



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336275

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

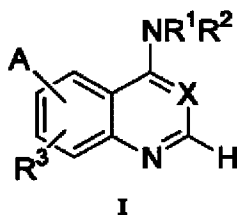
C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20061171	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.08.10 PCT/US2004/26235
(22)	Inng.dag	2006.03.13	(85)	Videreføringsdag	2006.03.13
(24)	Løpedag	2004.08.10	(30)	Prioritet	2003.08.14, US, 10/642,440 2004.03.10, US, 60/551,718
(41)	Alm.tilgj	2006.04.10			
(45)	Meddelt	2015.07.06			
(73)	Innehaver	Array Biopharma Inc, 3200 Walnut Street, US-CO80301 BOULDER, USA Eli Wallace, 204 Cobblestone Court, US-CO80540 LYONS, USA George Topalov, 1697 Reliance Circle, US-CO80027 SUPERIOR, USA Joseph Lyssikatos, 1720 Eldorado Circle, US-CO80027 SUPERIOR, USA Alexandre Buckmelter, 2081 Dailey Lane, US-CO80027 SUPERIOR, USA Qian Zhao, 3919 South Torrey's Peak Drive, US-CO80027 SUPERIOR, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Forbindelse, angitt som quinazolinanalog som reseptor tyrosin kinaseinhibitor, anvendelse derav for fremstilling av et medikament, samt farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 97/30034 A1 WO 01/98277 A2 WO 02/02552 A1			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives quinazolinanaloger med formel I:



der A er bundet til minst et av karbonene i 5-, 6-, 7- eller 8-posisjon på den bicykliske ring, og ringen er substituert med opptil to uavhengige R³ grupper. Det beskrives videre metoder for å anvende forbindelsene med formel I som type I reseptor tyrosin kinaseinhibitorer og for behandling av hyperproliferative sykdommer som cancer.

Oppfinnelsens bakgrunn

1. Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår nye inhibitorer av type I reseptor tyrosin kinaser og relaterte kinaser, farmasøytiske preparater inneholdende inhibitorer, samt anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et medikament. Inhibitorene er brukbare for behandling av hyperproliferativ sykdommer.

2. Beskrivelse av den kjente teknikk

Type I reseptor tyrosin kinasefamilien består av fire nært beslektede reseptorer: EGFR (ErbB1 eller HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER) og ErbB4 (HER4) (for en oversikt henvises det til Riese og Stern, *Bioessays* (1998) **20**:41-48, Olayioye *et al.*, *EMBO Journal* (2000) **19**:3159-3167 og Schlessinger, *Cell* (2002) **110**:669-672). Disse er enkelt passeringstransmembran glykoprotein reseptorer inneholdende et ekstracellulært ligand bindingsområde og et intracellulært signaldomene. I tillegg inneholder alle reseptorer et intracellulært aktivt tyrosin kinasedomen bortsett fra ErbB3 hvis kinasedomenet ikke viser enzymatisk aktivitet. Disse reseptorer transmitterer ekstracellulære signaler gjennom cytosolen til kjernen ved aktivering.

Aktiveringsprosessen initieres ved ligandbinding til det ekstracellulære domene av reseptoren ved et av et antall forskjellige hormoner. Ved ligand binding blir homo- eller heterodimerisering induert, noe som resulterer i aktivering av tyrosin kinase domene og fosforylering av tyrosinene på de intracellulære signaldomener. Fordi ingen kjent ligand for ErbB2 er beskrevet og ErbB3 mangler et aktivt kinase domene må disse reseptorer heterodimerisere for å utløse en respons. Fosfotyrosinene rekruterer så de nødvendige kofaktorer for å initiere flere forskjellige signalkaskader inkludert ras/raf/MEK/MAPK og PI3K/AKT veien. Det nøyaktige signal som utløses vil avhenge av hvilken ligand som er tilstede fordi det intracellulære signaldomene skiller seg alt etter hvilken vei som aktiveres. Disse signalveier fører til både celleprolifisering og celleoverlevelse via inhibering av apoptose.

Flere forskere har påvist rollen til EGFR og ErbB2 ved utvikling og cancer (Reviewed in Salomon, et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995) **19**:183-232, Klapper, *et al.*, *Adv. Cancer Res.* (2000) **77**, 25-79 og Hynes og Stern, *Biochim. Biophys. Acta* (1994) **1198**:165-184). Skvamøse carcinomer i hode og hals samt lunger uttrykker høye nivåer

av EGFR. Videre er konstitutiv aktiv EGFR funnet i gliomaer, brystcancer og lungecancer. ErbB2 overekspresjon inntreffer i omtrent 30% av alle brystcancer. Det er også implikert i andre humancancer inkludert kolon, ovarie, blære, mave, øsofagus, lunge, uterus og prostata. ErbB2 overekspresjon er også korrelert med dårlig prognose ved humancancer inkludert metastase, og tidlig relapsring.

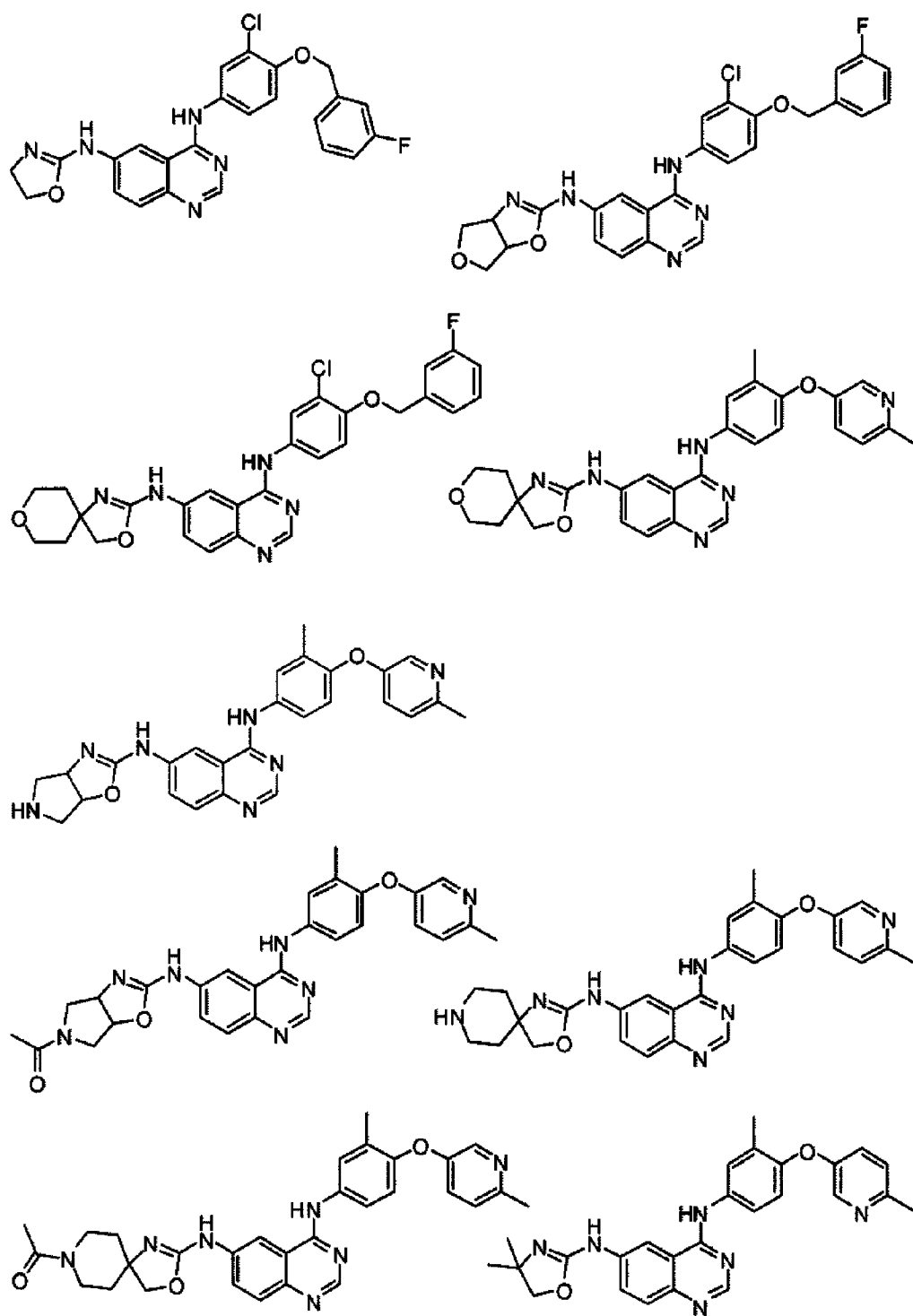
Type I tyrosin kinase reseptorfamilien har vært et aktivt område når det gjelder anti-cancer forskning (Reviewed in Mendelsohn og Baselga, *Oncogene* (2000) **19**:6550-6565 og Normanno *et al.*, *Endocrine-Related Cancer* (2003) **10**:1-21). Flere inhibitorer av EGFR og ErbB2 signalveien har vist klinisk effektivitet ved cancerbehandling. Herceptin, en humanisert versjon av anti-ErbB2 monoklonalt antistoff, ble godkjent for bruk ved brystcancer i USA i 1998. Iressa og Tarceva er små molekylinhibitorer av EGFR som er forventet å bli kommersielt tilgjengelige. I tillegg er flere andre antistoffer og små molekyler som sikter på avbryting av type I tyrosin kinase reseptorsignalveier i klinisk og preklinisk utvikling. For eksempel har IMC-225 som er et humanisert antistoff mot det ekstracellulære domene av EGFR, vist effektivitet og vil sannsynligvis bli godkjent.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

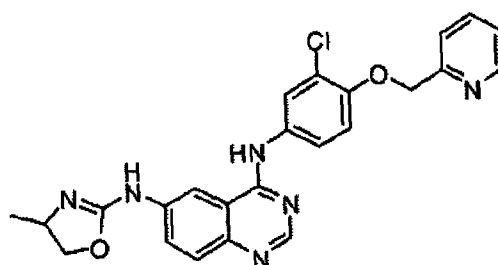
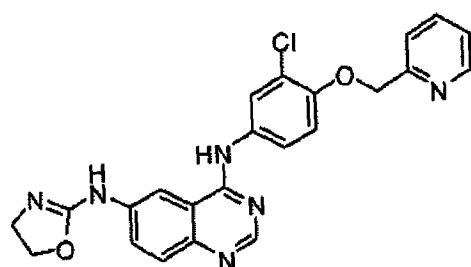
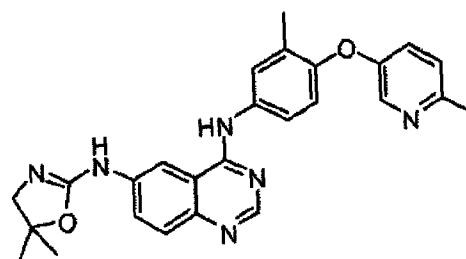
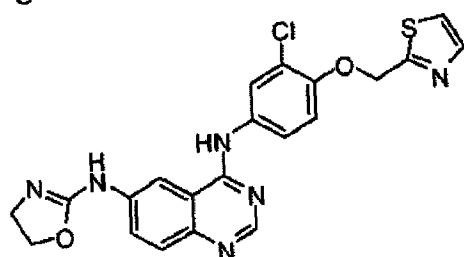
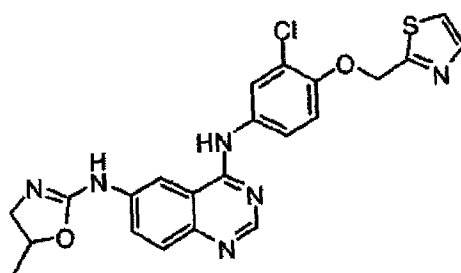
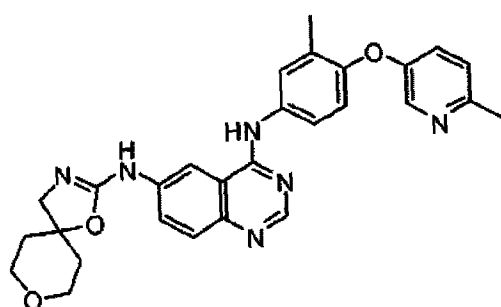
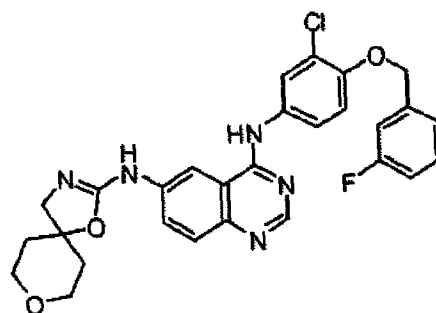
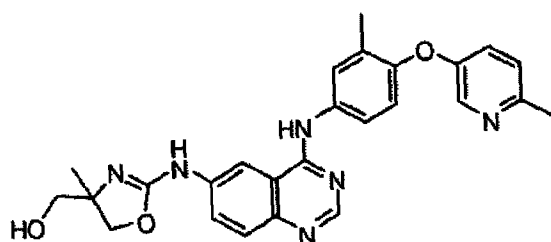
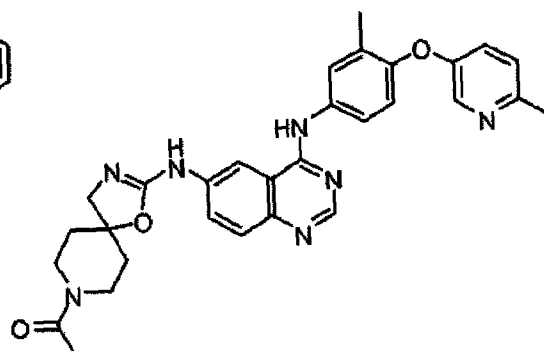
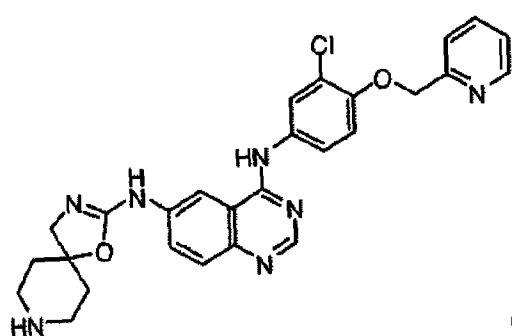
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser, anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et medikament og farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene som inhiberer type I reseptor tyrosin kinaser. Slike forbindelser, generelt angitt som quinazolinanaloger, er brukbare som terapeutiske midler mot sykdommer som kan behandles ved inhibering av type I reseptor tyrosin kinaser. De kan også virke som inhibitorer av serin, treonin og dual spesifisitetsskinaseinhibitorer.

Generelt angår oppfinnelsen en forbindelse, kjennetegnet ved at den er valgt fra strukturene:

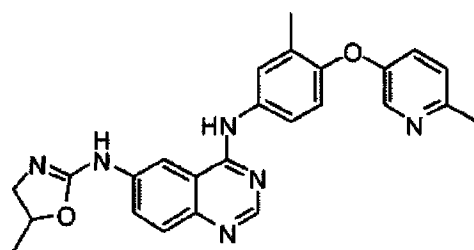
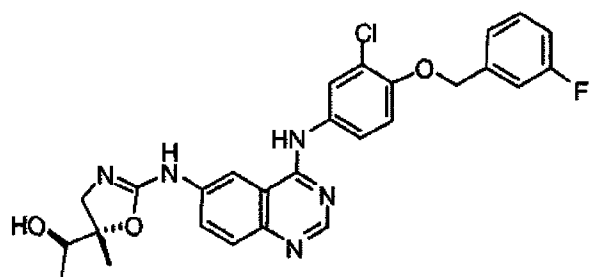
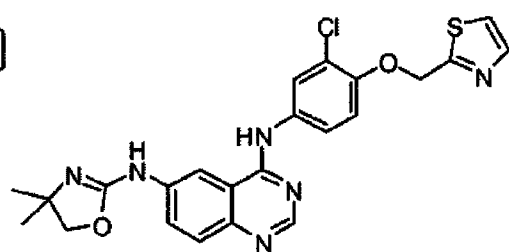
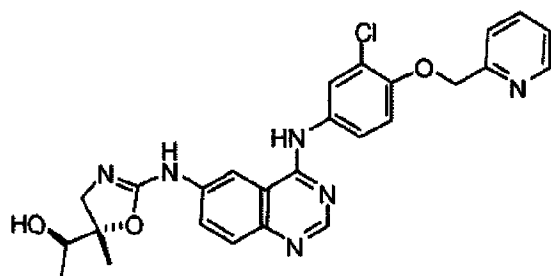
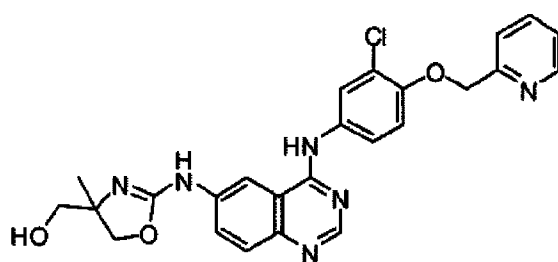
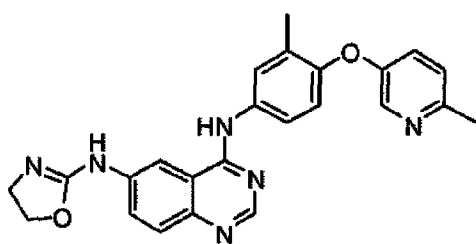
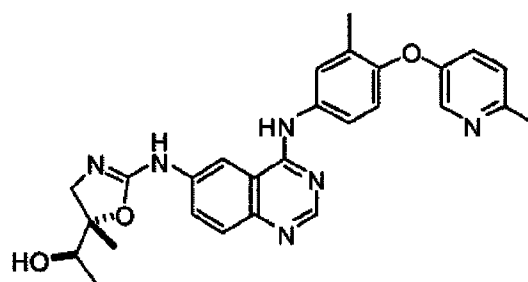
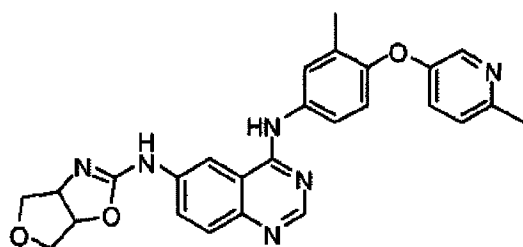
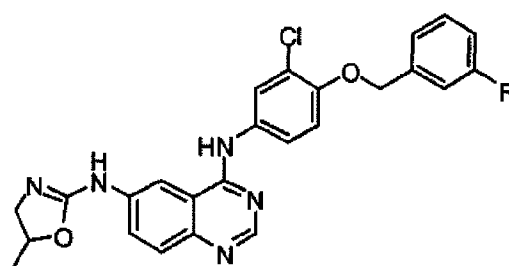
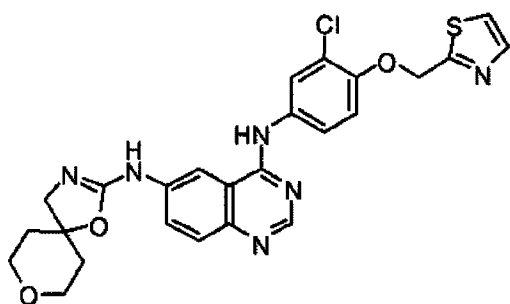
3



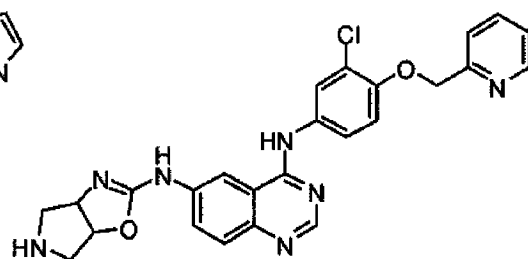
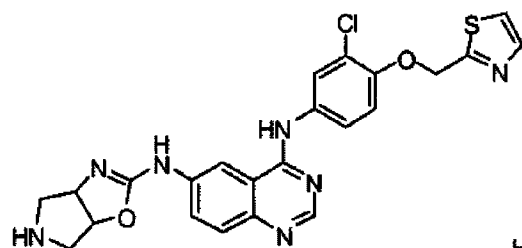
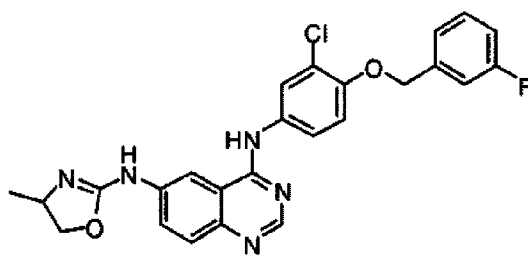
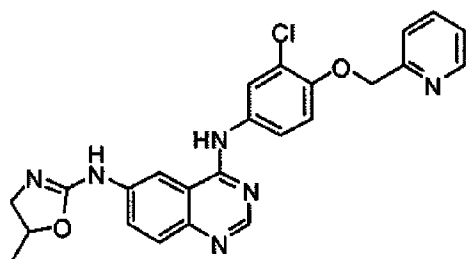
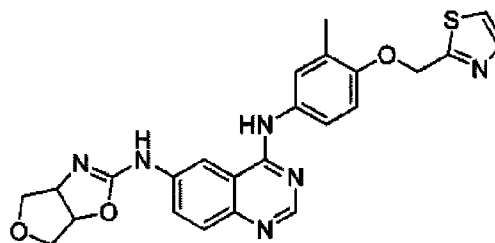
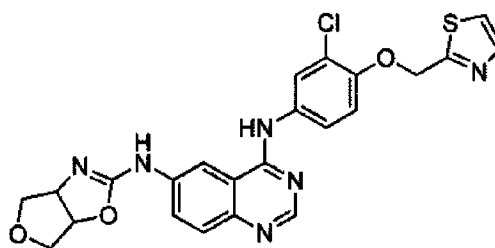
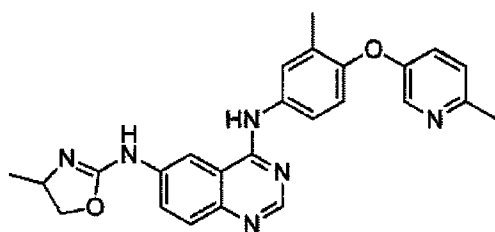
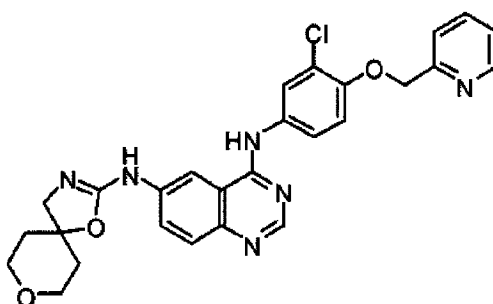
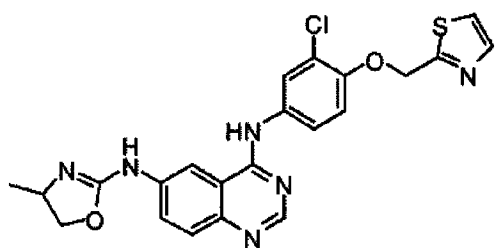
4



