



(12) PATENT

(19) NO

(11) 325987

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20032831	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.12.19 PCT/US01/49367
(22)	Inng.dag	2003.06.20	(85)	Videreføringsdag	2003.06.20
(24)	Løpedag	2001.12.19	(30)	Prioritet	2000.12.21, US, 257526 2001.01.16, US, 262403
(41)	Alm.tilgj	2003.08.15			
(45)	Meddelt	2008.08.25			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, UB60NN GREENFORD, MIDDLESEX, GB			
(72)	Oppfinner	Robert Anthony Mook, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US James Martin Veal, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US Amogh Boloor, 2302 17th Street #10, Lubbock, TX 79401, US Mui Cheng, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US Ronda Davis, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US Phillip Anthony Harris, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US Kevin Hinkle, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US Jeffrey Alan Stafford, c/o GlaxoSmithKline, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Pyrimidinaminer, anvendelse derav samt farmasøytisk preparat.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Pyrimidin derivater som er anvendelige som VEGFR2-inhibitorer er beskrevet her. Den beskrevne oppfinnelsen omfatter også metoder for fremstilling av slike pyrimidinderivater så vel som metoder for anvendelse av disse for behandling av hyperproliferative sykdommer.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører pyrimidinaminer, anvendelse derav samt farmasøytisk preparat.

5 Prosessen ved angiogenese er utvikling av nye blodkar fra pre-eksisterende vaskulatur. Angiogenese er definert her å involvere: (i) aktivering av endotel-celler; (ii) øket vaskulær permeabilitet; (iii) påfølgende oppløsning av basalmembran og ekstravasasjon av plasma-komponenter som fører til dannelse av en provisorisk fibringel ekstracellulær matriks; (iv)
10 proliferasjon og mobilisering av endotel-celler; (v) reorganisering av mobiliserte endotel-celler for å danne funksjonelle kapillarer; (vi) kapillær løkkedannelse; og (vi) avsetning av basalmembran og rekruttering av perivaskulære celler til nydannede kar. Normal angiogenese er aktiv under vevvekst fra embryonisk utvikling til moden alder og går deretter inn en relativt
15 rolig periode i voksen alder. Normal angiogenese blir også aktivert under sårheling og på visse trinn av den reproduktive cyklus hos hunndyr. Uheldig eller patologisk angiogenese er forbundet med mange sykdomstilstander omfattende forskjellige retinopatier, ischemisk sykdom, aterosklerose, kroniske inflammatoriske lidelser og kreft. Rollen til angiogenese i
20 sykdomstilstander er beskrevet i for eksempel Fan et al, Trends in Pharmacol Sci. 16:54-66; Shawver et al, DDT Vol. 2, Nr. 2 Februar 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31.

 I kreft er vekst av faste tumorer vist å være avhengig av angiogenese. Progresjon av leukemier så vel som akkumulering av væske forbundet med
25 ondartet ascites og pleurale lekkasjer involverer også pro-angiogene faktorer. (Se Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6.) Følgelig er målsøking av pro-angiogene baner en strategi som er omfattende fulgt for å tilveiebringe nye terapeutiske midler på disse områder med stort, umettet medisinsk behov.

30 Sentral for prosessen av angiogenese er vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF) og dens reseptorer, betegnet vaskulær(e) endotel-vekstfaktor reseptor(er) (VEGFR). Rollene VEGF og VEGFR spiller for vaskularisering av faste tumorer, progresjon av hematopoetisk kreft og modulering av vaskulær

permeabilitet har trukket stor interesse innen vitenskapelige miljøer. VEGF er et polypeptid som er assosiert med uheldig eller patologisk angiogenese (Pinedo, H.M. et al The Oncologist, Vol,5, Nr. 90001, 1-2 april 2000). VEGFR er proteintyrosinkinaser (PTK) som katalyserer fosforylering av spesifikke tyrosinrester i proteiner som er involvert i regulering av cellevekst, -differensiering og -overlevelse. (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp.I, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401).

Tre PTK-reseptorer for VEGF er identifisert: VEGFR1 (Flt-1); VEGFR2 (Flk-1 og KDR) og VEGFR3 (Flt-4). Disse reseptorer er involvert i angiogenese og deltar i signaltransduksjon. (Mustonen, T. et al J. Cell Biol. 1995:129:895-898; Ferrara og Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, Nr. 90001, 3-10 april 2000).

Av spesiell interesse er VEGFR2, som er en transmembran reseptor PTK uttrykt primært i endotel-celler. Aktivisering av VEGFR-2 av VEGF er et kritisk trinn i signaltransduksjonsbanen som initierer tumor-angiogenese. VEGF-ekspresjon kan være konstitutiv for tumorceller og kan også oppreguleres som respons på visse stimuli. Ett slikt stimulus er hypoksi, hvor VEGF-ekspresjon blir oppregulert i både tumor og assosiert vev. VEGF-liganden aktiverer VEGFR2 ved å binde til dens ekstracellulære VEGF-bindingssete. Dette fører til reseptor-dimerisering av VEGFR og autofosforylering av tyrosinrester ved det intracellulære kinase-domene av VEGFR2. Kinasedomenet opererer for overføring av et fosfat fra ATP til tyrosinrestene, og tilveiebringer således bindingssteder for signaliseringsproteiner nedstrøms for VEGFR-2 som til slutt fører til angiogenese. (Ferrara og Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, Nr. 90001, 3-10 april 2000.)

