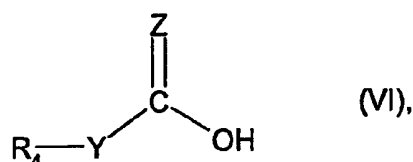
hvor Hal er halogen og de gjenværende substituentene og symbolene har betydningene definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, omsatt med en

forbindelse av formel R₄-H, hvor R₄ er di-lavere alkylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, lavere alkyl-piperazinyl, morfolinyl eller pyridyl, hvori den heterocykliske resten er knyttet til hydrogenatomet av R₄-H via et nitrogenringatom, eller

(ii) en forbindelse av formel V



hvori substituentene og symbolene har betydningene som definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, blir omsatt med en forbindelse av formel VI



hvori R₄ og Y har betydningene som definert for en forbindelse av formel I ifølge krav 1, og Z er oksygen,

d) for å fremstille en forbindelse av formel I, hvori G er -CH₂-, blir en forbindelse av formel I, hvori G er -C(=O) omsatt med et reduserende middel;

hvorved funksjonelle grupper som er tilstede i utgangsforbindelsene av fremgangsmåter a) til c), og som ikke er ment å ta del i reaksjonen, om nødvendig er tilstede i beskyttet form, og beskyttelsesgrupper som er tilstede avspaltes, hvorved de nevnte utgangsforbindelsene også kan eksistere i form av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er tilstede og en reaksjon i saltform er mulig; og, om ønsket, blir en forbindelse av formel I oppnådd på denne måten omdannet til en annen forbindelse av formel I, en fri forbindelse av formel I omdannes til et salt, et oppnådd salt av en forbindelse av formel I omdannes til den frie forbindelsen eller et annet salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser av formel I separeres i de individuelle isomerene.