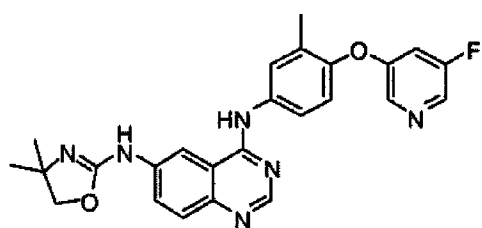
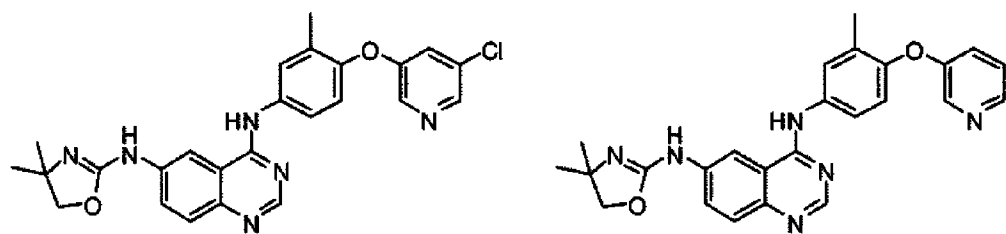
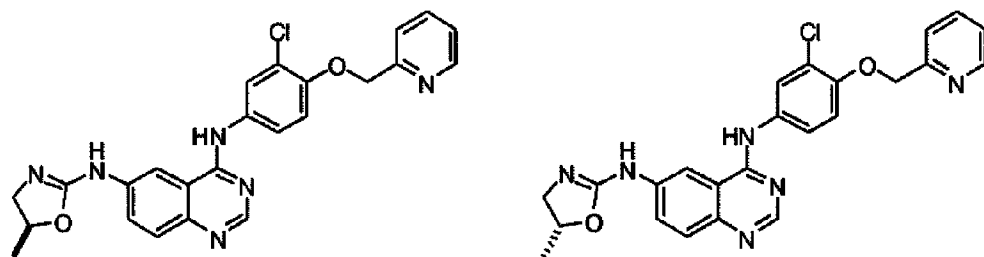
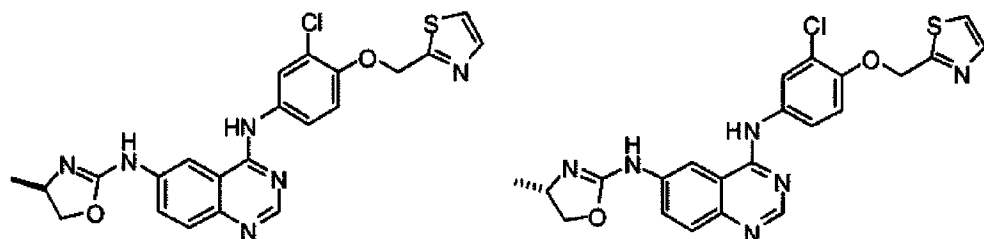
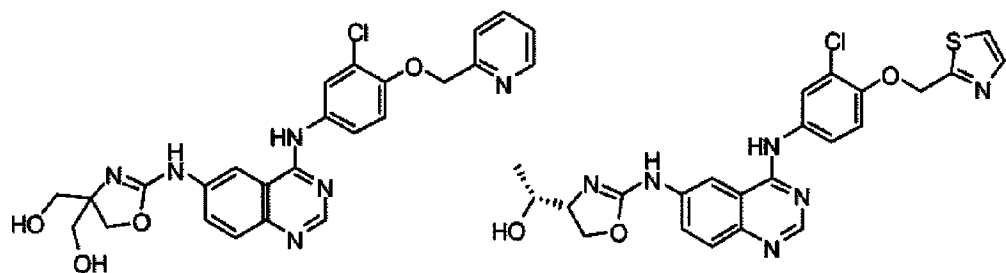
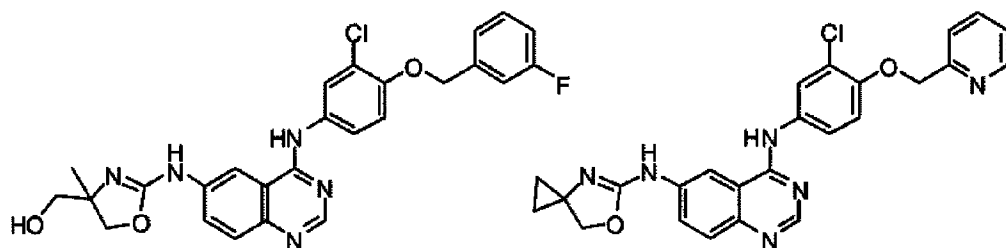
5



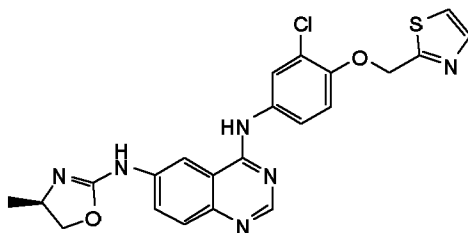
6



7



I en utførelse omfatter oppfinnelsen en forbindelse kjennetegnet ved at den har strukturen:



, og farmasøytiske akseptable salter derav.

5

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse ifølge de som er nevnt over for fremstilling av et medikament for behandling av hyperproliferativ sykdom.

- 10 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter en forbindelse ifølge de som er angitt over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller diluent.

- Ytterligere fordeler og nye trekk ved oppfinnelsen vil beskrives i den følgende del og vil delvis være åpenbare for fagfolk på området ved studium av beskrivelsen, eller kan læres ved å utøve oppfinnelsen. Fordelene ved oppfinnelsen kan realiseres og oppnås ved hjelp av den instrumentalisering, de kombinasjoner, de preparater og de metoder som spesielt er påpekt i de vedlagte krav.
- 15

20 KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

De vedlagte figurer som utgjør en del av beskrivelsen illustrerer ikke-begrensede utførelsesformer av oppfinnelsen og tjener sammen med beskrivelsen til å forklare oppfinnelsens prinsipper.

25 Figurene:

Figur 1 viser et reaksjonsskjema for fremstillingen av iminoamidiner.

Figur 2 viser et ytterligere reaksjonsskjema for fremstillingen av iminoamidiner.

30

Figur 3 viser nok et reaksjonsskjema for fremstillingen av iminoamidiner.

Figur 4 viser et ytterligere reaksjonsskjema for fremstillingen av iminoamidiner.

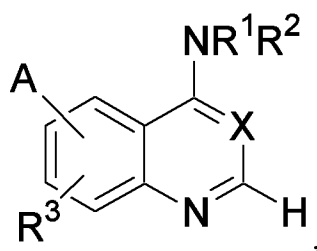
Figur 5 viser et reaksjonsskjema for fremstillingen av oksazolinier.

5

Figur 6 viser et ytterligere reaksjonsskjema for fremstillingen av oksazolinier.

Forbindelser med formel I som vist nedenfor er brukbare for inhibering av type I reseptor tyrosin kinaser som EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Flt3 og FGFR. Forbindelsene ifølge formel I kan også være brukbare som inhibitorer av serin, treonin og dual spesifisitetsskinaser som Raf, MEK og p38. Slike forbindelser har nytte som terapeutiske midler mot sykdommer som kan behandles med inhibering av den type I reseptor tyrosin kinase signalerende vei og serin-, treonin- og dual-spesifisitetsskinaseveier. Generelt beskrives forbindelser med

15 den generelle formel I:



I

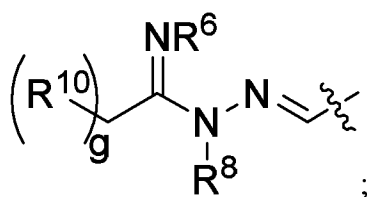
20

A er bundet til minst et av karbonene i posisjonene 5, 6, 7 eller 8 i den bicykliske ring og der den bicykliske ring er substituert med null, en eller to uavhengige R³ grupper;

X er N, CH, CF eller C-CN;

25

A er Q eller Z;



Q er

R^1 er en substituert eller usubstituert, monocyklisk eller bicyklisk, aryl- eller heteroaryldel;

R^2 er H eller en substituert eller usubstituert C_{1-8} alkyl;

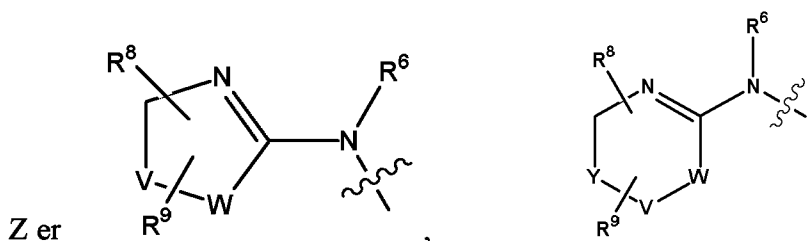
5

R^3 er hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_3 - C_{10} cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl, heterocyklylalkyl, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$,
 10 $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, eller SR^6 , der nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl, og heterocyklylalkyl er eventuelt substituert med en til fem grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_3 - C_{10} cykloalkylalkyl, cyano, nitro,
 15 trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, og heterocyklylalkyl;

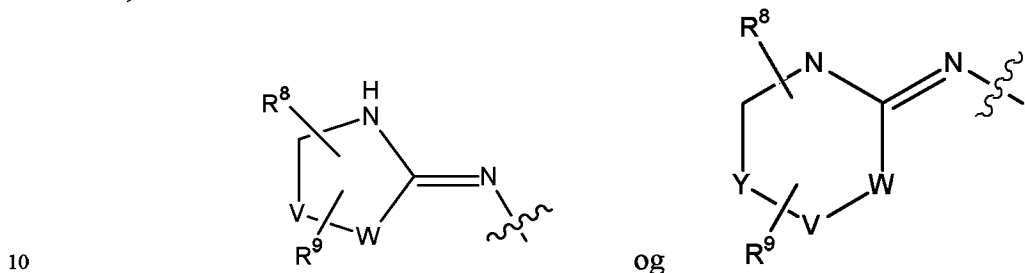
20 R^{10} er hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_3 - C_{10} cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, partielt umettet heterocyklyl $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, eller SR^6 , der nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, eller partielt umettet heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fem grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, C_3 - C_{10} cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido,
 25 $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl og heterocyklylalkyl, der g er 1 til 3 og hver R^{10} kan være like eller forskjellige;

35 en eller flere av nevnte R^{10} grupper uavhengig kan være forenet med atomene hvortil de er festet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO_2 og NR^6 , der hvert ringkarbon eventuelt er substituert med en til tre

- grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl og heterocyklylalkyl, forutsatt at
- 5 ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;



hvor, når R⁶ = H Z videre inkluderer



og, der Z inkluderer en eller flere R⁸ eller R⁹ grupper, der nevnte R⁸ og R⁹ grupper kan være bundet til samme eller forskjellige atomer;

- 15 W og V uavhengig er valgt fra gruppen bestående av CR⁷R⁸, CR⁸R⁹, O, NR⁶, S, SO og SO₂, og Y er valgt fra gruppen bestående av S, SO, SO₂, CR⁷CR⁸ og CR⁸R⁹, forutsatt at når W er O, NR⁶, S, SO eller SO₂, er V CR⁸R⁹, og

når V er O, NR⁶, S, SO eller SO₂, er W og Y begge CR⁸R⁹;

20

R⁴ er H eller C₁₋₆ alkyl;

- R⁵ er trifluormetyl, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, eller partielt umettet heterocykel, der
- 25 nevnte alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl, og heterocyklylalkyl er eventuelt substituert med en til fem grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, C₁-C₁₀ alkyl,

C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, OR⁶, NR⁴R⁶, SR⁶, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, og heterocyklylalkyl;

- 5 R⁶, R⁸ og R⁹ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, trifluormetyl, C₁-C₁₀ alkyl, (CH₂)₀₋₄C₃-C₁₀ cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl, der nevnte alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl, og heterocyklylalkyl er eventuelt substituert med en til fem grupper uavhengig valgt fra
- 10 gruppen bestående av okso, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, OR⁶, NR⁶R⁸, SR⁶, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl;
- 15 R⁷ er hydrogen, halogen, cyano, nitro, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, partielt umettet heterocykel, -NR⁴SO₂R⁵-SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, eller SR⁶, der nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl,
- 20 cykloalkyl, aryl, heteroaryl heterocyklyl, og partielt umettet heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fem grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -NR⁴SO₂R⁵, -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵,
- 25 -NR⁴C(O)CR⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl;

- eller R⁴ og R⁶ sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet
- 30 for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt er substituert med en til tre grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl,
- 35 difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl, forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;

eller R^6 og R^8 sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt er substituert med en til tre grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl, forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;

eller R^7 og R^8 sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt er substituert med en til tre grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl; forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;

eller R^8 og R^9 sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt kan være substituert med en til tre grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl, forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;

eller R^6 og R^{10} sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt kan være substituert med en til tre

grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og
 5 heterocyklylalkyl, forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer;

eller R⁸ og R¹⁰ sammen med atomene hvortil de er bundet uavhengig kan være forenet for å fullføre en 3 til 10 leddet cykloalkylring eller heterocykloalkylring som eventuelt
 10 inneholder et eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S, SO, SO₂ og NR⁶, der hvert ringkarbon eventuelt kan være substituert med en til tre grupper uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cykloalkyl, C₃-C₁₀ cykloalkylalkyl, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, aryl, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl,
 15 heterocyklyl, partielt umettet heterocyklyl og heterocyklylalkyl, forutsatt at ringen ikke inneholder to ved siden av hverandre stående O- eller S-atomer.

Uttrykket "alkyl" slik det her benyttes henviser til en mettet, rett eller forgrenet enverdig hydrokarbonrest med et til tolv karbonatomer, der alkylresten eventuelt kan være
 20 substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet nedenfor. Eksempler på alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, heksyl, isoheksyl, og lignende.

25 "Alkylen" betyr en rett eller forgrenet, mettet, toverdig hydrokarbonrest med et til tolv karbonatomer, for eksempel metylen, etylen, propylen, 2-metylpropylen, pentylen og lignende.

Uttrykket "alkenyl" henviser til en rett eller forgrenet, enverdig hydrokarbonrest med to
 30 til tolv karbonatomer, inneholdende minst en dobbeltbinding, for eksempel, etenyl, propenyl og lignende, der alkenylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her, og inkluderer rester med "cis" og "trans" orientering, eller alternativt, "E"- og "Z"-orientering.

35 Uttrykket "alkenylen" henviser til en rett eller forgrenet toverdig hydrokarbonrest med to til tolv karbonatomer inneholdende minst en dobbeltbinding, der alkenylenresten

eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl, propenyl og lignende.

Uttrykket "alkynyl" henviser til en rett eller forgrenet enverdig hydrokarbonrest med to til tolv karbonatomer inneholdende minst en trippelbinding. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etynyl, propynyl og lignende, der alkynylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her.

Uttrykket "alkynyl" henviser til en rett eller forgrenet, toverdig hydrokarbonrest med to til tolv karbonatomer inneholdende minst en trippelbinding, der alkynylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her.

Uttrykket "allyl" henviser til en rest med formelen $RC=CHCHR$, der R er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl eller en hvilken som helst substituent som definert her, der allyl eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her.

Uttrykket "cykloalkyl" henviser til en mettet eller partielt umettet cyklisk hydrokarbonrest med fra tre til tolv karbonatomer, der cykloalkyl eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her. Uttrykket "cykloalkyl" inkluderer videre bicykliske og tricykliske cykloalkylstrukturer, der de bicykliske og tricykliske strukturer kan inkludere en mettet eller partielt umettet cykloalkyl, fusert til en mettet eller partielt umettet cykloalkyl eller heterocykloalkylring eller en aryl- eller heteroarylring. Eksempler på cykloalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cycloheksyl, cycloheptyl, adamantyl, norboraner og lignende.

Uttrykket "heteroalkyl" henviser til en mettet, rett eller forgrenet, monovalent hydrokarbonrest med et til tolv karbonatomer, der minst et av karbonatomene er erstattet med et heteroatom valgt blant N, O eller S, og der resten kan være en karbonrest eller en heteroatomrest (dvs. at heteroatomet kan opptre i midten eller ved enden av resten). Heteroalkylresten kan eventuelt være substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her. Uttrykket "heteroalkyl" omfatter alkoksy- og heteroalkoksyrester.

Uttrykket "heterocykloalkyl" henviser til en mettet eller partielt umettet, cyklisk reste med 3 til 8 ringatomer hvori minst et ringatom er et heteroatom valgt blant nitrogen, oksygen og svovel idet de gjenværende ringatomer er C atomer et eller flere ringatomer eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituent som beskrevet

5 nedenfor. Resten kan være en karbonrest eller heteroatomrest. "Heterocykloalkyl" inkluderer også rester der heterocykelresten er fusert med aromatiske eller heteroaromatiske ringer. Eksempler på heterocykloalkylringer inkluderer, men er ikke begrenset til, pyrrolidin, piperidin, piperazin, tetrahydropyranyl, morfolin, tiomorfolin, homopiperazin, ftalimid og derivater derav.

10

Uttrykket "heteroalkenyl" henviser til en rett eller forgrenet, monovalent hydrokarbonrest med tre til tolv karbonatomer, inneholdende minst en dobbeltbinding, for eksempel etenyl, propenyl og lignende, der minst et av karbonatomene er erstattet med et heteroatom valgt fra N, O eller S, og der resten kan være en karbonrest eller en

15 heteroatomrest (dvs. heteroatomet kan opptre i midten eller ved enden av resten). Heteroalkenylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med en eller flere substituent som beskrevet her og inkluderer rester med "cis"- og "trans"-orientering, eller alternativt "E"-og "Z"-orientering.

20 Uttrykket "heteroalkynyl" henviser til en rett eller forgrenet enverdig hydrokarbonrest med tre til tolv karbonatomer inneholdende minst en trippelbinding. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etynyl, propynyl og lignende, der minst et av karbonatomene er erstattet med et heteroatom valgt blant N, O eller S, og der resten kan være en karbonrest eller heteroatomrest (dvs. at heteroatomet kan opptre i midten eller

25 ved enden av resten). Heteroalkynylresten kan eventuelt være substituert uavhengig med en eller flere substituent som beskrevet her.

Uttrykket "heteroallyl" henviser til rester med formel $RC=CHCHR$, der R er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, eller en hvilken som helst substituent som definert her, der minst et av karbonatomene er erstattet med et

30 heteroatom valgt blant N, O, eller S, og der resten kan være en karbonrest eller heteroatomrest (dvs. heteroatomet kan opptre i midten eller ved enden av resten). Heteroallyl kan eventuelt være substituert uavhengig med en eller flere substituent som beskrevet her.

35

"Aryl" betyr en monovalent, aromatisk, monocyklisk hydrokarbonrest med 6 til 10 ringatomer eller et polycyklisk, aromatisk hydrokarbon, eventuelt substituert uavhengig

med en eller flere substituenten som beskrevet her. Mer spesielt inkluderer uttrykket, uten å være begrenset til, fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl og derivater derav.

"Heteroaryl" betyr en monovalent, monocyklisk, aromatisk rest med 5 til 10 ringatomer eller en polycyklisk, aromatisk rest, inneholdende et eller flere ringheteroatomer valgt blant N, O eller S, der de gjenværende ringatomer er C.

Den aromatiske rest er eventuelt substituert uavhengig med en eller flere substituenten som beskrevet her. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, furyl, tienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazinyl, indolyl, tiofen-2-yl, quinolyl, benzopyranyl, tiazolyl og derivater derav.

Uttrykket "halo" betyr fluor, klor, brom eller jod. På samme måte henviser uttrykket "halogen" til en fluor-, klor-, brom- eller jodsubstituent.

15

Generelt kan de forskjellige deler eller funksjonelle grupper av forbindelsene med formel I eventuelt være substituert med en eller flere substituenten. Eksempler på substituenten som er egnet for oppfinnelsens formål inkluderer, men er ikke begrenset til, halo, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoksy, heteroalkoksy, G_n -cykloalkyl, G_n -heterocykloalkyl, G_n -OR, G_n -NO₂, G_n -CN, G_n -CO₂R, G_n -(C=O)R, G_n -O(C=O)R, G_n -O-alkyl, G_n -OAr, G_n -SH, G_n -SR, G_n -SOR, G_n -SO₂R, G_n -S-Ar, G_n -SOAr, G_n -SO₂Ar, aryl, heteroaryl, G_n -Ar, G_n -(C=O)NR²R³, G_n -NR²R³, G_n -NR(C=O)R, G_n -SO₂NR²R³, PO₃H₂ og SO₃H₂, der G er alkylene med fra 1 til 4 karbonatomer, eller alkenylene eller alkynylene som hver har fra 2 til 4 karbonatomer, der nevnte alkylene, alkenylene eller alkynylene eventuelt kan være substituert; n er null eller 1; R¹, R² og R³ uavhengig er alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoksy, heteroalkoksy, G_n -cykloalkyl eller G_n -heterocykloalkyl; og Ar er aryl eller heteroaryl, der nevnte alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoksy, heteroalkoksy, G_n -cykloalkyl, G_n -heterocykloalkyl, Ar, R¹, R² og R³ eventuelt kan være ytterligere substituert.

Forbindelsene kan ha et eller flere asymmetriske sentra, og slike forbindelser kan fremstilles som individuelle (R)- eller (S)-stereoisomerer eller som blandinger derav. Hvis ikke annet er sagt, er beskrivelsen eller navngivningen for en spesiell forbindelse i beskrivelsen ment å inkludere både individuelle enantiomerer og blandinger, racemiske eller andre, derav. Fremgangsmåtene for bestemmelse av stereokjemi og separering av

stereoisomerer er velkjent i teknikken (se for eksempel diskusjonen i kapittel 4 i "Advanced Organic Chemistry", 4. utgave J. March, John Wiley og Sons, New York, 1992).

- 5 Forbindelsene med formel I kan også være i form av solvater, farmasøytisk akseptable prodrugs, farmasøytisk aktive metabolitter og farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

Uttrykket "solvat" henviser til et aggregat av et molekyl med et eller flere
10 oppløsningsmolekyler.

En "farmasøytisk akseptabel prodrug" er en forbindelse som under fysiologiske betingelser eller ved solvolyse kan konverteres til den spesifiserte forbindelse eller til et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse.

15

En "farmasøytisk aktiv metabolitt" er et farmakologisk aktiv produkt som er dannet ved metabolisme i kroppen av en spesiell forbindelse eller et salt derav. Metabolitter av en forbindelse kan identifiseres ved bruk av rutineteknikker som er velkjente på området og aktivitetene bestemmer ved bruk av tester som de som er beskrevet her.

20

Prodrugs og aktive metabolitter for en forbindelse kan identifiseres ved bruk av rutineteknikker. Forskjellige former av prodrugs er velkjente i teknikken. Når det gjelder slike prodrugderivater skal det for eksempel henvises til a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) og *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-
25 396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard, Chapter 5 "Design og Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Farmasøytiske Sciences*, 77:285 (1988); og e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*,
30 32:692 (1984).

Et "farmasøytisk akseptabelt salt" er et salt som bibeholder den biologiske effektivitet for de frie syrer og baser av den spesifiserte forbindelse og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. En forbindelse kan ha en tilstrekkelig sur, en tilstrekkelig basisk
35 eller begge funksjonelle grupper og i henhold til dette reagere med et hvilket som helst av et antall uorganiske eller organiske baser og uorganiske og organiske syrer, for derved å danne et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på farmasøytisk akseptable

salter inkluderer de salter som er fremstilt ved omsetning av forbindelsene med mineral- eller organiske syrer eller en uorganisk base, idet slike salter inkluderer sulfater, pyrosulfater, bisulfater, sulfitter, bisulfitter, fosfater, monohydrogenfosfater, dihydrogenfosfater, metafosfater, pyrofosfater, klorider, bromider, jodider, acetater, propionater, dekanoter, kaprylater, akrylater, formater, isobutyrate, kaproater, heptanoater, propiolater, oksalater, malonater, suksinater, suberater, sebasater, fumarater, maleater, butyn-1,4-dioater, heksyn-1,6-dioater, benzoater, klorbenzoater, metylbenzoater, dinitromenzoater, hydroksybenzoater, metoksybenzoater, ftalater, sulfonater, xylensulfonater, feylacetater, fenylpropionater, fenylbutyrater, citrater, laktater, γ -hydroksybutyrater, glykollater, tartrater, metansulfonater, propansulfonater, naftalen-1-sulfonater, naftalen-2-sulfonater, tosylater, besylater, acetater og mandelater.