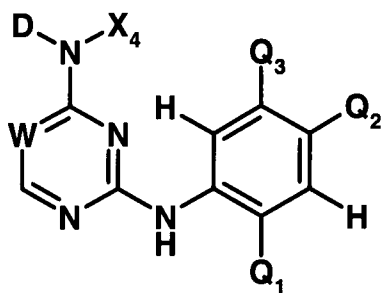
Følgelig ville antagonisme av VEGFR2 kinasedomene blokkere fosforylering av tyrosinrester og tjene til å avbryte initiering av angiogenese. Spesifikt ville hemning ved ATP-bindingssetet av VEGFR2-kinasedomene forhindre binding av ATP og forhindre fosforylering av tyrosinrester. Slikt

avbrudd av pro-angiogenese signaltransduksjonsbane assosiert med VEGFR2 skulle derfor hemme tumor-angiogenese og derved gi en kraftig behandling for kreft eller andre lidelser forbundet med uheldig angiogenese.

- Foreliggende oppfinnere har oppdaget nye pyrimidinderivat-
 5 forbindelser som er inhibitorer av VEGFR-2 kinase-aktivitet. Slike pyrimidinderivater er anvendelige ved behandling av lidelser, omfattende kreft, forbundet med uheldig angiogenese.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 10 I ett aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse med formel (I):

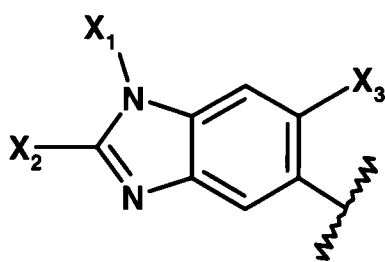
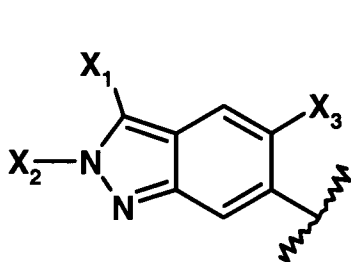


(I)

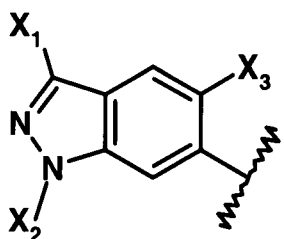
eller et salt eller solvat derav:

- 15 hvor:

D er



, eller



- 20 X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller benzyl eventuelt substituert med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$ eller C_3 - C_7 cykloalkyl;

5 p er 1, 2 eller 3;

W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

10 Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen definert av $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

15 Z er NR^2 og m er 1 eller

Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazoly, eller fenyl eventuelt

substituert med metoksy;

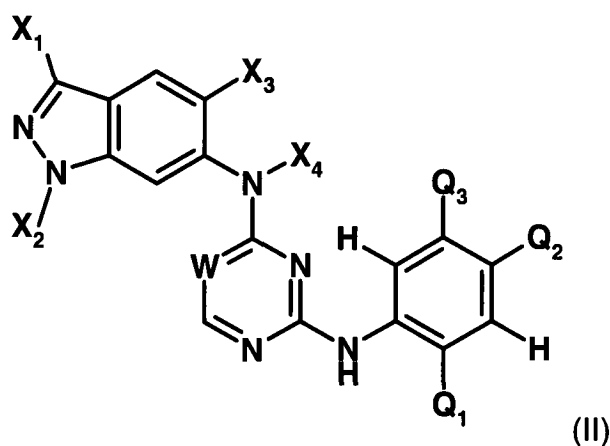
20 R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

I et andre aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en

25 forbindelse med formel (II):



eller et salt eller solvat derav:

hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

5 X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller benzyl eventuelt substitueret med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

p er 1, 2 eller 3;

10 W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

15 hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen defineret af $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1, eller

20 Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazoly, eller fenyl eventuelt

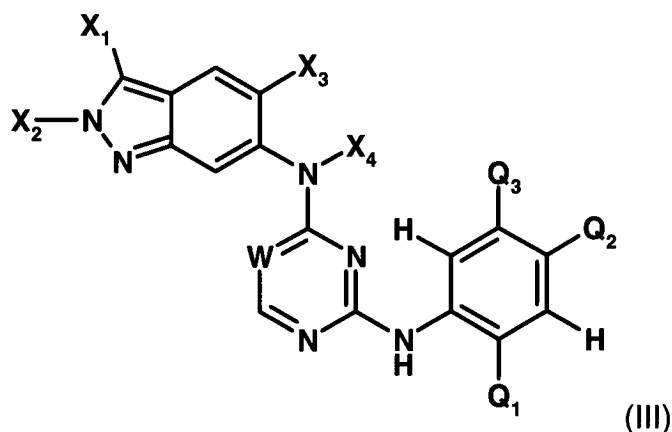
substitueret med metoksy;