Hvis forbindelsen er en base kan det ønskede, farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved en hvilken som helst egnet metode som er tilgjengelig i teknikken, for eksempel behandling av den frie base med en uorganisk syre som salt-, hydrobrom-, svovel-, salpeter- eller fosforsyre og lignende, eller med en organisk syre som eddik-, malein-, rav-, mandel-, fumar-, malon-, manlon-, pyruvin-, oksal-, glykol-, salicyl-, pyranosidyl- som glukuron- eller galakturon-, en alfahydroksysyre som sitron- eller vin-, en aminosyre som aspartin- eller glutamim-, en aromatisk syre som benzo- eller kannel-, en sulfonsyre som p-toluensulfon- eller etansulfonsyre, og lignende.

Hvis forbindelsen er en syre, kan det ønskede, farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved en hvilken som helst egnet metode som behandling av den frie syre med en uorganisk eller organisk base som et (primært, sekundært eller tertiært) amin, et alkalimetallhydroksid eller jordalkalimetallhydroksid eller lignende. Illustrerende eksempler på egnede salter inkluderer, men er ikke begrenset til, organiske salter avledet fra aminosyrer, slik som glysin og arginin, ammoniakk, primære, sekundære og tertiære aminer, og cykliske aminer, som piperidin, morfolin og piperazin, og uorganiske salter avledet fra natrium, kalsium, kalium, magnesium, mangan, jern, kobber, sink, aluminium og litium.

Forbindelsene kan fremstilles ved bruk av reaksjonsveiene og synteseskjemaene som er beskrevet nedenfor ved å benytte teknikker som er tilgjengelige på området og ved bruk av utgangsstoffer som er lett tilgjengelige.

35

Terapøytiske aspekter

Terapeutisk effektive mengder av forbindelsene kan benyttes for å behandle sykdommer

som er mediert ved modulering eller regulering av type I reseptor tyrosin kinaser og/eller serin, treonin, og/eller dual spesifisitetsskinaser. En "effektiv mengde" er ment å bety den mengde av en forbindelse som, når den administreres til et pattedyr som trenger slik behandling, er tilstrekkelig til å bevirke behandling for en sykdom mediert ved aktiviteten av en eller flere type I reseptor tyrosin kinaser og/eller serin, treonin, og/eller dual spesifisitetsskinaser. Således er for eksempel en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse valgt fra formel I eller et salt, aktiv metabolitt eller prodrug derav, en mengde som er tilstrekkelig til å modulere, regulere eller inhibere aktiviteten av en eller flere type I reseptor tyrosin kinaser og/eller serin, treonin, og/eller dual spesifisitetsskinaser slik at en sykdomstilstand som er mediert av denne aktivitet, reduseres eller lindres.

Mengden av et gitt middel som vil tilsvare en slik mengde vil variere avhengig av faktorer som den spesielle forbindelse, sykdomstilstanden og dennes alvor, identiteten (for eksempel vekten) av pattedyret som trenger behandling, men kan ikke desto mindre rutinemessig bestemmes av fagmannen. "Behandling" eller tilsvarende, er ment å bety minst mitigrering av en sykdomstilstand hos et pattedyr som et menneske, som er påvirket, i det minste delvis, av aktiviteten av en eller flere type I reseptor tyrosin kinaser og/eller serin, treonin, og/eller dual spesifisitetsskinaser, og inkluderer, men er ikke begrenset til prevensjon av sykdomstilstanden fra å opptre hos et pattedyr, særlig et pattedyr er funnet å være predisponert til å ha sykdomstilstander men ennå ikke er diagnostisert til å ha den; modulering og/eller inhibering av sykdomstilstanden; og/eller lindring av sykdomstilstanden.

For å benytte en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo* spaltbar prodrug derav, for terapeutisk behandling (inkludert profylaktisk behandling) av pattedyr inkludert mennesker, blir den normalt formulert i henhold til farmasøytisk standardpraksis som et farmasøytisk preparat. I henhold til dette kan det tilveiebringes et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo* spaltbar prodrug derav, som definert ovenfor, assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel diluent eller bærer.

Preparatene kan foreligge i en form som er egnet for oral anvendelse (for eksempel som tabletter, lozenger, harde eller myke kapsler, vandige eller oljesuspensjoner, emulsjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, siruper eller elixirer), for topisk bruk (for eksempel som kremer, salver, geler eller vandige eller oljeoppløsninger eller suspensjoner), for administrering ved inhalering (for eksempel som finoppdelt pulver eller en flytende

aerosol), for administrering ved insufflering (for eksempel som et finoppdelt pulver) eller for parenteral administrering (for eksempel som en steril vandig eller oljeoppløselig form intravenøs, subkutan eller intramuskulær dosering eller som et suppositorium for rektal dosering). For eksempel kan preparater som er ment for oral
 5 bruk inneholde et eller flere farve-, søtnings-, smaks- og/eller preserveringsstoffer.

Egnede, farmasøytisk akseptable eksipienter for en tablettformulering inkluderer for eksempel inerte diluenter som laktose, natriumkarbonat, kalsiumfosfat og kalsiumkarbonat, granulerings- og disintegreringsmidler som maisstivelse eller
 10 algeninsyre; preserveringsmidler som etyl- eller propyl p-hydroksybenzoat, og anti-oksideranter som askorbinsyre. Tablettformuleringene kan være ubelagt eller belagt enten for å modifisere disintegreringen og den etterfølgende absorpsjon av aktiv bestanddel i fordøyelseskanalen, eller for å forbedre stabiliteten og/eller utseende, i begge tilfeller ved bruk av konvensjonelle belegningsmidler og prosedyrer som velkjente på området.

15

Preparater for oral bruk kan foreligge i form av hardgelatinkapsler der den aktive bestanddel er blandet med en inert, fast diluent, for eksempel kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som en mykgelatinkapsel hvori den aktive bestanddel er blandet med vann eller en olje som jordnøttolje, flytende paraffin eller olivenolje.

20

Vandige suspensjoner inneholder generelt den aktive bestanddel i finpulverisert form sammen med et eller flere suspenderende midler som natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinyl-pyrrolidon, gummitragakant og gummiakasia; dispergerende eller fuktende midler som lecitin eller
 25 kondensasjonsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer (for eksempel polyoksyetylenstearat), eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med langkjedealifatiske alkoholer, som heptadekaetylenoksysetanol, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partialestere avledet fra fettsyrer som en heksitol som polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partialestere avledet fra
 30 fettsyrer og heksitolanhydrid, for eksempel polyetylenorbitanmonooleat. De vandige suspensjoner kan også inneholde et eller flere preserveringsmidler som etyl- eller propyl p-hydroksybenzoat, anti-oksideranter som askorbinsyre, farvestoffer, smaksstoffer og/eller søtnere som sukrose, sakkarin eller aspartam.

35 Oljesuspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje som arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokonøtteolje i en mineralolje som flytende paraffin. De oljeaktige suspensjoner kan også inneholde et

fortykningsmiddel som bivoks, hårparafin eller cetylalkhol. Søtnere som de som er angitt ovenfor og smaksstoffer kan tilsettes for å gi et inntagbart, oralt preparat. Disse preparater kan preserveres ved tilsetning av en antioksidant som askorbinsyre.

- 5 Dispergerbare pulvere og granuler som er egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann inneholder generelt den aktive bestanddel sammen med et dispergerings- eller fuktemiddel, et suspenderingsmiddel og et eller flere preserveringsmidler. Egnede dispergerings- og fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert av de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienter som søtnere,
10 smakssettere og fargestoffer kan også være tilstede.

De farmasøytiske preparater kan også foreligge i form av olje-i-vann emulsjoner. Den oljeaktige fase kan være en vegetabilsk olje som olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje som flytende parafin, eller en blanding av hvilket som helst av disse.

- 15 Egnede emulgeringsmidler kan for eksempel være naturlig forekommende gummier som gummiakasia eller gummitragakant, naturlig forekommende fosfatider som soyabønne, lecitin, ester eller partialestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider som sorbitanmonooleat, og kondensasjonsprodukter av de nevnte partialestere med etylenoksid som polyoksyetylsorbitanmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde
20 søtnere, smaksstoffer og preserveringsmidler.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler som glyserol, propylenglykol, sorbitol, aspartam eller sukrose, og kan også inneholde et demulgeringsmiddel, preserveringsmiddel, smaksstoff og/eller fargestoff.

- 25 De farmasøytiske preparater kan også foreligge i form av en steril, injiserbar vandig eller oljesuspensjon som kan formuleres i henhold til kjente prosedyrer ved bruk av et eller flere av de egnede dispergerende eller fuktende midler og suspenderingsmidler som nevnt ovenfor. Et sterilt, injiserbart preparat kan også være en steril, injiserbar
30 oppløsning eller suspensjon i en ikke-toksisk, parenteralt akseptert dilluent eller et oppløsningsmiddel som en oppløsning i en 1,3-butandiol.

- Suppositorieformuleringer kan fremstilles ved å blande den aktive bestanddel med en egnet, ikke-irriterende eksipient som er fast ved vanlig temperatur men flytende ved
35 rektal temperatur og derfor smelter i rektum for å frie medikamentet. Egnede eksipienter inkluderer for eksempel kakaosmør og polyetylglykoler.

Topiske formuleringer som kremer, salver, geler og vandige eller oljeoppløsninger eller –suspensjoner kan generelt oppnås ved å formulere en aktiv bestanddel med en konvensjonell, topisk akseptabel vehikkel eller dilluent ved bruk av konvensjonelle prosedyrer som velkjente i teknikken.

5

Preparater for administrering av insufflering kan være i form av finoppdelt pulver inneholdende partikler med en midlere diameter på for eksempel 30 µm eller meget mindre, der pulveret i seg selv omfatter enten aktiv bestanddel alene eller fortynnet med en eller flere, fysiologisk aksepterbare bærere som laktose. Pulveret for insufflering blir
10 så hensiktsmessig holdt i en kapsel inneholdende for eksempel 1 til 50 mg aktiv bestanddel for bruk med en turboinhalatorinnretning slik disse benyttes for insufflering av det kjente middel natriumkromoglykat.

Preparater for administrering ved inhalering kan foreligge i form av en konvensjonell,
15 trykksatt aerosol anordnet for å avgi den aktive bestanddel enten som en aerosol inneholdende finoppdelte faste eller flytende dråper. Konvensjonelle aerosoldrivmidler som flyktige, fluorerte hydrokarboner eller hydrokarboner, kan benyttes og aerosolinnretninger er hensiktsmessig anordnet for å avgi en tildosert mengde av den aktive bestanddel.

20

Når det gjelder ytterligere informasjon om formuleringer henvises det til kapittel 25.2 i volum 5 av *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

25 Mengden av en forbindelse som kombineres med en eller flere eksipienter for å produsere en enkelt doseform vil nødvendigvis variere avhengig av verten som behandler og den spesielle administreringsvei. For eksempel kan en formulering ment for oral administrering til mennesker inneholde 0,5 mg til 2 g av aktivt middel, komponentert med en egnet og hensiktsmessig mengde eksipienter som kan variere fra
30 rundt 5 til rundt 98 vekt-% av det totale preparat. Enhetsdoseformer vil generelt inneholde rundt 1 mg til rundt 500 mg av en aktiv bestanddel. For ytterligere informasjon når det gjelder administreringveier og doseregimer henvises det til kapittel 25.3 i volum 5 av *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990.

35

Størrelsen av dosen for terapeutiske eller profylaktiske formål når det gjelder en forbindelse med formel I, vil naturligvis variere i henhold til arten og alvoret av

tilstanden, dyrets eller pasientens kjønn og alder og administreringsvei, i henhold til velkjente, medisinske prinsipper.

Selv om forbindelsen med formel I er av primær verdi som terapeutiske midler for bruk i varmblodige dyr inkludert mennesker, kan de også være brukbare over alt hvor det er nødvendig å kontrollere type I reseptortyrosinkinaser og/eller serin-, treonin- og/eller dualspesifisitetsskinaser. Således er de brukbare som en farmakologisk standard for bruk ved utvikling av nye biologiske tester og ved forskning etter nye farmakologiske midler.

Aktiviteten for forbindelsene kan analyseres med henblikk på type I reseptortyrosinkinaserinhibering og/eller serin-, treonin- og/eller dualspesifisitetsskinaser *in vitro*, *in vivo* eller i en cellelinje. *In vitro* analyser inkluderer analyser som bestemmer inhibering av kinaseaktiviteten. Alternativt kvantiterer *in vitro* analyser evnen hos inhibitorer til å binde til kinaser og kan måles enten ved radiomerking av inhibitoren før binding, isolering av inhibitor/kinasekompleks og bestemme mengden radiomerket binding, eller å kjøre et konkurranseforsøk der nye inhibitorer inkuberes med kjente radioligander. Disse og andre brukbare *in vitro* og cellekulturanalyser er velkjente for fagfolk.

BIOLOGISKE FORSØK

EGFR / ErbB2 Enzymatiske analyser

Thermo LabSystems Immulon 4HBX 96-brønners plater belegges ved inkubering over natten ved romtemperatur med 100 µl pr. brønn 0,25 mg/ml Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) i PBS (fosfatbufret saltoppløsning). Overskytende PGT fjernes ved aspirering og platen vaskes tre ganger med vaskebuffer (0,1% Tween 20 i PBS). Kinasereaksjonen gjennomføres i 100 µl 50 mM HEPES (pH 7,3) inneholdende 125 mM natriumklorid, 24 mM magnesiumklorid, 0,1 mM natriumortovanadat, 15 µM ATP (adenosintrifosfat) og 0,3 enheter/ml EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor) (BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA). Forbindelsen i DMSO (dimetylsulfoksid) tilsettes for å gi en endelig DMSO konsentrasjon på rundt 1%. Fosforylering initieres ved tilsetning av ATP og inkuberes i 30 minutter ved romtemperatur. Kinasereaksjonen avsluttes ved oppsuging av reaksjonsblandingen og etterfølgende vasking med vaskebuffer (se ovenfor). Fosforylerte PGT detekteres ved 30 inkubering med 100 µl pr. brønn HRP konjugert PY20 antifosfotyrosin antistoff (Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA) fortynnet i 0,2 µg/ml i 3% BSA og 0,05% Tween 20 i PBS. Antistoffet fjernes ved

aspirering og platen vaskes med vaskebuffer. De kolorimetrisk signal fremkalles ved tilsetning av 100 µl pr. brønn TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard og Perry, Gaithersburg, MD), og stanses ved tilsetning av 100 µl pr. brønn 1M fosforsyre. Fosfortyrosin måles ved absorbans ved 450 nm.

5

ErbB2 kinase er som ovenfor bruker av 250 ng/ml erbB2 intracellulær domene i stedet for EGFR. Det intracellulære domene av ErbB2 tyrosinkinase (aminosyrer 691 –1255) uttrykkes som et his-tagget protein i Baculovirus og renses ved nikkelgelatering, ionebytting og størrelseseksklusjonskromatografi.

10

Forbindelsene har IC₅₀-verdier fra mindre enn 1 nM til 50 mM.

PREPARATIVE EKSEMPLER

- 15 En illustrasjon på fremstilling av forbindelsene er vist i figurene 1-6.

Figur 1 viser syntesen av iminoamidinforbindelser. Hydrazoner (3) kan fremstilles ved standardmetoder for kondensering av aldehydet (1) med hydrazint (2). Dette kan
20 oppnås i flere organiske oppløsningsmidler. Fortrinnsvis gjennomføres kondenseringen i et blandet oppløsningsmiddelsystem av DCM og IPA. Koplinger for å danne iminoamidiner (5) kan oppnås ved oppvarming av hydroazon (3) i en oppløsningsmiddelblanding av THF og IPA ved rundt 50°C i nærvær av imidatt (4).

- 25 Figur 2 viser en alternativ syntese av iminoamidinforbindelser. Ved denne vei blir et amid (6) omsatt med POCl₃ i et egnet, organisk oppløsningsmiddel som benzen eller DCM å danne imidoylchlorid mellomproduktet. Hydrazon (3) settes til blandingen for å generere det ønskede iminoamidin (5). Denne kopling kan kreve noe høyere temperaturer (45 til 90°C).

30

- Figurene 3 og 4 skisserer syntese av iminoamidinforbindelser hvori et iminoamidin (7) fremstilles og så kondenseres med aldehyd (1). I figur 3 kan iminoamidin (7) fremstilles ved kopling av hydrazin (2) med imidat (4) i et egnet, organisk oppløsningsmiddel. Det resulterende iminoamidin (7) kan kondenseres med aldehyd (1)
35 i et egnet, organisk oppløsningsmiddel som THF og IPA eller EtOH ved at romtemperatur eller lett forhøyet temperatur (45 til 90°C) for å gi det ønskede iminoamidin (5). I figur 4 kan iminoamidinet (7) fremstilles ved kopling av hydrazin

(2) med tioimidat (8) i et egnet, organisk oppløsningsmiddel. Som i figur 3 kan det resulterende iminoamidin (7) så kondenseres med aldehydet (1) i et egnet, organisk oppløsningsmiddel som THF og IPA eller EtOH ved romtemperatur eller noe forhøyet temperatur (45 til 90°C) for å gi det ønskede iminoamidin (5).

5

Oksazolinforbindelse med formel I kan fremstilles som skissert i figur 5. Anilin (9) kan kondenseres med tioCDI i et egnet, organisk oppløsningsmiddel som en blanding av THF og DCE. Det resulterende mellomprodukt isoleres ikke men behandles i stedet in situ med aminoalkohol (10). Addisjonsreaksjonen kan gjennomføres ved

10 romtemperatur eller noe forhøyet temperatur (45 til 90°C). Generelt kan den resulterende tiourea (11) isoleres og bringes videre uten ytterligere rensing. Det ønskede oksazolin (12) kan fremstilles fra tiourea (11) ved en av flere veier som angitt i figur 5. Tiourea (11) kan behandles med tosylklorid og NaOH i en blanding av THF og vann ved romtemperatur. Alternativt kan tiourea (11) behandles med et antall karbodiimidatr

15 som i EDCI, DCC, DCI i egnede organiske oppløsningsmidler som THF, DMF, DCM eller DCE ved romtemperatur eller noe forhøyede temperaturer (45 til 90°C).

Figur 6 viser en alternativ vei til oksazolinforbindelser. Anilinet (9) kan koples med difenyl N-cyanokarbonimidat (13) med eller uten en base som NaH eller Et₃N i

20 organiske oppløsningsmidler som DMF, MeCN, dioksan, pyridin, IPA eller DCM ved romtemperatur eller forhøyede temperaturer (45 til 120°C) for å gi cyanoisourea (14). Fortrinnsvis blir cyanoisourea (14) dannet ved kopling av anilinet (9) og difenyl N-cyanokarbonimidat (13) i en blanding av THF/DCE/tBuOH ved 80-90°C. Oksazolinet (12) kan fremstilles ved kopling av aminoalkohol (10) og cyanoisourea (14) i et antall

25 av organiske oppløsningsmidler inkludert THF og IPA. Fortrinnsvis blir koplingen mellom (10) og (14) gjennomført i en blanding av THF og IPA ved forhøyede temperature (45 til 120°C).

For å illustrere oppfinnelsen skal de følgende eksempler gis. Det skal imidlertid være

30 klart at disse eksempler kun er ment å antyde en metode for å utøve den. Fagmannen på området vil erkjenne at de kjemiske reaksjoner som er beskrevet lett kan tilpasses for fremstilling av et antall andre quinazolinanaloger og alternative metoder for fremstilling av forbindelsene er ansett å ligge innenfor rammen av denne. For eksempel kan syntesen av ikke-eksemplifiserte forbindelser med hell gjennomføres ved

35 modifikasjonen som er åpenbare for fagmannen, for eksempel ved egnet beskyttelse av interfererende grupper, ved anvendelse av andre egnede reagenser som velkjent i

teknikken, andre enn de som er beskrevet, og/eller ved å foreta rutinemodifikasjoner av reaksjonsbetingelser.

EKSEMPLER

5

I de nedenfor beskrevne eksempler er, hvis ikke annet er sagt, alle temperaturer gitt i grader celsius. Reagenser ble ervervet fra kommersielle leverandører som Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge, og ble benyttet uten ytterligere rensing hvis ikke annet er sagt.

10

Reaksjonene som angitt nedenfor ble generelt foretatt under et positivt nitrogen- eller argontrykk eller med et tørkerør (hvis ikke annet er sagt) i vannfrie oppløsningsmidler, og reaksjonskolbene var typisk utstyrt med en gummisepta for innføring av substrater eller reagenser via sprøyter. Glassmaterialet var ovnstørket og/eller varmetørket.

15

Kolonnekromatografi ble gjennomført på et Biotage system (Produsent: Dyax Corporation) med en silikagelkolonne eller en silika SepPak søyle (vann).

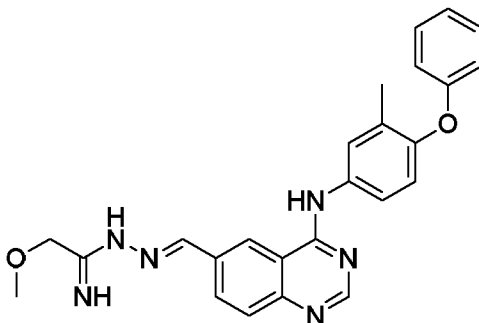
¹H-NMR spektra ble tatt opp på et Varian instrument som arbeidet ved 400 MHz.

20

¹H-NMR spektra ble oppnådd som CDCl₃ oppløsninger (angitt i ppm), ved bruk av klorform som referansestandard (7,25 ppm). Andre NMR oppløsninger ble benyttet etter behov. Når toppmultiplisiteter angir benyttes det følgende forkortelser: s (singlet), d (dublett), t (triplett), m (multiplett), br (bred), dd (dublett av dubletter), dt (dublett av triplerter).

25

Eksempel 1



Fremstilling av (E)-2-metoksy-N-((4-(3-metyl-4-fenoksyfenylamino)quinazolin-6-yl)metylenamino)acetamidin

30

Trinn A: (6-Hydrazonometylquinazolin-4-yl)-(3-metyl-4-fenoksyfenyl)amin ble fremstilt ved å sette hydrazin (50 mg, 1,00 mmol) til en oppløsning av 4-(3-metyl-4-fenoksyfenylamino)-quinazolin-6-karbaldehyd (250 mg, 0,70 mmol) i 1:1 blanding av DCM:IPA (6 m). Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer ble overskytende hydrazin og oppløsningsmiddel fjernet under redusert trykk og man oppnådde det

5 ønskede hydrazon som et brunt faststoff som bringes videre uten ytterligere rensing.

Trinn B: (E)-2-Metoksy-N-((4-(3-metyl-4-fenoksyfenylamino)quinazolin-6-yl)metylenamino)acetamidin ble fremstilt ved å sette (6-hydrazonometylquinazolin-4-yl)-(3-metyl-4-fenoksyfenyl)amin (30 mg, 0,081 mmol) til en omrørt løsning av Et₃N (20 mg, 0,19 mmol) og 2-metoksyacetimidinsyremetylester (20 mg, 0,20 mmol) i en 1:1 blanding av DCM:IPA (4 ml). Etter omrøring av reaksjonsblandingen ved 50°C i 1 time avkjøles den til romtemperatur og omrøres i 16 timer. Konsentrasjon og rensing ved kolonnekromatografi (10:8:1 EtOAc:heksaner:MeOH) ga det ønskede produkt (16

15 mg, 45%).

MS ESI (+) m/z 441 (M+1) funnet;

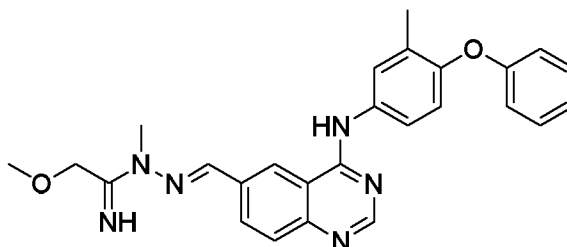
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 7.76 (d, 1H),

20 7.63 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

De følgende forbindelser (eksempler 2–5) fremstilles som beskrevet i eksempel 1 ved bruk av det egnede quinazolin-6-aldehyd, hydrazin og imidat.

25

Eksempel 2



(E)-2-Metoksy-N-metyl-N-((4-(3-metyl-4-fenoksyfenylamino)quinazolin-6-yl)metylenamino)acetamidin

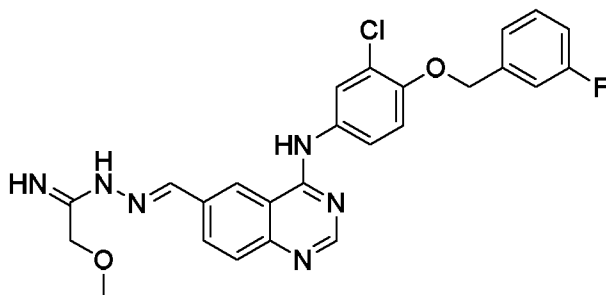
30

MS APCI (+) m/z 455 (M+1) funnet;

¹H NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

5

Eksempel 3



(E)-N-((4-(4-(3-Fluorbenzyloxy)-3-klorfenylamino)quinazolin-6-yl)metylenamino)-2-metoksyacetamidin

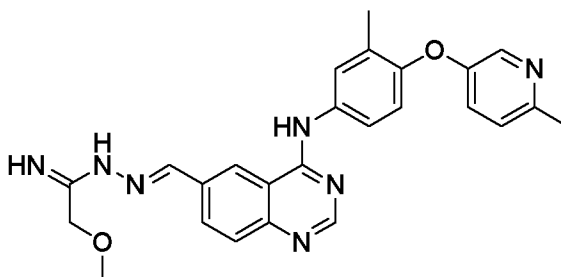
10

MS APCI (+) m/z 493, 495 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.34 (m, 4H).

15

Eksempel 4



20

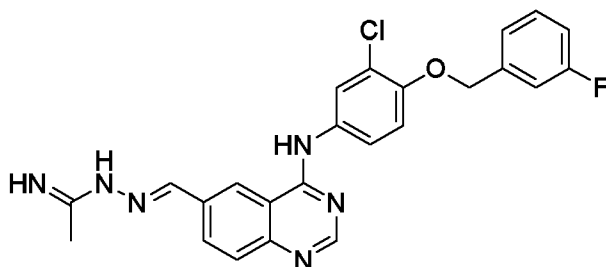
(E)-N-(4-(3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)fenylamino)quinazolin-6-yl)metylenamino-2-metoksyacetamidin

MS ESI (+) m/z 456 (M+1) funnet;

25

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

5 Eksempel 5



(E)-N-((4-(4-(3-Fluorbenzyloxy)-3-klorofenylamino)-quinazolin-6-yl)-metylenamino)-acetamidin

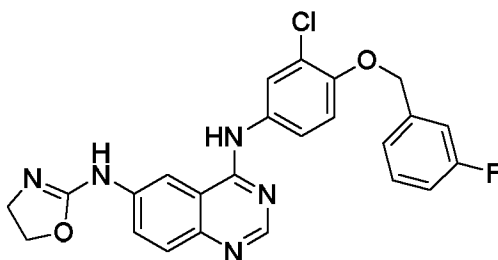
10

MS ESI (+) m/z 463, 465 ($M+1$, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

15

Eksempel 6



20 Fremstilling av N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloxy)-fenyl]-N6-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

Trinn A: N-4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloxy)-fenyl]-N6-(2-fenyl-N-cyano-isourea)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles ved å omrøre N-4-[3-klor-4-(3-fluor-benzyloxy)-

25 fenyl]-quinazolin-4,6-diamin (0,63 g, 1,60 mmol) og difenyl N-cyanokarbonimidat (1,0 g, 4,20 mmol), i THF (20 ml), DCE (10 ml) og t-BuOH (10 ml) ved romtemperatur i 2

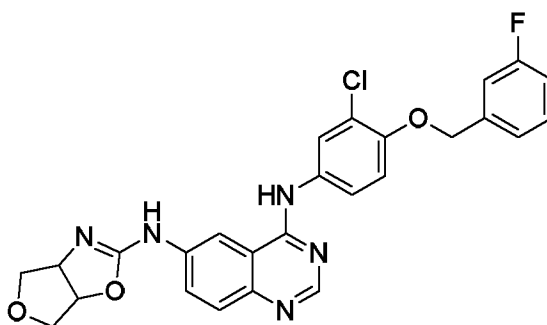
timer, og så ved 80-90°C i 3 timer. Ytterligere 0,40 g difenyl N-cyanokarbonimidat tilsettes. Etter omrøring ved 80-90°C i 3 timer avkjøles reaksjonsblandingen er cooled til romtemperatur og konsentreres. DCM (100 ml) tilsettes og faststoffet isoleres ved filtrering gjennom en sintret glasstrakt og tørkes og man oppnår 0,67 g (77,6 %) av et gyllengult materiale.

Trinn B: N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin ble fremstilt ved å sette 2-aminoetanol (10 mg, 0,164 mmol) til en blanding av N-4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(2-fenyl-N-cyanoisourea)-quinazolin-4,6-diamin (30 mg, 0,056 mmol) i 1:1 THF:isopropylalkohol (2 ml) og oppvarming til 100°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk og renses ved kolonnekromatografi (5% MeOH i etylacetat) og man oppnår det ønskede produkt som et hvitt faststoff (19 mg, 74%).

MS ESI (+) m/z 464, 466 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (d, 1h), 7.21 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 3.93 (t, 2H).

Eksempel 7



Fremstilling av N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin ble fremstilt ved å sette tioCDI (27 mg, 0,152 mmol) til en omrørt oppløsning av N4-[3-klor-4-(3-fluor-benzyloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin (60 mg, 0,152 mmol) i 1:1 THF:DCM (8 ml). Etter 3 timer tilsettes 2-amino-cyklopentanol (30 mg, 0,30 mmol) og reaksjonsblandingen omrøres i 4 timer.

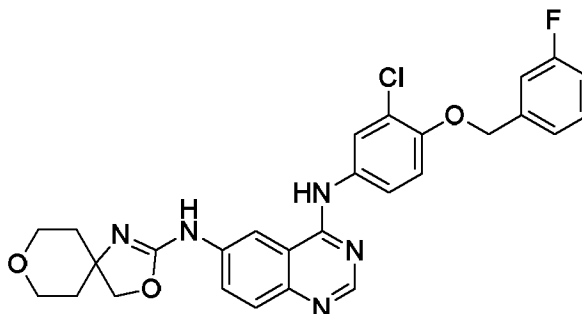
Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og det resulterende tiourea tritureres med dietyler. Den urene tiourea suspenderes i THF (10 ml) og 1 M NaOH i vann (0,38 ml) tilsettes fulgt av tilsetning av en 1 M TsCl oppløsning i THF (0,17 ml). Etter 1 time fortynnes reaksjonsblandingen med EtOAc og vann, og fasene separeres. Den vandige fase ekstraheres med EtOAc og de kombinerte, organiske ekstrakter tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres. Rensing ved kolonnekromatografi (10:5:1 EtOAc:heksan:MeOH) ga det ønskede produkt (50 mg, 65%).

MS APCI (+) m/z 506, 508 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.56 (dd, 2H).

De følgende forbindelser (eksempler 8–56) fremstilles som beskrevet i eksempel 7 ved bruk av det egnede quinazolin-6-anilin og den egnede aminoalkohol.

Eksempel 8

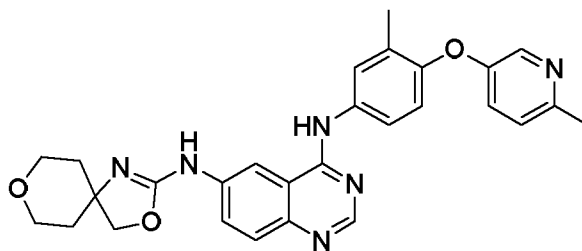


N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(3,8-dioksa-1-aza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 534, 536 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.78 (m, 5H).

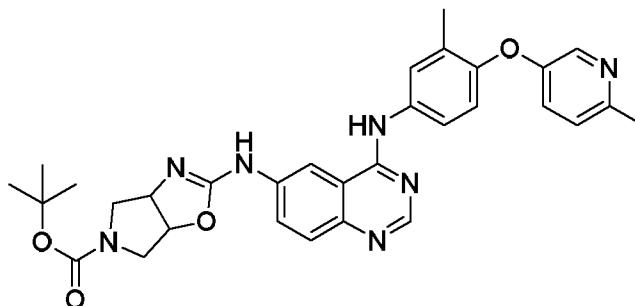
33

Eksempel 9

N6-(3,8-Dioksa-1-aza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

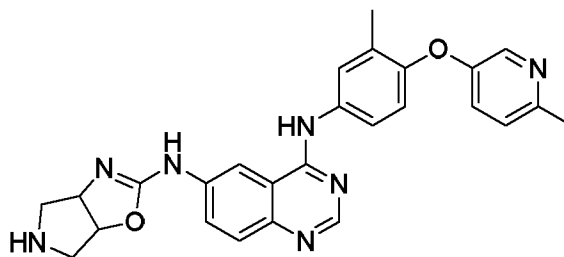
MS APCI (+) m/z 497 (M+1) funnet;

¹H NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

Eksempel 10

2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-d]oksazol-5-karboksylynsyre tert-butylester

MS APCI (+) m/z 568 (M+1) funnet.

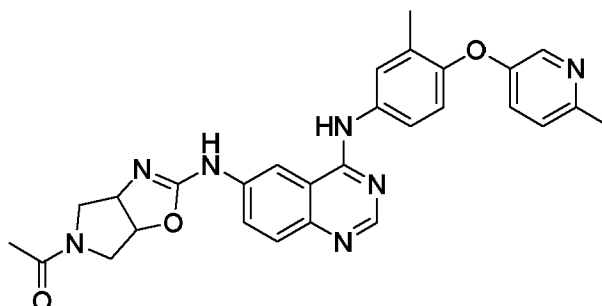
Eksempel 11

N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles fra 2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-d]oksazol-5-karboksylinnsyre tert-butylester ved standard BOC

MS APCI (+) m/z 468 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Eksempel 12

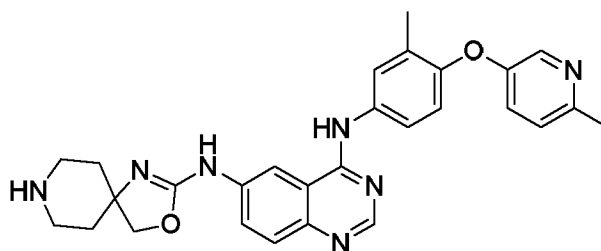
1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-d]oksazol-5-yl)-etanon

- 1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-d]oksazol-5-yl)-etanon fremstilles fra N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin ved standard acetyleringsmetoder ved bruk av
- 5 eddiksyreanhydrid i en blanding av pyridin og metylenklorid.

MS APCI (+) m/z 510 (M+1) funnet;

- ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (m, 2H),
- 10 7.63 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.15 (d, 0.5H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (d, 0.5H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (d, 3H).

Eksempel 13



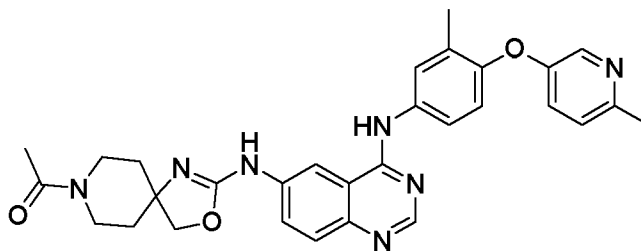
N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(3-oksa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

- 20 N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(3-oksa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles fra 2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3-oksa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-8-karboksylinnsyre tert-butylester ved standard BOC debeskyttelsesmetoder ved bruk av TFA i metylenklorid.

25

MS ESI (+) m/z 496 (M+1) funnet;

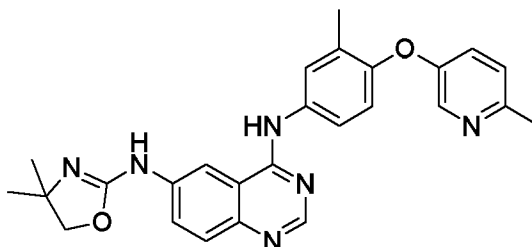
- ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 2H)
- 30 2.50 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (m, 2H).

Eksempel 14

1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3-
 5 oksa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-8-yl)-etanon

1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3-
 oksa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-8-yl)-etanon fremstilles fra N4-[3-metyl-4-(6-
 metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(3-oksa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-

10 quinazolin-4,6-diamin ved standard acetyleringsmetoder ved bruk av eddiksyreanhydrid
 i en blanding av pyridin og metylenklorid.

Eksempel 15

15

N6-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-
fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

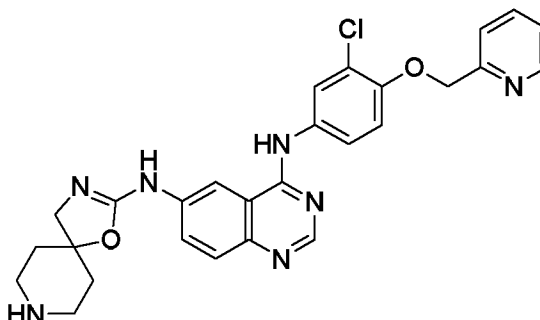
MS APCI (+) m/z 455 (M+1) funnet;

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.60 (m, 3H),
 7.28 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

25

37

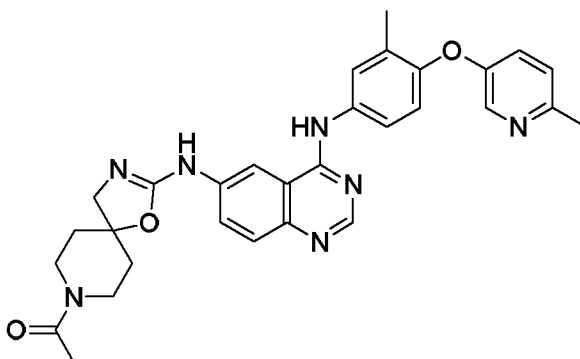
Eksempel 16

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(1-oksa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

- N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(1-oksa-3,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles fra 2-{4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-1-oksa-3,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-karboksylinisyre tert-butylester ved standard BOC debeskyttelsesmetoder ved bruk av TFA i metylenklorid.

MS ESI (+) m/z 516, 518 (M+1, Cl mønster) funnet;

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

Eksempel 17

1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-1-oksa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-etanon

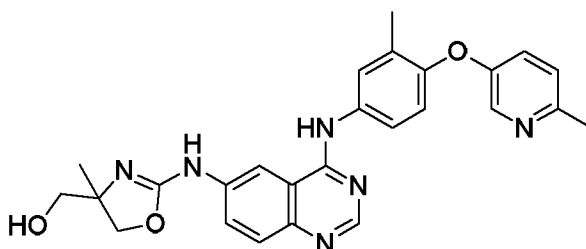
1-(2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-1-oksa-3,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-etanon fremstilles fra 2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-1-oksa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-karboksylinisyre tert-butylester ved standard BOC debeskyttelsesmetoder ved bruk av TFA i metylenklorid fulgt av standard acetyleringsmetoder ved bruk av eddiksyreanhydrid i en blanding av pyridin og metylenklorid.

10 MS ESI (+) m/z 538 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.87 (m, 2H).

15

Eksempel 18



(4-Metyl-2-{4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-4,5-dihydroooksazol-4-yl)-metanol

20

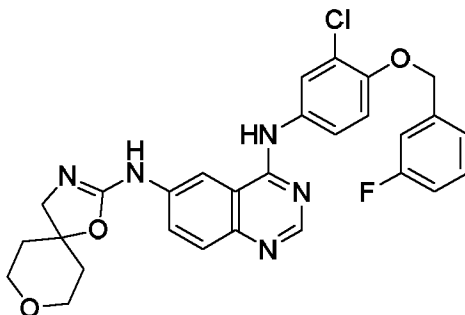
MS ESI (+) m/z 471 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

25

30

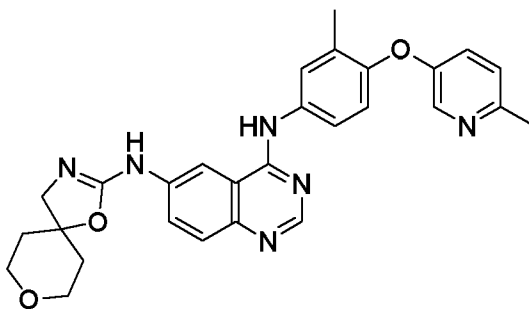
39

Eksempel 19

N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(1,8-dioksa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 534 (M+1) funnet;

¹H NMR (400 mHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (bs, 1H),
 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.15
 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

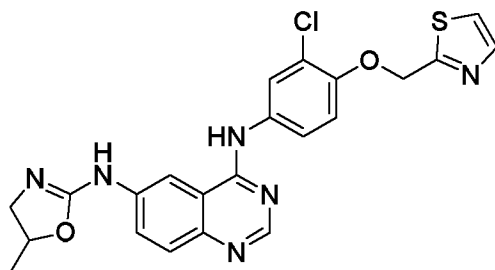
Eksempel 20

N6-(1,8-Dioksa-3-azaspiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-quinamin

MS ESI (+) m/z 497 (M+1) funnet;

¹H NMR (400 mHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63
 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 2.53 (s,
 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

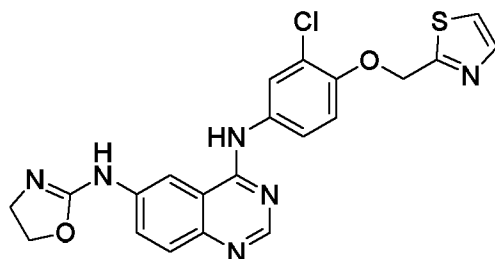
40

Eksempel 21

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(5-metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-
 5 quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 467, 469 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.13 (s, 1H),
 10 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.82
 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).

Eksempel 22

15

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-
 15 4,6-diamin

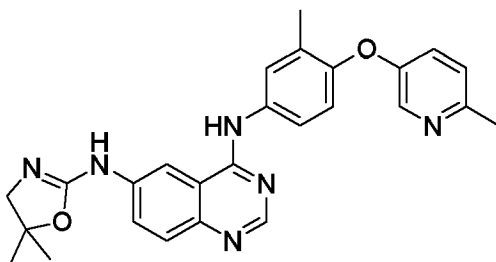
MS ESI (+) m/z 453, 455 (M+1, Cl mønster) funnet;

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H),
 20 7.80 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.62
 (m, 1H), 3.18 (m, 1H).

25

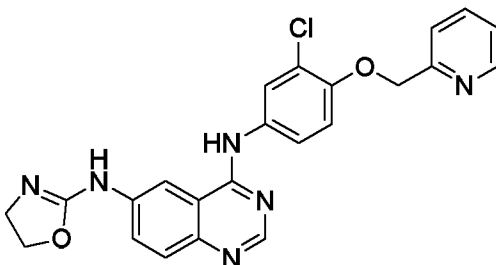
41

Eksempel 23

N6-(5,5-Dimetyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-
 5 fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 455 (M+1) funnet;

¹H NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (d, 1H),
 10 7.69 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.50
 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

Eksempel 24

15

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-quinazolin-
 4,6-diamin

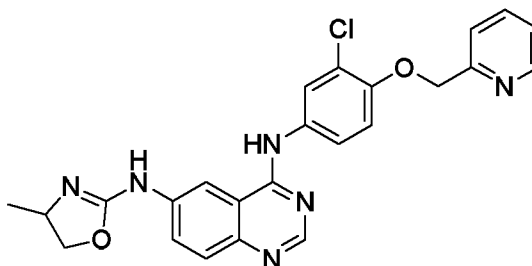
MS ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, Cl mønster) funnet;

20

¹H NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 9.53 (bs, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (bs,
 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H),
 5.29 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.62 (m, 2H).

25

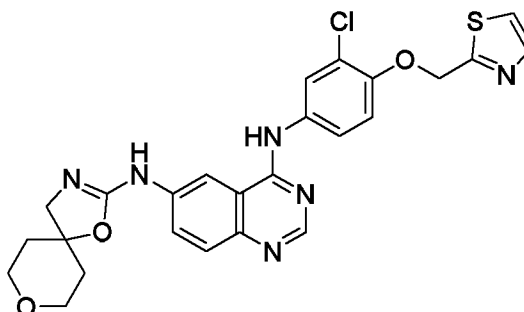
42

Eksempel 25

5 N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, Cl mønster) funnet;

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

Eksempel 26

15

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(1,8-dioksa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

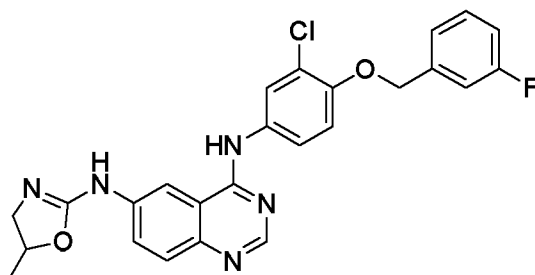
MS ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, Cl mønster) funnet;

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

25

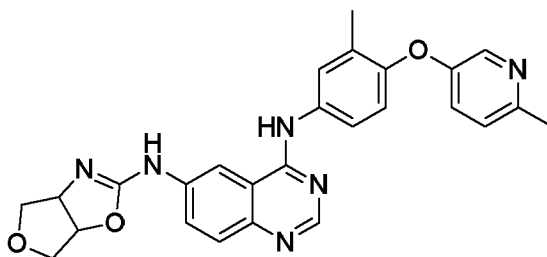
43

Eksempel 27

N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(5-metyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-
 5 quinazolin-4,6-diamin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (d, 1H),
 7.60 (dd, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.22
 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

10

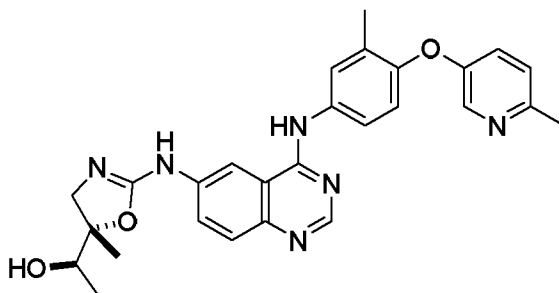
Eksempel 28

N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-
 15 d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 469 ($M+1$) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.70 (m, 3H),
 20 7.62 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.17
 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

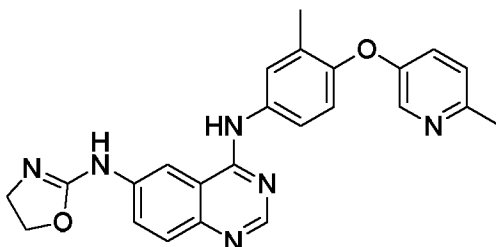
44

Eksempel 29

5 (1RS, 5SR)-1-(5-metyl-2-(4-(3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)fenylamino)quinazolin-6-ylamino)-4,5-dihydrooksazol-5-yl)etanol

MS ESI (+) m/z 485 (M+1) funnet;

10 $^1\text{H NMR}$ (400 mHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.22 (m, 4H).

Eksempel 30

15

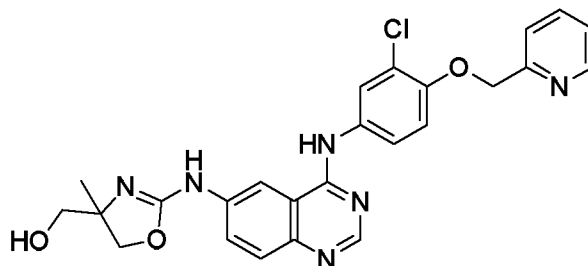
N6-(4,5-Dihydrooksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

20 MS ESI (+) m/z 427 (M+1) funnet;

$^1\text{H NMR}$ (400 mHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

25

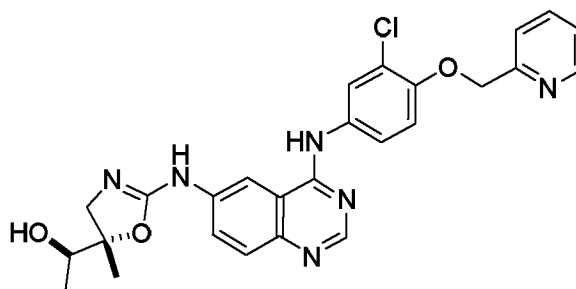
45

Eksempel 31

(2-{4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-4-metyl-4,5-
 5 dihydro-oksazol-4-yl)-metanol

MS ESI (+) m/z 491, 493 (M+1, Cl mønster)

funnet; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.64 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.43 (s, 2H), 1.26 (s, 3H).

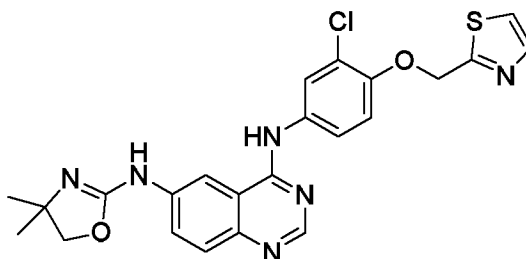
Eksempel 32

(1RS, 5SR)-1-(2-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)fenylamino)quinazolin-6-ylamino)-
 15 5-metyl-4,5-dihydrooksazol-5-yl)etanol

MS ESI (+) m/z 505, 507 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.98 (q, 1H), 3.56 (d, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).

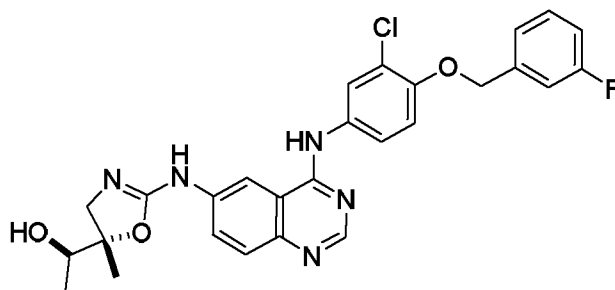
46

Eksempel 33

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,4-dimetyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-
quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 481, 483 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H),
 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.17 (d,
 2H), 1.28 (s, 6H).

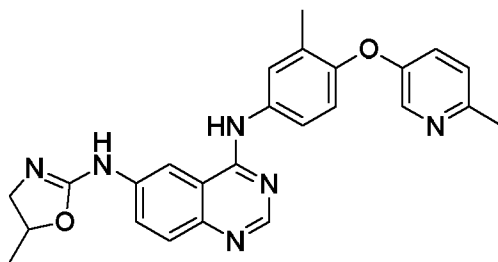
Eksempel 34

(1-RS, 5SR)-1-(2-(4-(3-fluorbenzyloxy)-3-klorfenylamino)quinazolin-6-ylamino)-
5-metyl-4,5-dihydroooksazol-5-yl)etanol

MS ESI (+) m/z 522, 524 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H),
 7.65 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H),
 5.16 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (q, 1H), 3.55 (d, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).

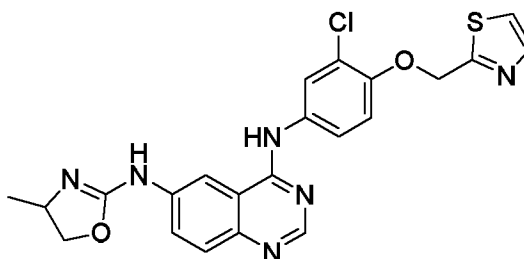
47

Eksempel 35

N6-(5-Metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-
 5 fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 441 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H),
 10 7.69 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.73 (m, 1H),
 2.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (d, 3H).

Eksempel 36

15

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-
quinazolin-4,6-diamin

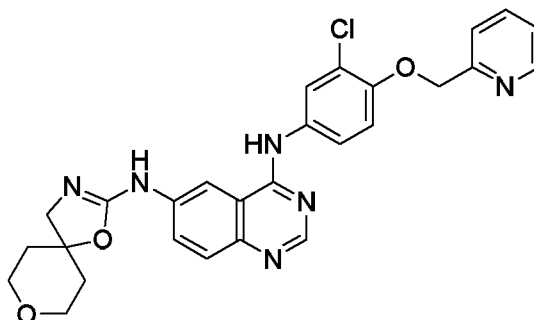
MS APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, Cl mønster) funnet;

20

^1H NMR (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H),
 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.47
 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.18 (d, 3H).

25

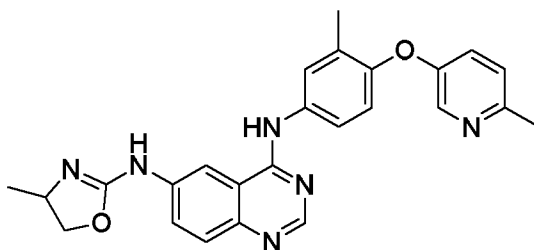
48

Eksempel 37

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(1,8-dioksa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 517, 519 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

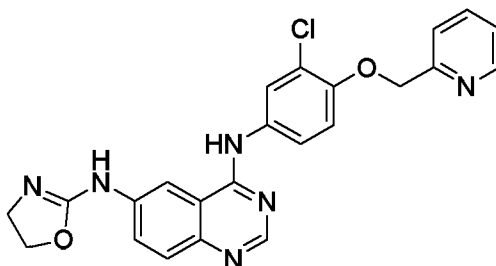
Eksempel 38

N6-(4-Metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(6-metylpyridin-3-yloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 441 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (d, 3H).

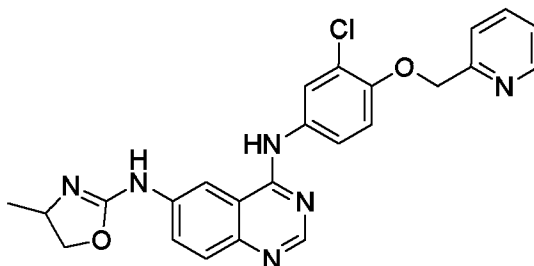
49

Eksempel 39

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-quinazolin-
 5 4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.53 (bs, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.62 (m, 2H).

Eksempel 40

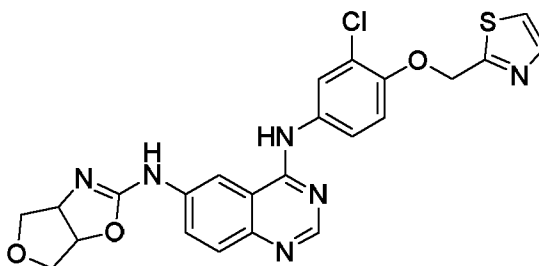
N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-
 15 quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

25

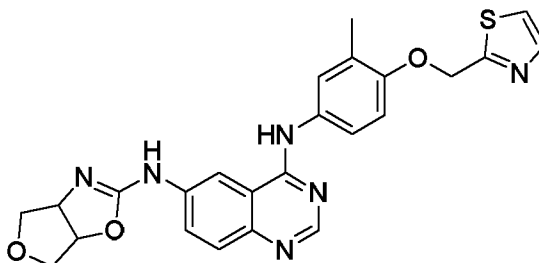
50

Eksempel 41

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS APCI (+) m/z 495, 497 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

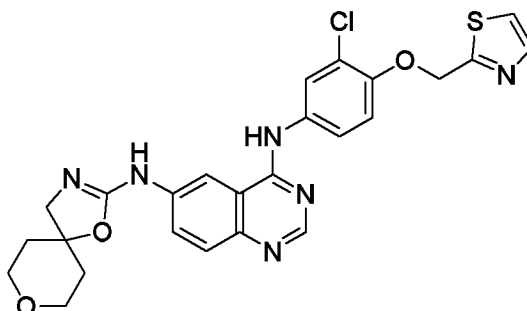
Eksempel 42

N4-[3-metyl-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 475 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.34 (m, 3H).

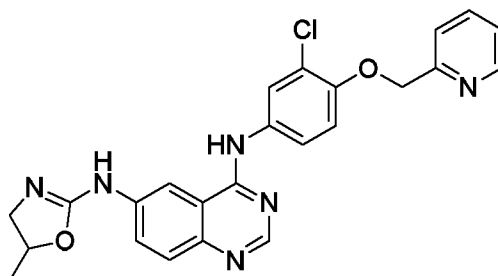
51

Eksempel 43

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(1,8-dioksa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, Cl mønster) funnet;

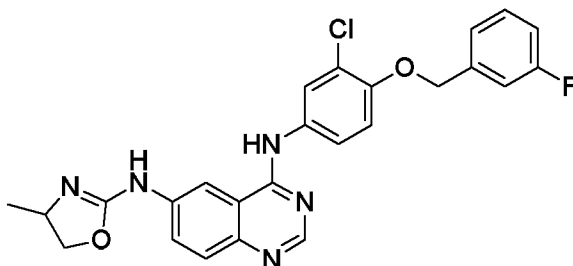
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

Eksempel 44

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(5-metyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, Cl mønster) funnet;

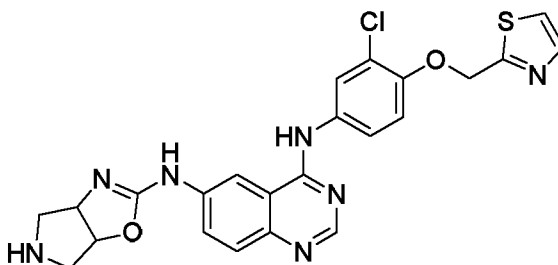
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.34 (d, 3H).

Eksempel 45

N4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-
 5 quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 478 (M+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.76 (d, 1H),
 10 7.64 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.47
 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.19 (d, 3H).

Eksempel 46

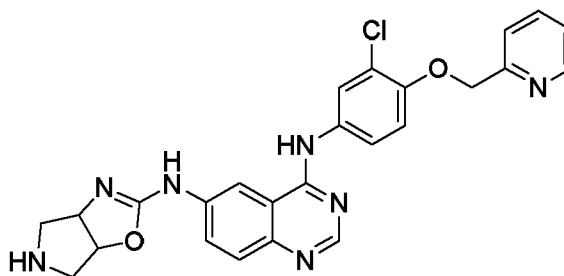
N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-
 15 d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-
 20 d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles fra 2-{4-[3-klor-4-(tiazol-2-
 ylmeloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydro-pyrrolo[3,4-
 d]oksazol-5-karboksylinisyre tert-butylester ved standard BOC debeskyttelsesmetoder
 ved bruk av TFA i metylenklorid.

25 MS APCI (+) m/z 494, 496 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (br. s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.85 (m, 2H).

5 Eksempel 47



N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

10

N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin fremstilles fra 2-{4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-3a,4,6,6a-tetrahydro-pyrrolo[3,4-d]oksazol-5-karboksylinsyre tert-butylester ved standard BOC debeskyttelsesmetoder ved bruk av TFA i metylenklorid.

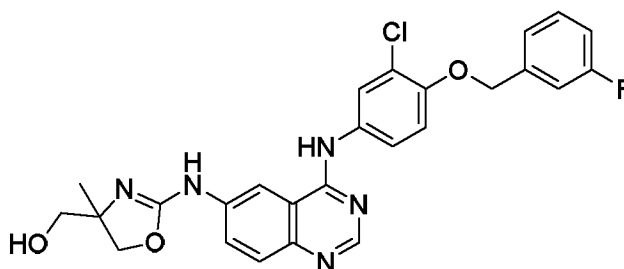
15

MS APCI (+) m/z 488, 490 ($M+1$, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.84 (m, 2H).

20

Eksempel 48



25

54

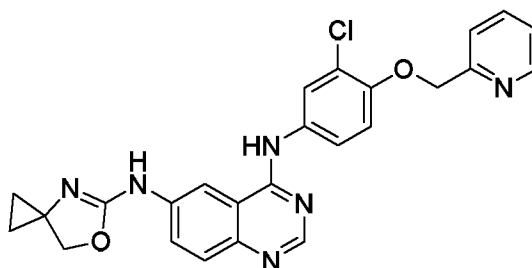
(2-{4-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-4-metyl-4,5-dihydro-oksazol-4-yl)-metanol

MS ESI (+) m/z 508, 510 (M+1, Cl mønster) funnet;

5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 1.38 (s, 3H).

10 Eksempel 49



N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(6-oksa-4-aza-spiro[2.4]hept-4-en-5-yl)-quinazolin-4,6-diamin

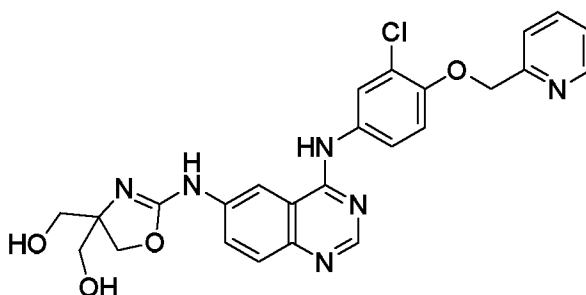
15

MS APCI (+) m/z 473, 475 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).

20

Eksempel 50



25

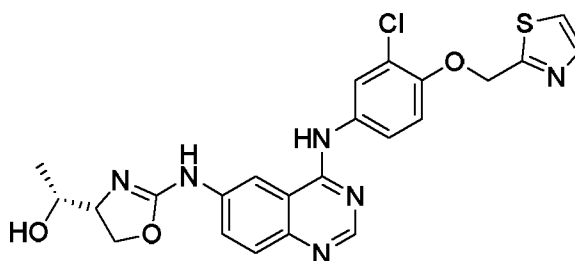
(2-{4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino]-quinazolin-6-ylamino}-4-hydroksymetyl-4,5-dihydro-oksazol-4-yl)-metanol

MS ESI (+) m/z 507, 509 (M+1, Cl mønster) funnet;

5

^1H NMR (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.29 (s, 4H).

10 **Eksempel 51**



(R)-1-((S)-2-(4-(3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)fenylamino)quinazolin-6-ylamino)-4,5-dihydrooksazol-4-yl)etanol

15

(R)-1-((S)-2-(4-(3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)fenylamino)quinazolin-6-ylamino)-4,5-dihydrooksazol-4-yl)etanol fremstilles fra (1R, 4S)-N6-[4-(1-tert-butoksyetyl)-4,5-dihydrooksazol-2-yl]-N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin ved standard debeskyttelsesmetoder ved bruk av TFA i metylenklorid.

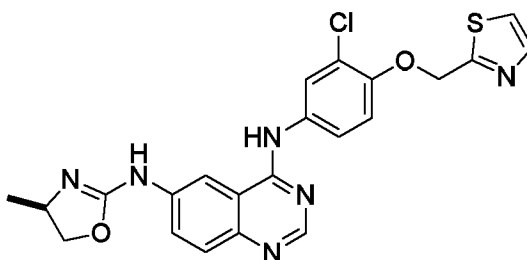
20

MS ESI (+) m/z 497, 499 (M+1, Cl mønster) funnet;

^1H NMR (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.06 (d, 3H).

25

30

Eksempel 52

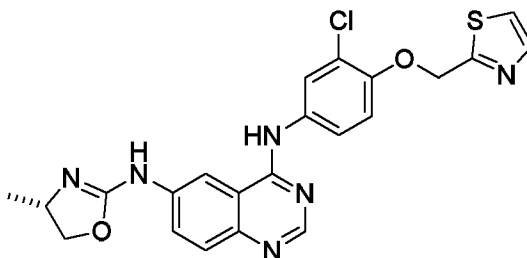
- 5 (R)-N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

Fremstilt ved bruk av (R)-2-aminopropan-1-ol.

- 10 MS APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.18 (d, 3H).

15

Eksempel 53

- 20 (S)-N4-[3-klor-4-(tiazol-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(4-metyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

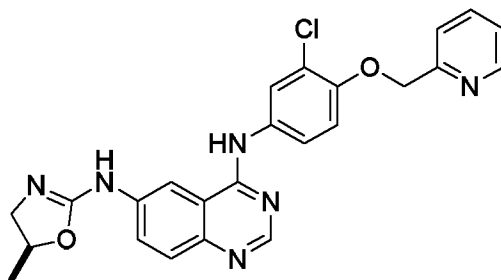
Fremstilt ved bruk av (S)-2-amino-propan-1-ol.

MS APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, Cl mønster) funnet;

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.18 (d, 3H).

57

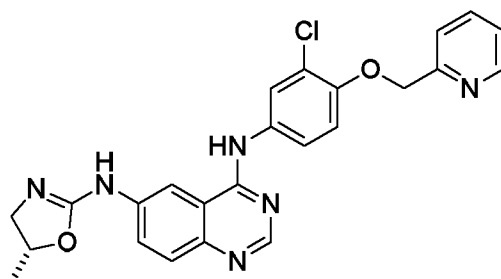
Eksempel 54

(S)-N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(5-metyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

Fremstilt ved bruk av (S)-1-amino-propan-2-ol.

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, Cl mønster) funnet;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.34 (d, 3H).

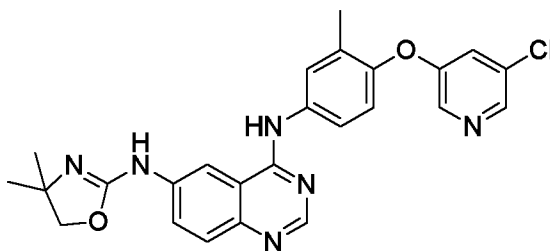
Eksempel 55

(R)-N4-[3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenyl]-N6-(5-metyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

Fremstilt ved bruk av (R)-1-amino-propan-2-ol.

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, Cl mønster) funnet;

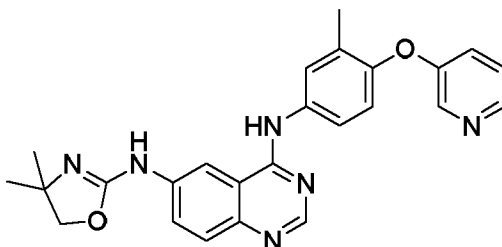
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.34 (d, 3H).

Eksempel 56

- 5 N4-[4-(5-Klorpyridin-3-yloksy)-3-metyl-fenyl]-N6-(4,4-dimetyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 475 477 (m+1, Cl mønster) funnet;

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) 9.62 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

Eksempel 57

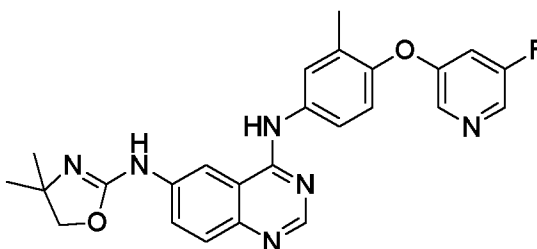
15

N6-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-N4-[3-metyl-4-(pyridin-3-yloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

- 20 MS ESI (+) m/z 441 (m+1) funnet;

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) 9.54 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

25

Eksempel 58

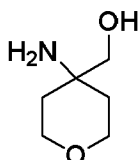
- 5 N6-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-N4-[4-(5-fluor-pyridin-3-yloksy)-3-metyl-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin

MS ESI (+) m/z 459 (m+1) funnet;

- ¹H NMR (400 mHz, DMSO d₆) 9.70 (bs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (m 2H), 7.29 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).
- 10

Aminoalkholene som benyttes i eksemplene ovenfor er enten kjente forbindelses eller fremstilles som beskrevet nedenfor.

15

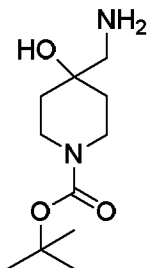
Eksempel 59

- 20 Fremstilling av (4-aminotetrahydropyran-4-yl)-metanol

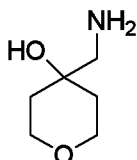
(4-Amino-tetrahydropyran-4-yl)-metanol ble fremstilt ved å sette LAH (99%, 1,2 g), porsjonsvis til en omrørt løsning av 4-aminotetrahydropyran-4-karboksylinisyre-hydroklorid (2,0 g, 11,0 mmol) i THF (30 ml) ved 0°C. Etter ferdig tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen til romtemperatur og omrøres i 1 time.

- 25 Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og kvensjes forsiktig ved porsjonsvis tilsetning av Na₂SO₄·10H₂O (4 g). Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat, varmes opp til romtemperatur og filtreres gjennom celitt for å gi det ønskede produkt.

60

Eksempel 60Fremstilling av 4-aminometyl-4-hydroksypiperidin-1-karboksylinisyre tert-butylester

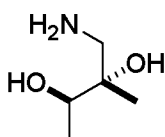
- 5 4-Aminometyl-4-hydroksy-piperidin-1-karboksylinisyre tert-butylester fremstilles fra 1-oksa-6-aza-spiro[2.5]octane-6-karboksylinisyre tert-butylester (Bourrain *et al Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**(23):3369-3374 (1999)). Konsentrert vandig NH_4OH (6 ml) tilsettes til en oppløsning av 1-oksa-6-aza-spiro[2.5]octane-6-karboksylinisyre tert-butylester (0,50 g, 2,3 mmol) i MeOH (4 ml) ved 0°C . Reaksjonsblandingen fjernes fra
- 10 avkjølingen og tillates oppvarming til romtemperatur. Etter 7 timer konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk og man oppnår det ønskede produkt som et hvitt faststoff.

Eksempel 61

15

Fremstilling av 4-aminometyltetrahydro-pyran-4-ol

- 4-Aminometyl-tetrahydro-pyran-4-ol fremstilles fra 1,6-dioksa-spiro[2.5]oktan. MeOH (3,5 ml) oppløsning av 1,6-dioksa-spiro[2.5]oktan (0,19 g, 1,7 mmol) tilsettes til
- 20 konsentrert vandig NH_4OH (4,3 ml) ved 0°C . Reaksjonsblandingen varmes opp til romtemperatur og omrøres i 16 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk og renses med kolonnekromatografi (10% MeOH, 2% Et_3N i DCM) og man oppnår 90 mg (41%) av det ønskede produkt som et hvitt faststoff.

25 **Eksempel 62**

Fremstilling av (2RS, 3SR)-1-amino-2-metylbutan-2, 3-diol

(2RS, 3SR)-1-Amino-2-metylbutan-2, 3-diol fremstilles fra eddiksyre 1,2-dimetylallylester. mCPBA (17 g, 69 mmol) settes langsomt til en omrørt oppløsning av eddiksyre 1,2-dimetylallylester (6,80 g, 53,1 mmol) i metylenklorid (500 ml). Etter 4 timer vaskes reaksjonsblandingen med mettet NaHCO₃, vann og brine. Det organisk sjikt tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres under redusert trykk. Rensing ved kolonnekromatografi med 20% dietyler i pentan, gjentatte ganger, gir (1-RS, 2-SR)-eddiksyre 1-(-2-metyloksiranyl)-etylester (3,45 g, 45%). En liten mengde (1-RS, 2-SR)-eddiksyre 1-(-2-metyloksiranyl)-etylester ble konvertert til (2RS, 3SR)-3,4-epoksy-3-metyl-2-butanaol (*JACS* (1990) **112**(13):5285) ved behandling med K₂CO₃ i MeOH for å bekrefte den relative stereokjemi av dette racemiske materialet. K₂CO₃ (1,54 g, 11,1 mmol) tilsettes til en omrørt oppløsning av eddiksyre (R*)-1-((S*)-2-metyloksiranyl)-etylester (1,70 g, 11,8 mmol) i MeOH (12 ml). Etter 1 time filtreres reaksjonsblandingen gjennom celitt. Filtratet tilsettes langsomt via en tilsetningstrakt, til 20 ml konsentrert vandig NH₄OH. Etter omrøring i 16 timer konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk og renses ved kolonnekromatografi (20% MeOH, 2% Et₃N i DCM) for å gi 0,97 g (69%) av det ønskede produkt som en lysegul olje.

20 **Eksempel 63**

Fremstilling av N⁴-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N⁶-(4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-N⁶-metylquinazolin-4,6-diamin

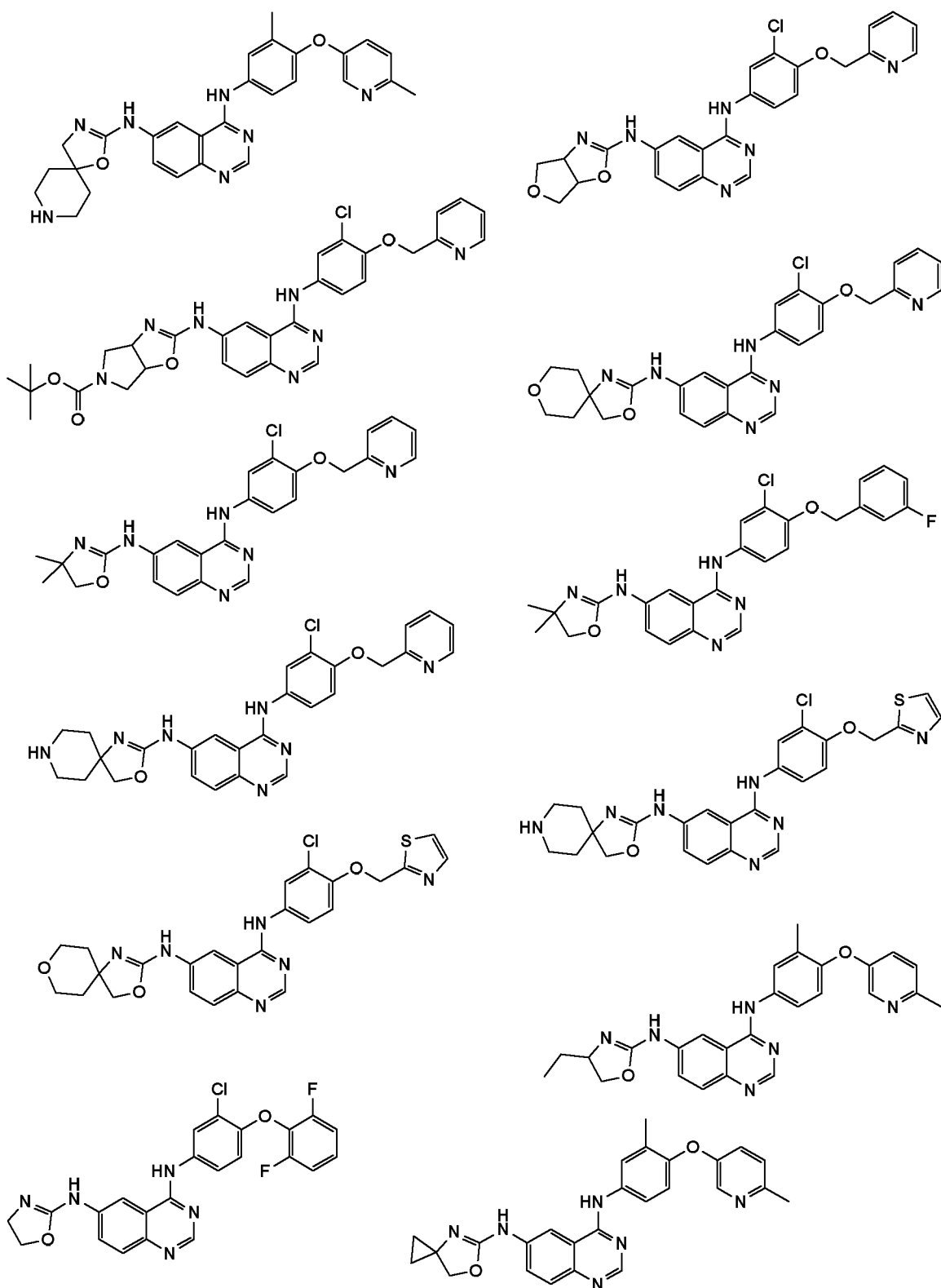
25 Trinn A: En oppløsning av N⁴-[3-klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-quinazolin-4,6-diamin (1,09 g, 2,76 mmol) og di-*t*-butyldikarbonat (2,0 g, 3,3 equiv) ble varmet opp i *t*-BuOH:DCE (1:1) i et forseglet rør til 90-95°C i 20 minutter og så avkjølt til romtemperatur. De flyktige stoffer ble fjernet under redusert trykk og produktet renses ved silikagelkromatografi (60% EtOAc/heksaner) og man oppnådde et gult faststoff (670 mg, 49%).

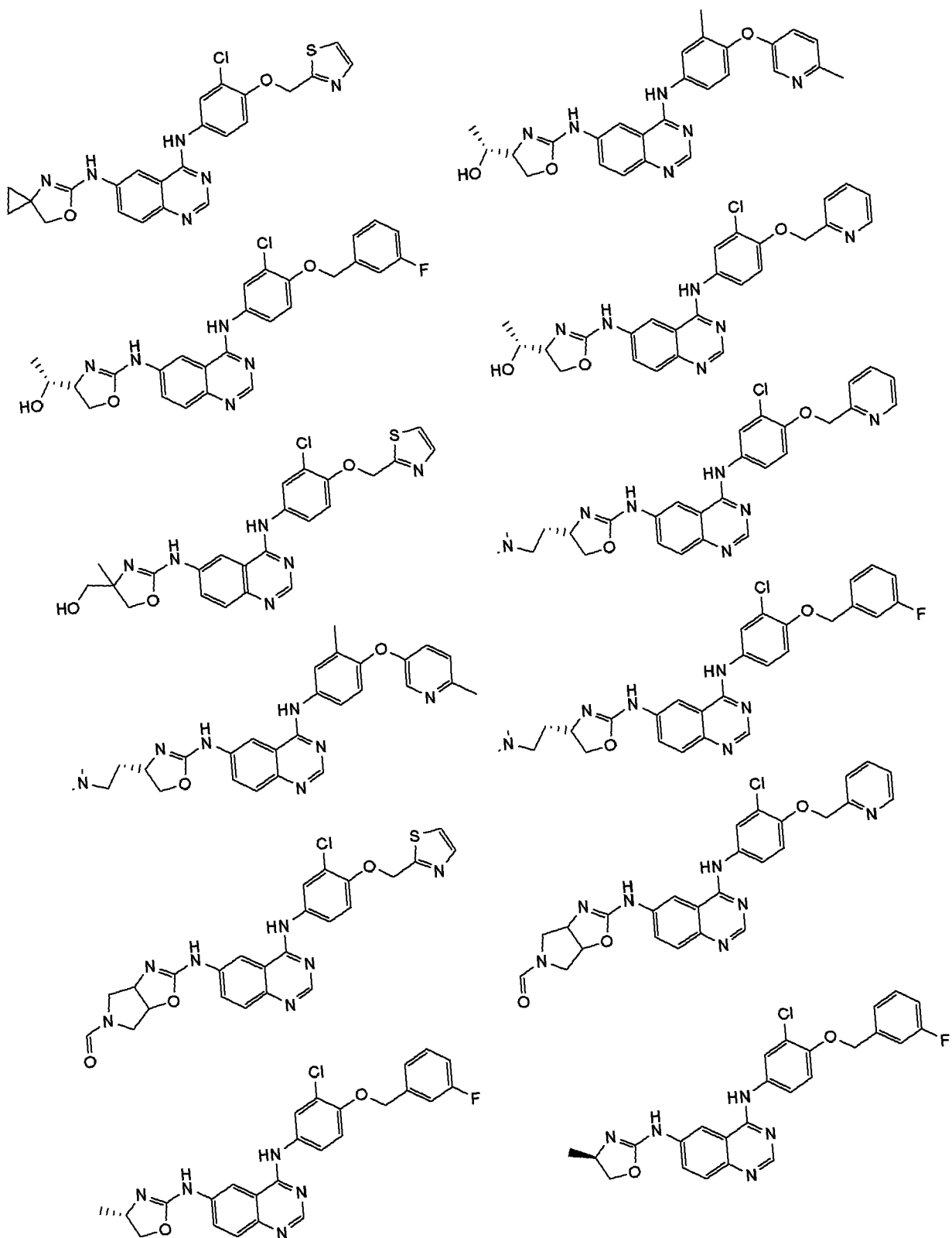
35 Trinn B: Det rensede materialet fra trinn A ble tatt opp i THF (5-10 ml) ved 0°C og LAH (1,0 M oppløsning i THF, 1 ekvivalent) ble tilsatt. Oppløsningen ble brakt til tilbaketilbake i 1 time og så avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med THF og kvensjet ved porsjonsvis tilsetning av overskytende natriumsulfat-dekahydrat. Reaksjonsblandingen ble filtrert og produktet renses ved silikagelkromatografi (100% EtOAc) og man oppnådde et gult faststoff.

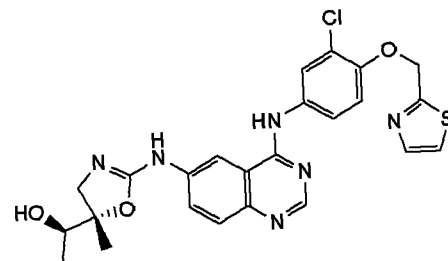
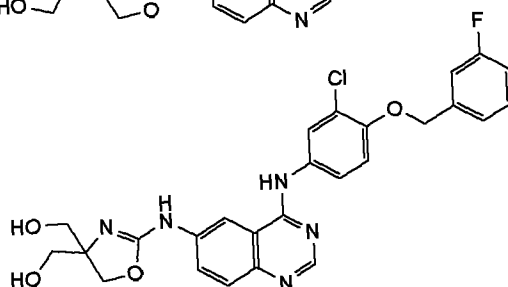
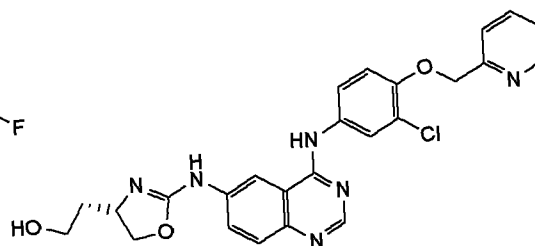
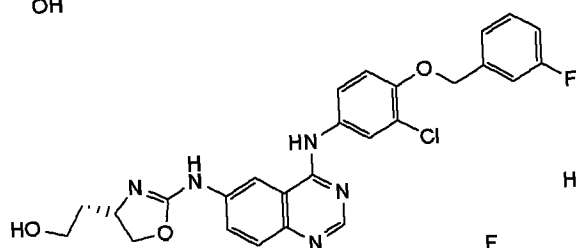
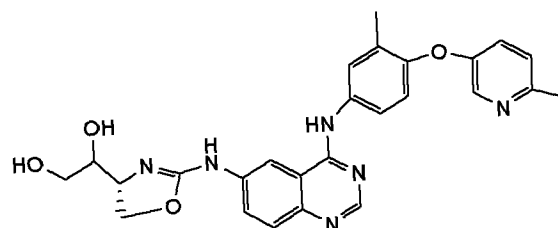
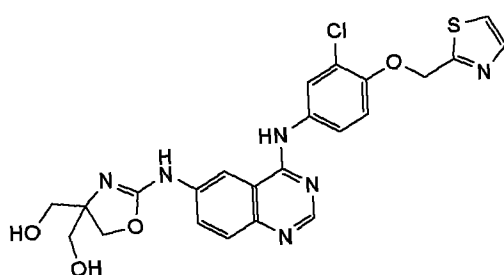
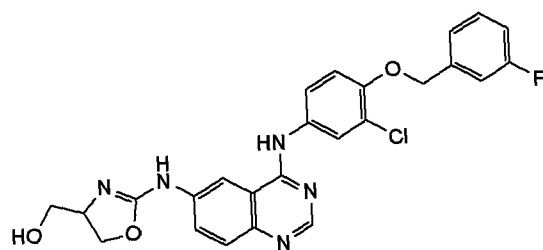
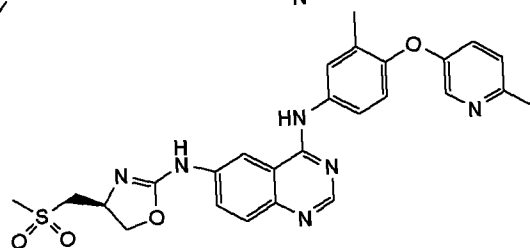
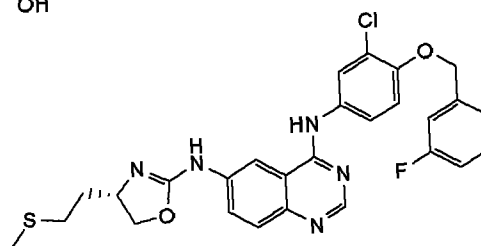
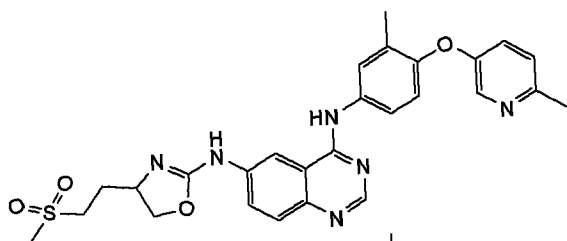
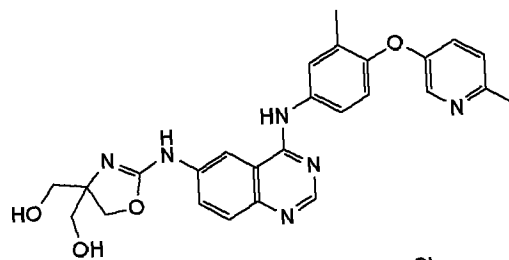
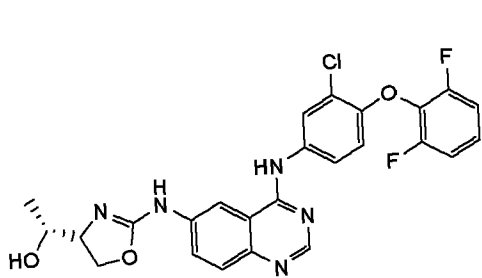
Trinn C: Det rensede materialet fra trinn B (63 mg, 0,15 mmol) ble tatt opp i THF (3 ml) og 2-kloretylisocyanat (32 μ l, 2,4 ekvivalenter) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 50°C inntil det dannet seg et tungt presipitat. Produktet oppnås som et
5 lysegult faststoff ved vakuumfiltrering (26 mg, 33%).

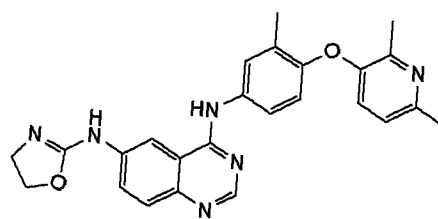
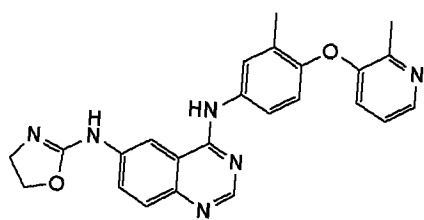
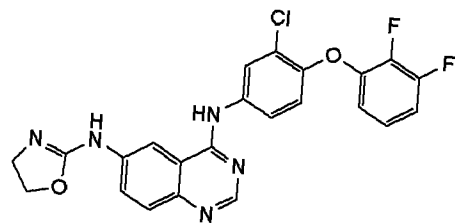
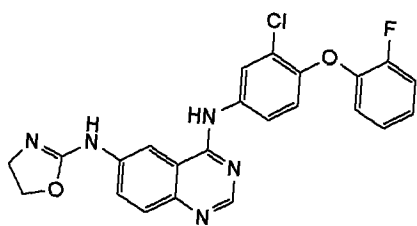
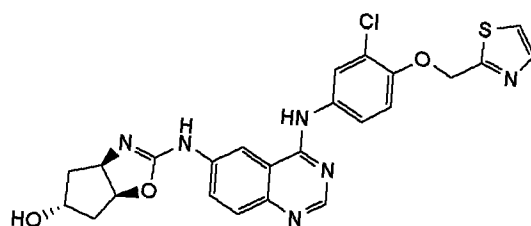
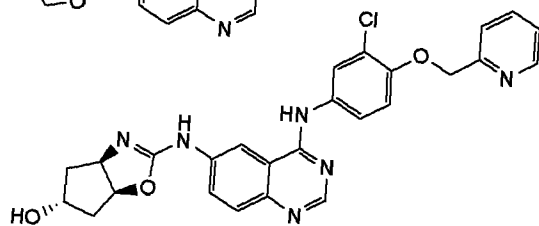
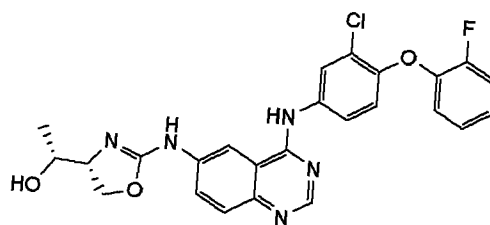
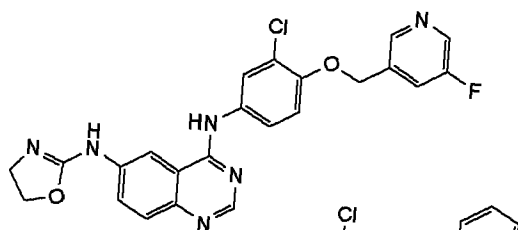
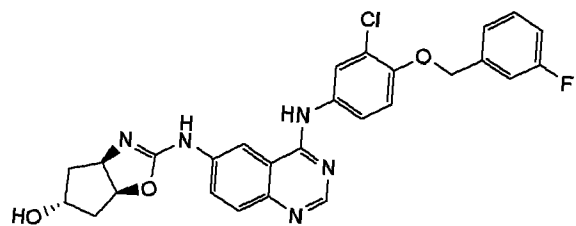
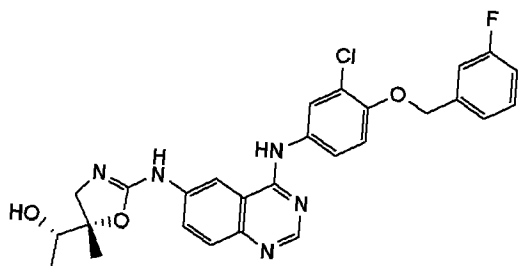
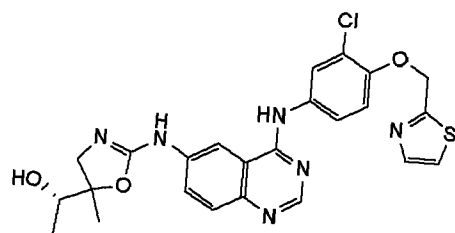
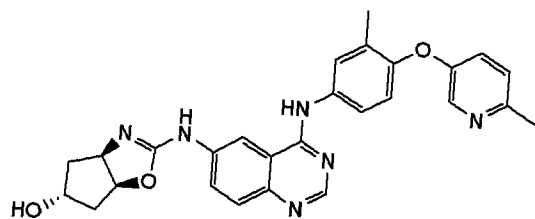
Trinn D: Det rensede materialet fra trinn C ble tatt opp i MeCN (2 ml) og 40% KF på alumina (130 mg, 18 ekvivalenter) ble tilsatt. Blandingen ble brakt til tilbaketilbake i 12 timer, fortynnet med MeCN og filtrert gjennom celitt. Silikagelkromatografi ga N⁴-[3-
10 klor-4-(3-fluorbenzyloksy)-fenyl]-N⁶-(4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-N⁶-metyl-quinazolin-4,6-diamin (6 mg, 25%).

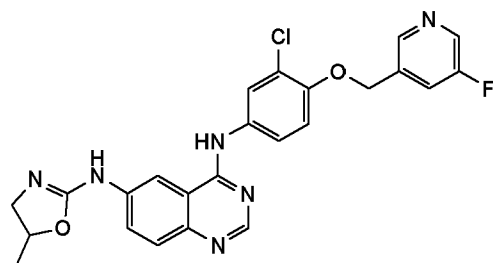
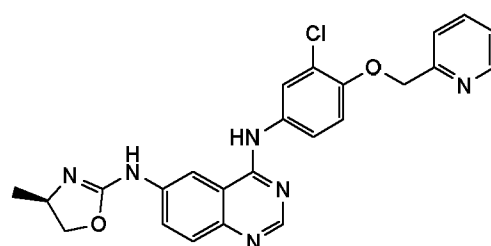
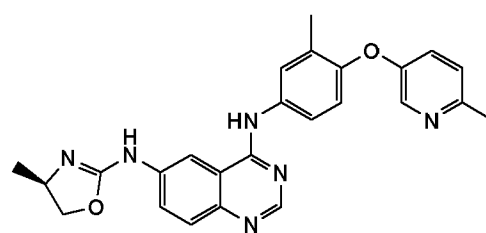
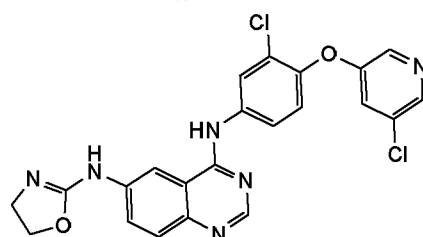
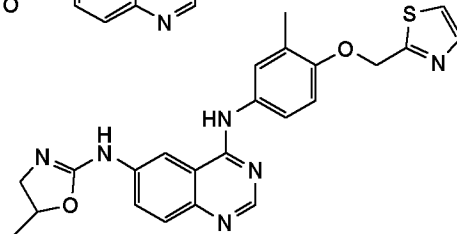
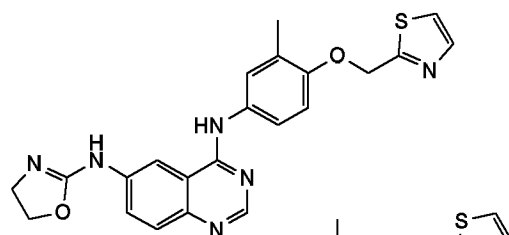
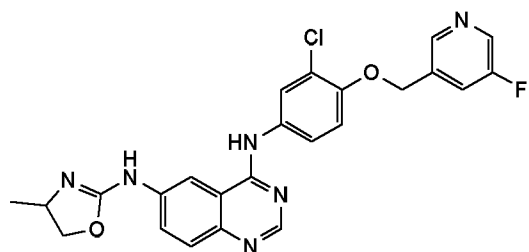
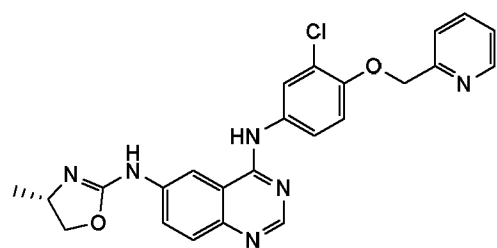
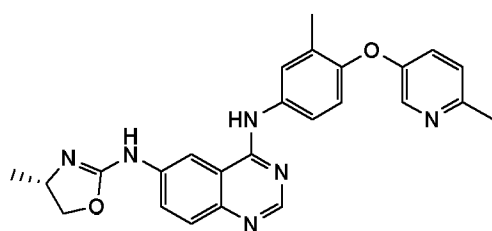
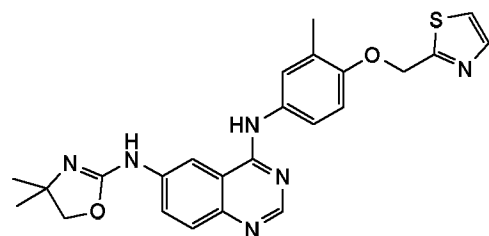
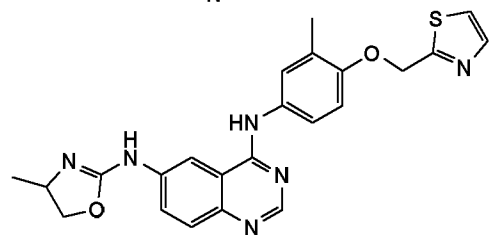
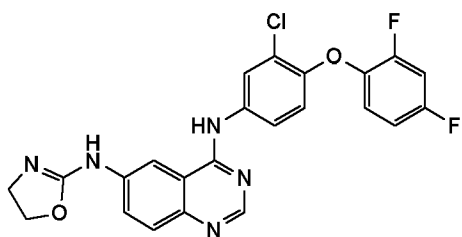
Ytterligere forbindelser inkluderer:

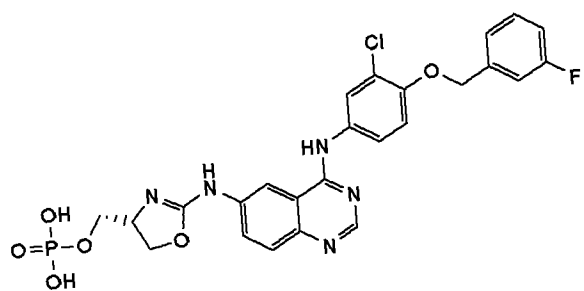
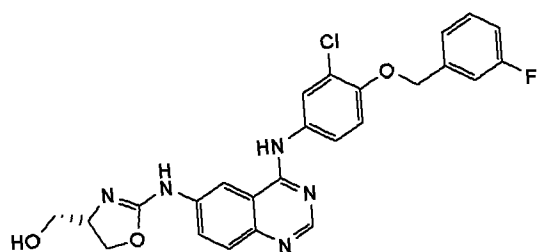
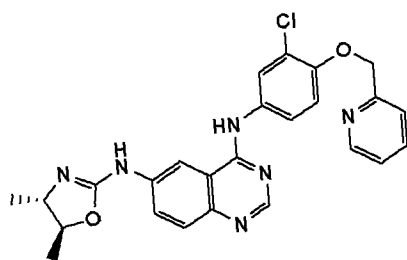
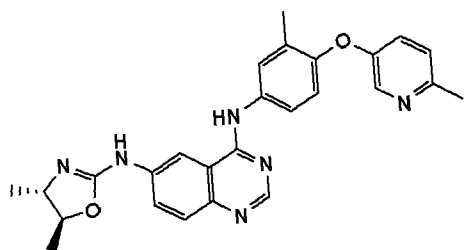
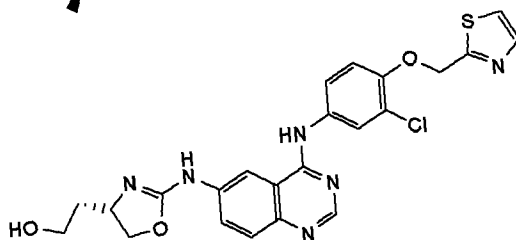
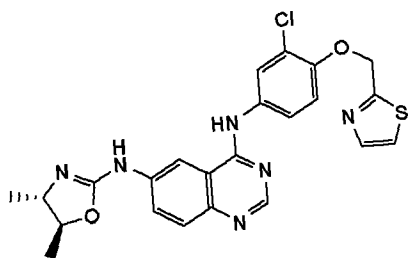
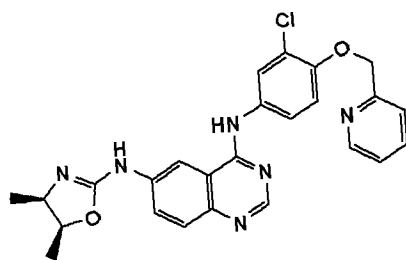
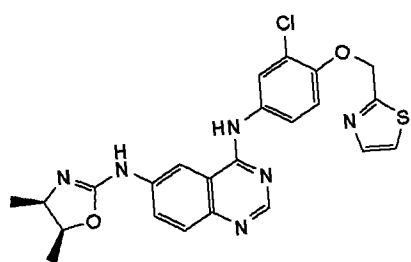
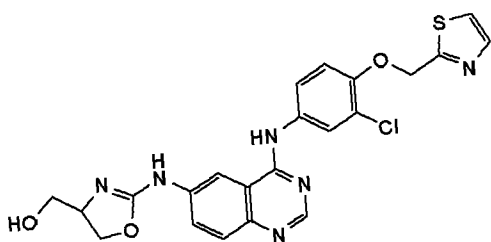
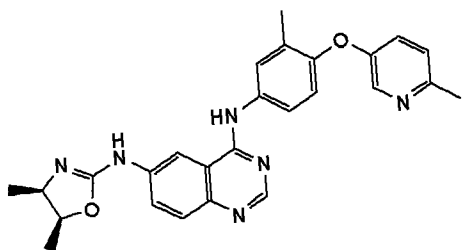


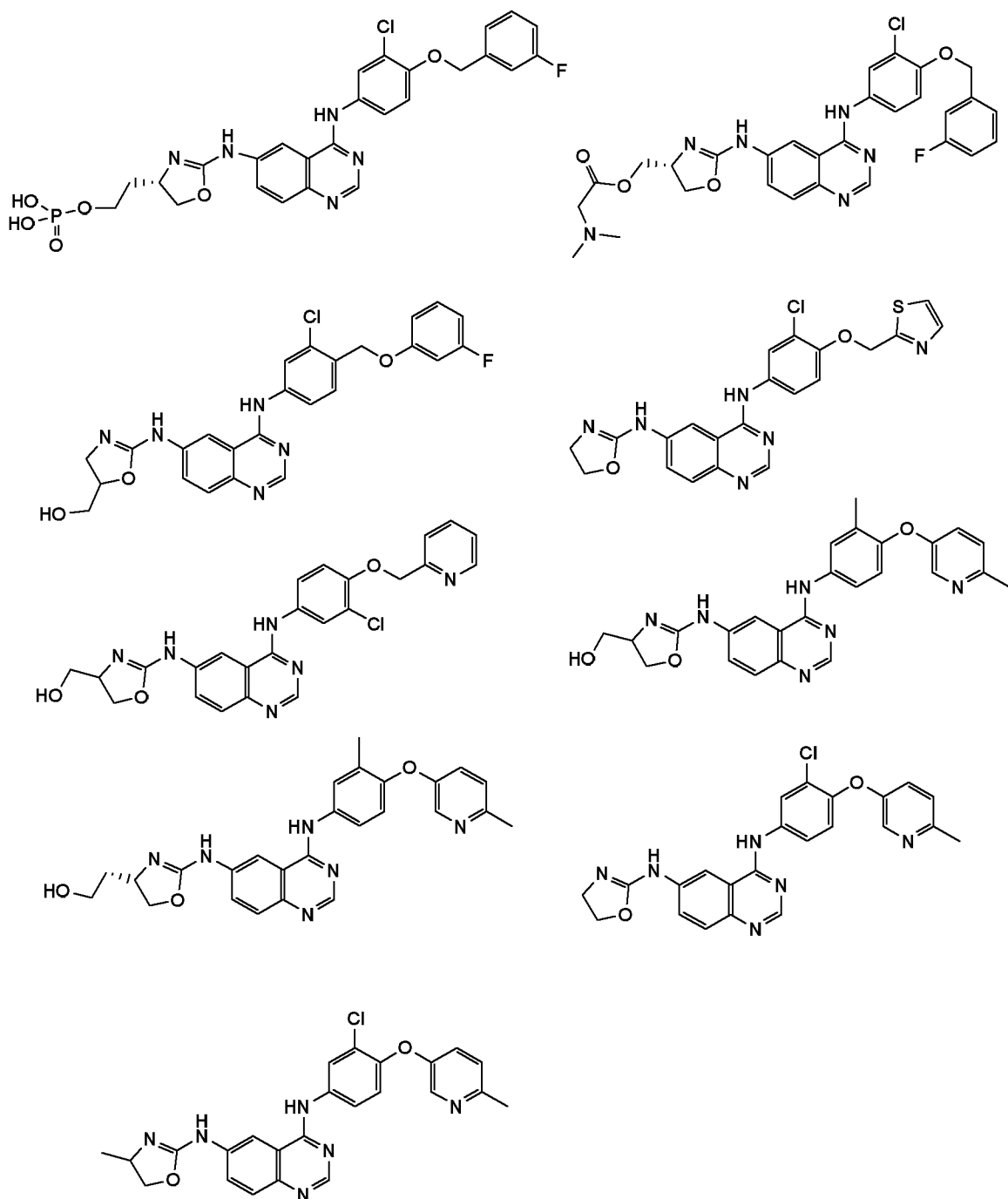








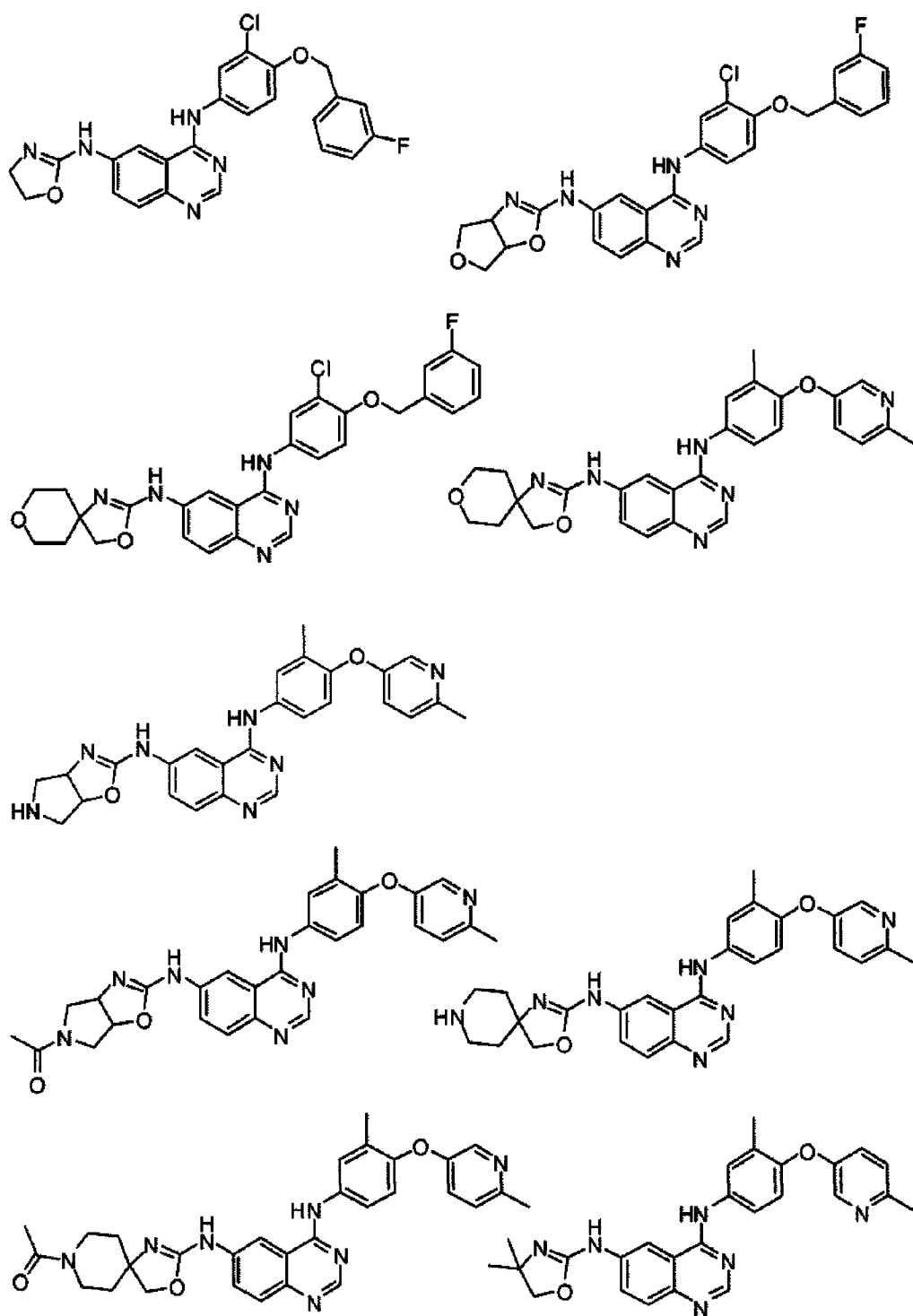




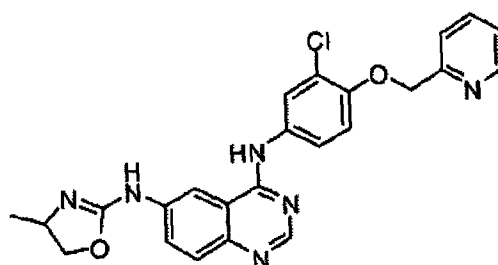
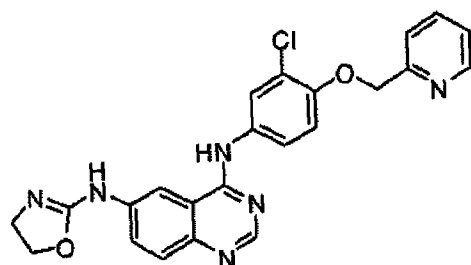
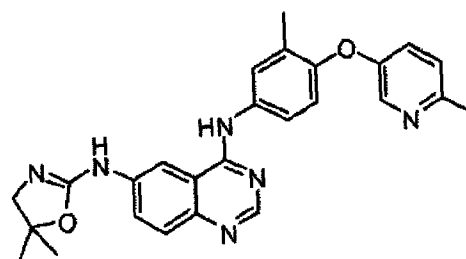
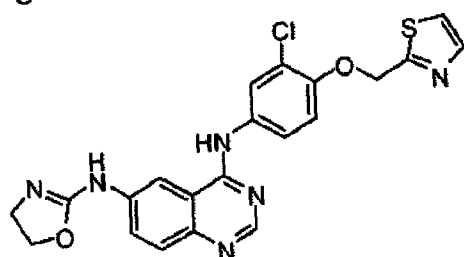
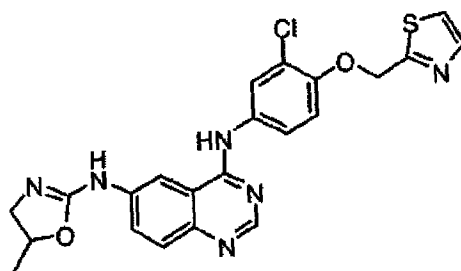
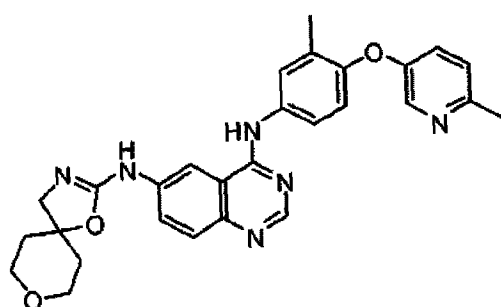
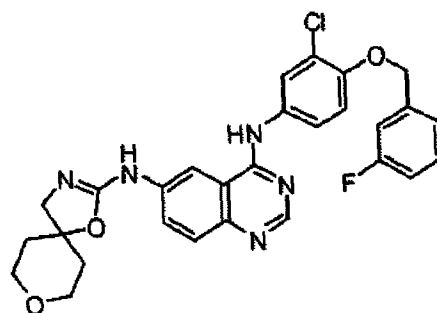
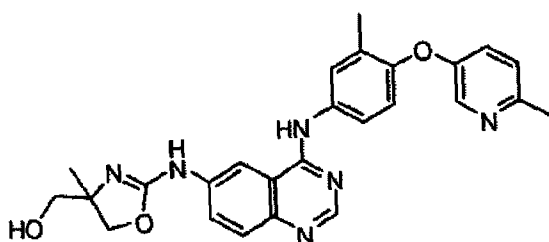
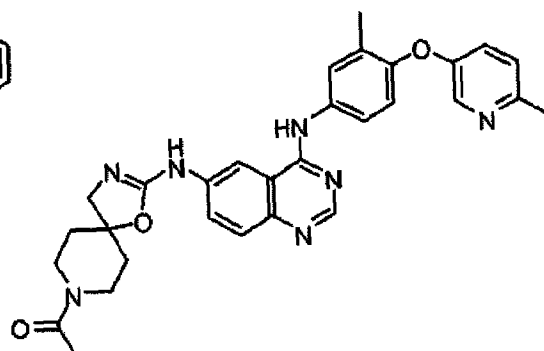
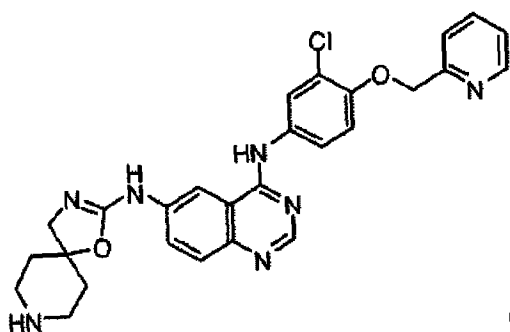
- Ordene "omfatter," "omfattende," "inkludert," "inkluderende" og "inkluderer", når de
- 5 benyttes i foreliggende beskrivelse og de følgende krav, er ment å spesifisere nærvær av angitte trekk, tall, komponenter eller trinn, men de utelukker ikke nærværet av eller tilsetning av ett eller flere ytterligere trekk, tall, komponenter, trinn eller grupper.

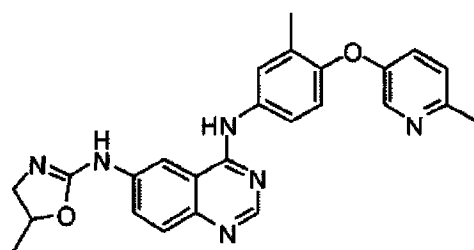
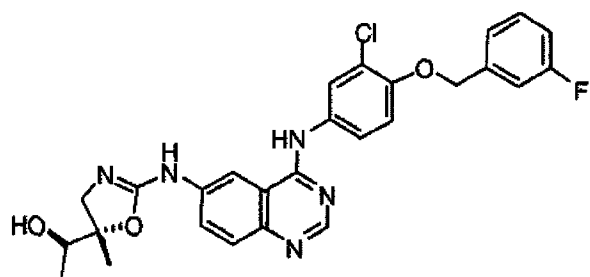
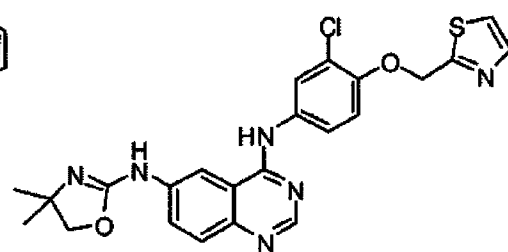
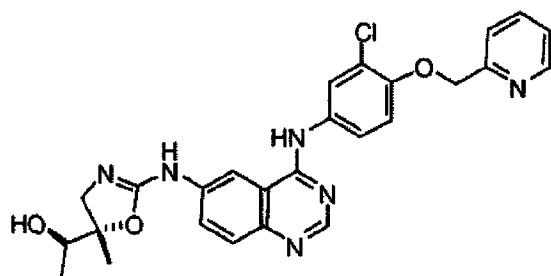
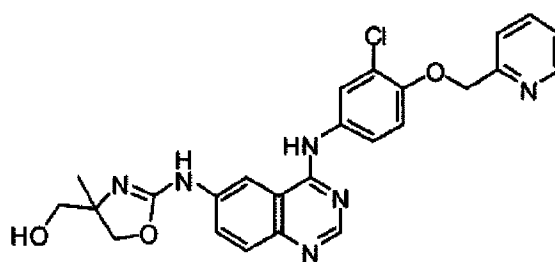
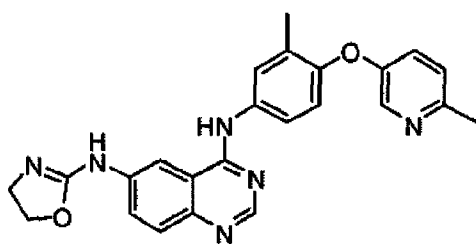
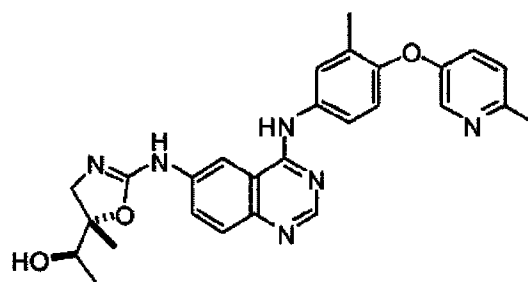
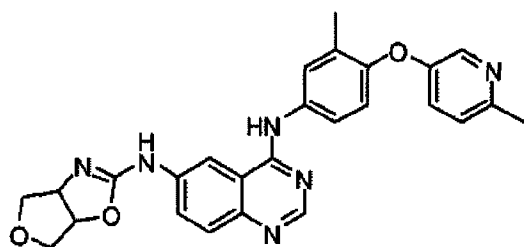
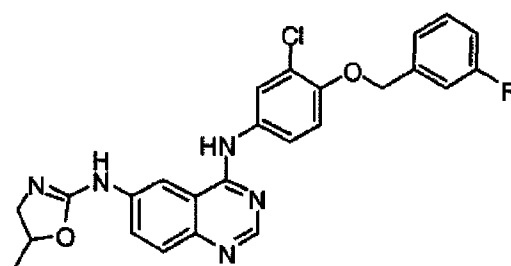
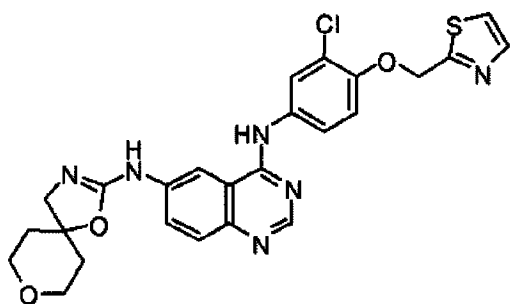
P a t e n t k r a v

1.
Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er valgt fra
5 strukturene:

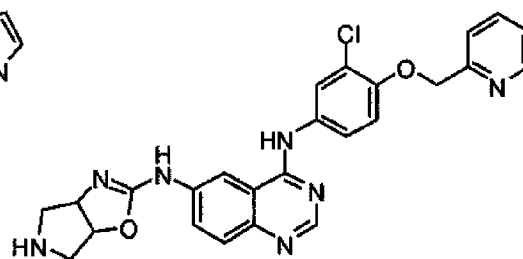
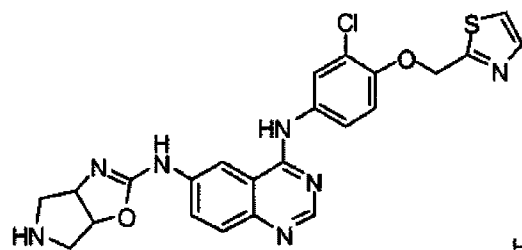
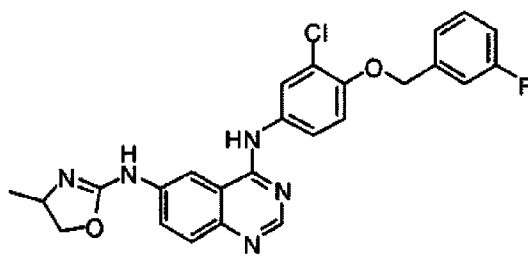
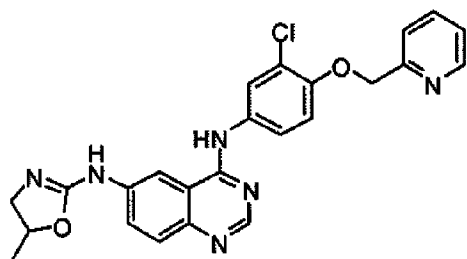
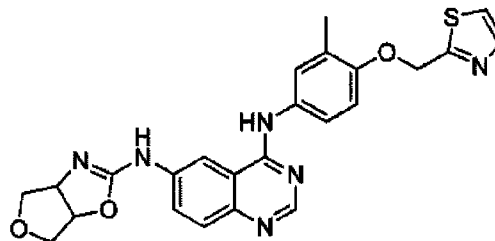
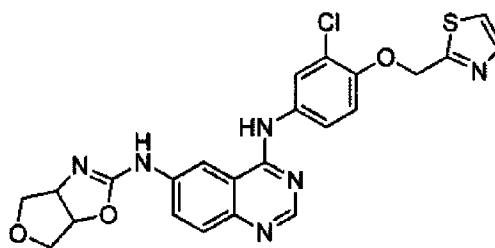
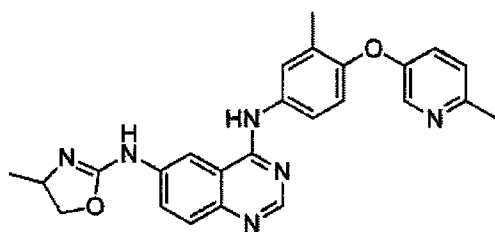
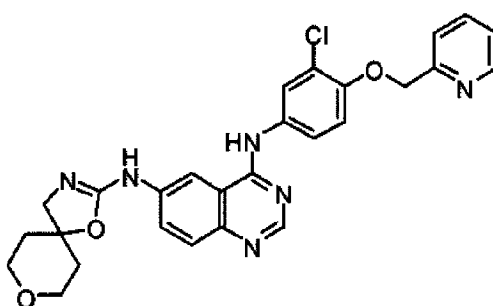
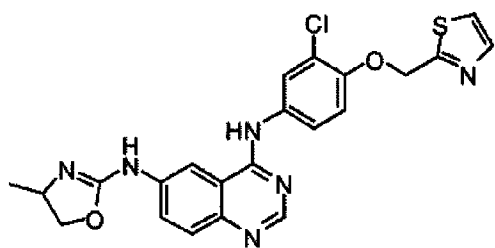


71

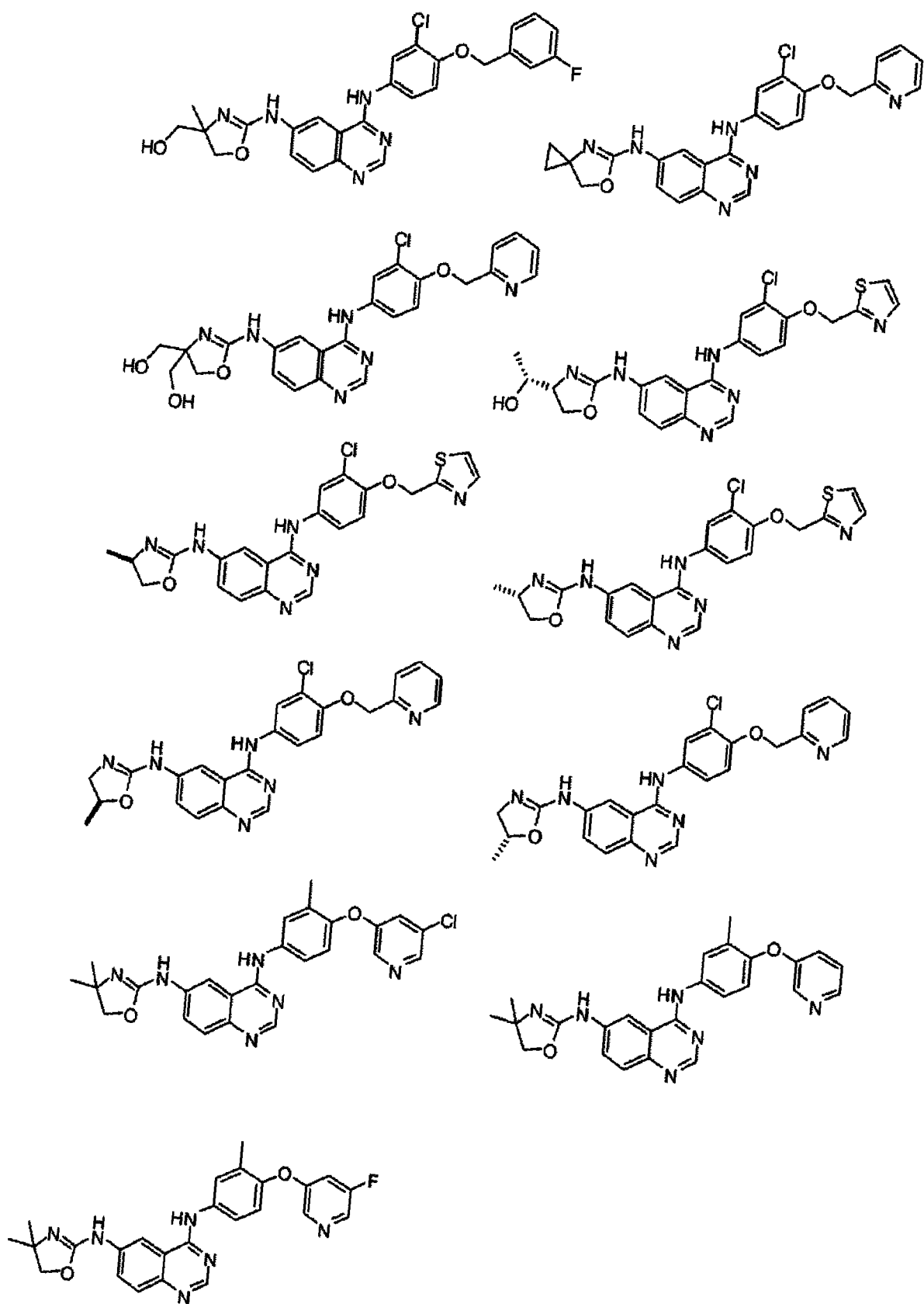




73

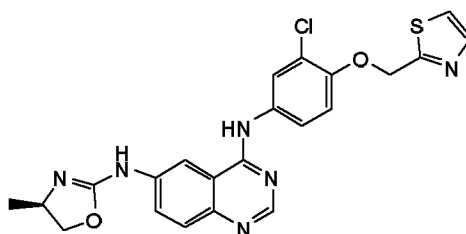


74



2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har strukturen:



5 og farmasøytiske akseptable salter derav.

3.

Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 eller 2 for fremstilling av et medikament for behandling av hyperproliferativ sykdom.

10

4.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller diluent.

1/6

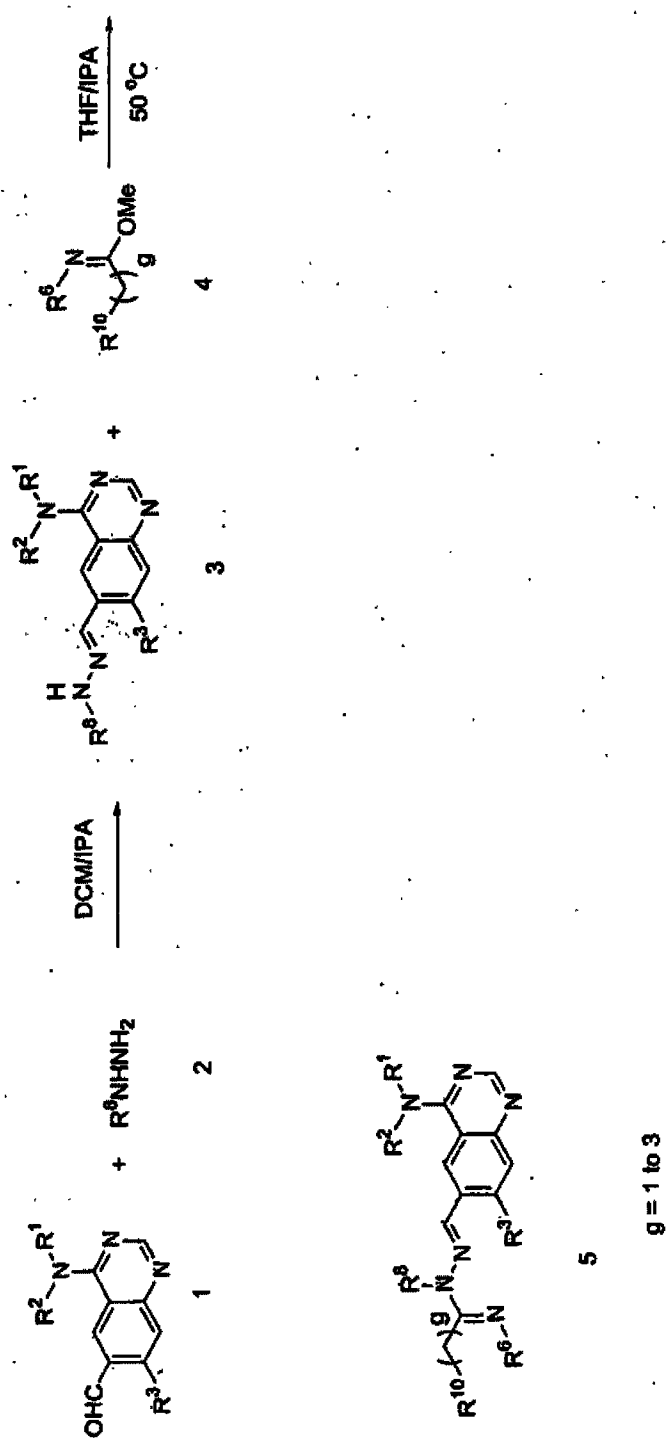
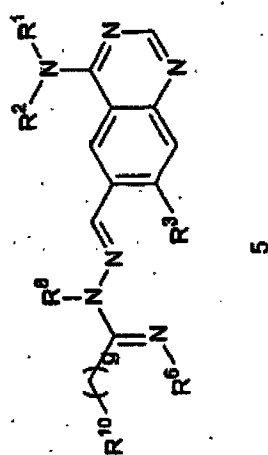
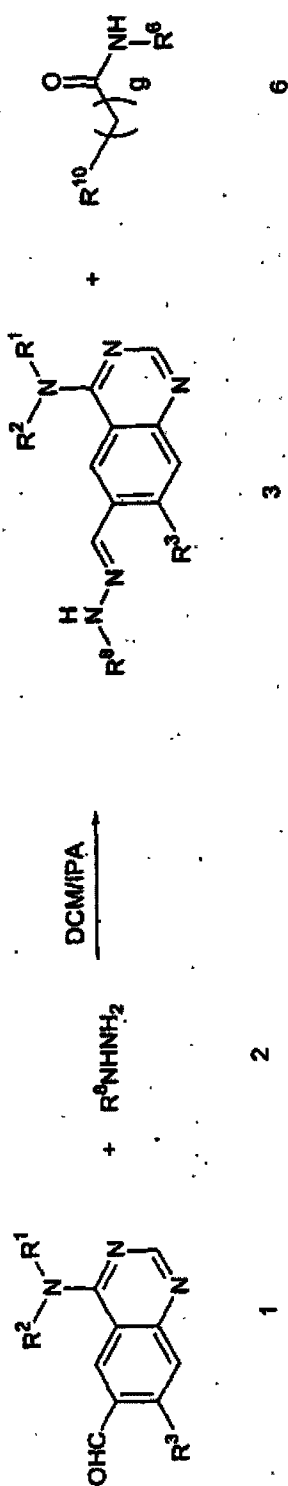


FIG. 1

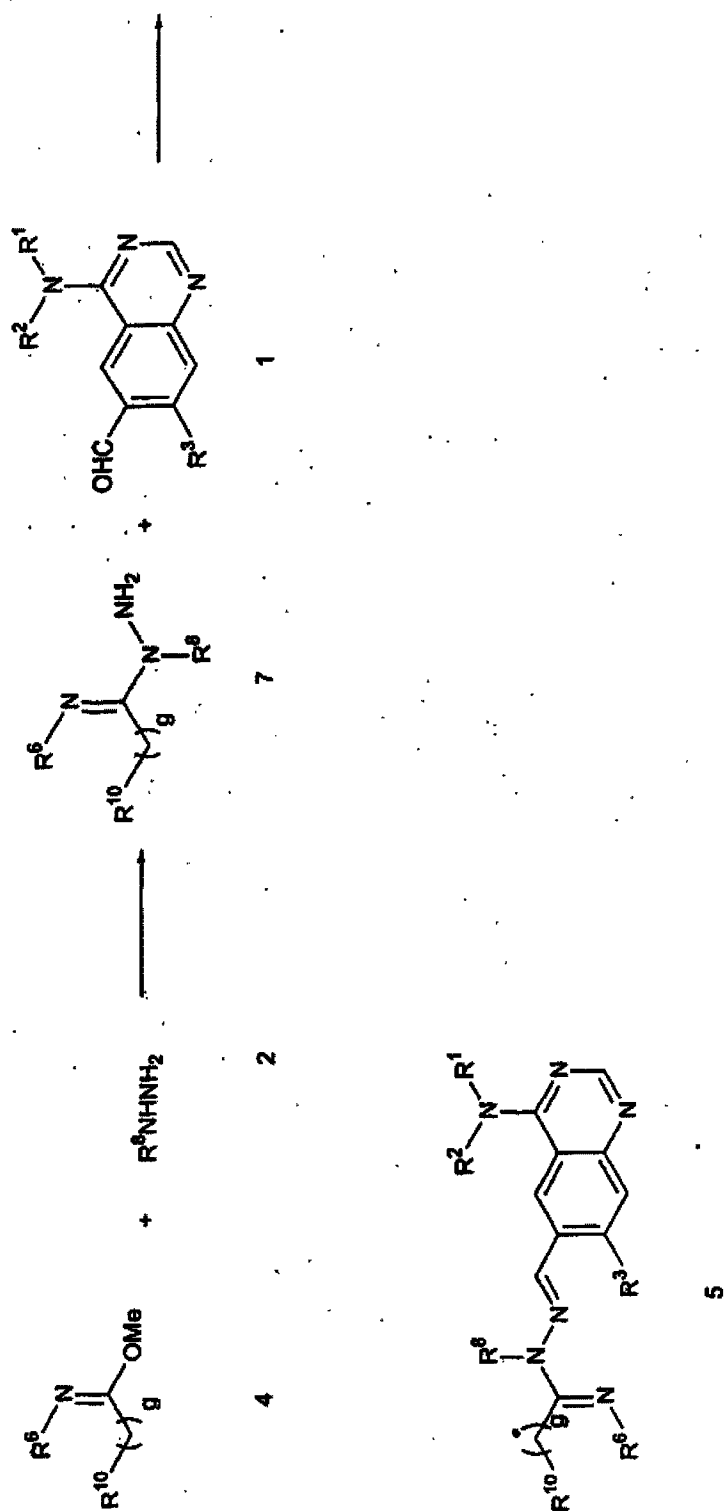
2/6



g = 1 to 3

FIG. 2

3/6



g = 1 to 3

FIG. 3

4/6

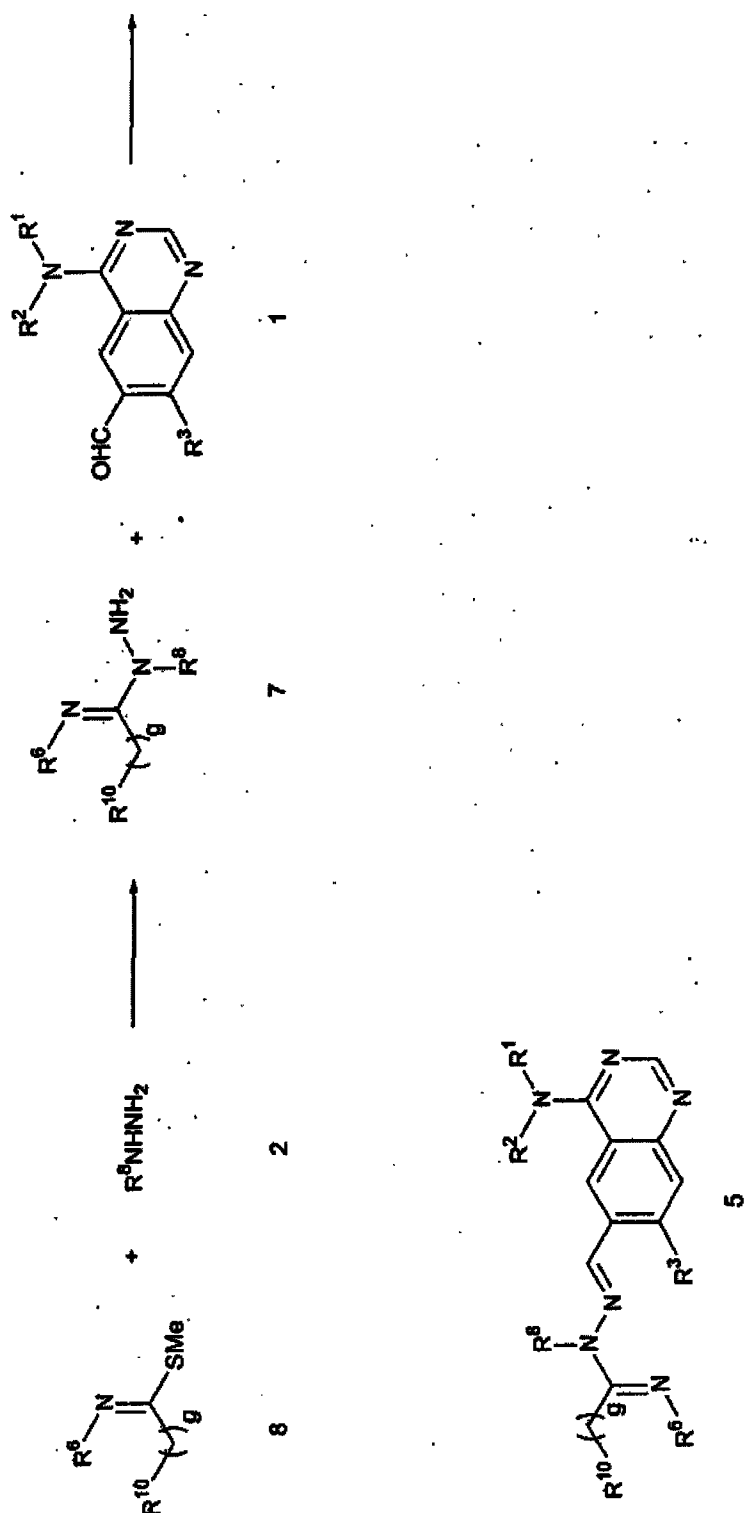
 $q = 1 \text{ to } 3$

FIG. 4

5/6

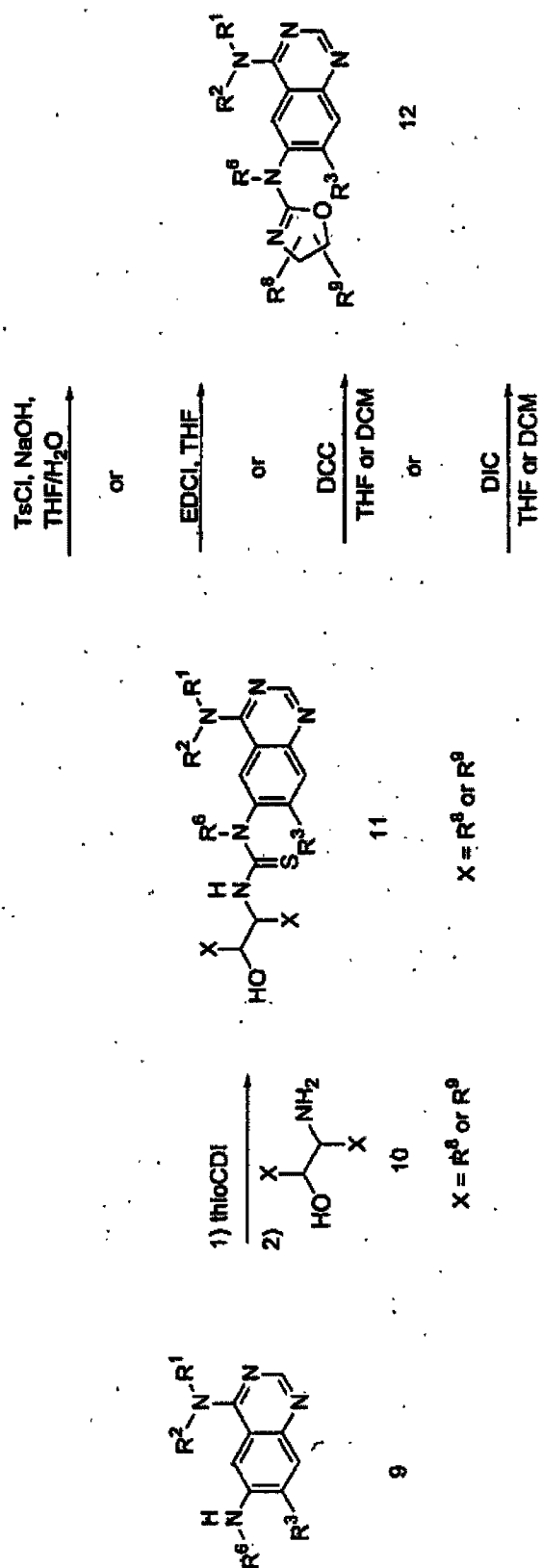


FIG. 5

6/6

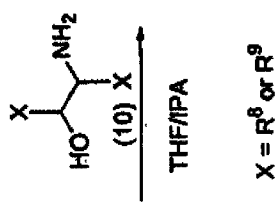
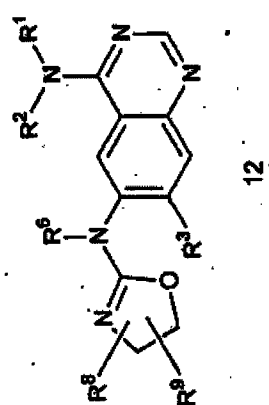
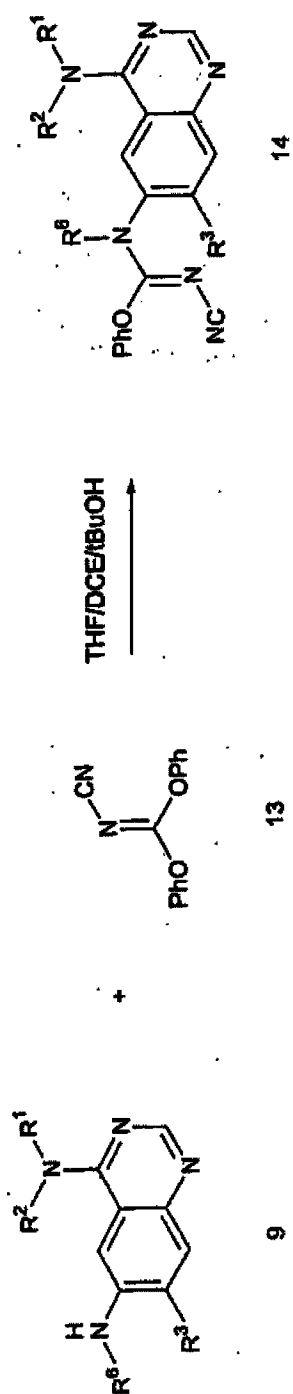


FIG. 6