R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

- I et tredje aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en
5 forbindelse med formel (III):



eller et salt eller solvat derav:

hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

- 10 X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller benzyl eventuelt substituert med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

p er 1, 2 eller 3;

- 15 W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

- 20 hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen definert av $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1 eller

- 25 Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

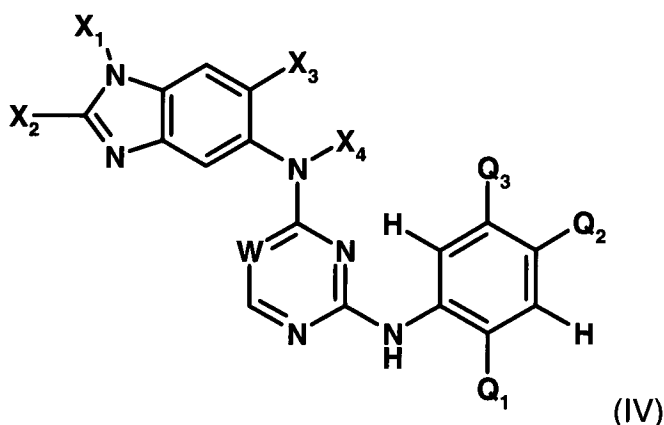
Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazolyl, eller fenyl eventuelt substituert med metoksy;

R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

I et fjerde aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse med formel (IV):



eller et salt eller solvat derav:

hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller benzyl eventuelt substituert med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

p er 1, 2 eller 3;

W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen definert av $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1 eller

Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})$ eller $\text{C}(\text{O})$; og

Z^2 er $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, NR^3R^4 , 5-metylioksazolyl, eller fenyl eventuelt

5 substituert med metoksy;

R^1 er $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cykloalkyl, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

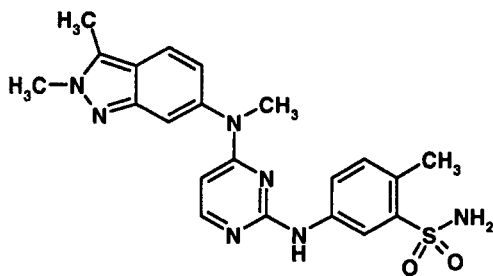
R^5 er $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl eller $\text{C}_3\text{-C}_7$ cykloalkyl.

10 I et femte aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende: en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et salt, solvat eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav og én eller flere av farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler og tilsetningsmidler.

15 I et sjette aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av cancer.

I et syvende aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse med formel (I) eller et salt, solvat eller et fysiologisk funksjonelt
20 derivat derav for anvendelse i terapi.

I et åttende aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse ifølge krav 1 med formel:



25 eller salt eller solvat derav. Denne forbindelsen er for anvendelse i terapi.

I et niende aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av en forbindelse ifølge krav 10, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en cancer.

I et tiende aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 10, og en eller flere av farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmiddel og eksipienter.

5

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Som anvendt her betyr betegnelsen "effektiv mengde" den mengde av et medikament eller farmasøytisk middel som vil fremkalle den biologiske eller medisinske respons av et vev, system, dyr eller menneske som ønskes, for eksempel, av en forsker eller kliniker. Videre betyr betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" hvilken som helst mengde som, sammenlignet med et tilsvarende individ som ikke har mottatt en slik mengde, resulterer i forbedret behandling, heling, forebygging eller forbedring av en sykdom, lidelse eller bivirkning eller en reduksjon i hastigheten av utviklingen av en sykdom eller lidelse. Betegnelsen omfatter også innenfor sitt omfang mengder effektive for å forbedre normal fysiologisk funksjon.

Som anvendt her angir betegnelsen "lavere" en gruppe som har mellom ett og seks karbonatomer.

Som anvendt her angir betegnelsen "alkyl" et lineært eller forgrenet hydrokarbon som har fra ett til tolv karbonatomer, eventuelt substituert med substituenten valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkylsulfanyl, lavere alkylsulfenyl, lavere alkylsulfonyl, okso, merkapt, amino eventuelt substituert med alkyl, karboksy, karbamoyl eventuelt substituert med alkyl, aminosulfonyl eventuelt substituert med alkyl, nitro eller lavere perfluoralkyl, idet multiple grader av substitusjon er tillatt. Eksempler på "alkyl" som anvendt her omfatter, men er ikke begrenset til, n-butyl, n-pentyl, isobutyl og isopropyl og lignende.

Som anvendt her angir betegnelsen "C₁-C₄ alkyl" en alkylgruppe som definert ovenfor, som inneholder minst 1 og maksimalt 4, karbonatomer. Eksempler på "C₁-C₄ alkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl og n-butyl.

På samme måte refererer betegnelsene "C₁-C₂ alkyl" og "C₁-C₃ alkyl" til en alkylgruppe, som definert ovenfor, som inneholder henholdsvis minst 1 og maksimalt 2 og 3 karbonatomer. Eksempler på "C₁-C₂ alkyl" og "C₁-C₃ alkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter metyl, etyl, n-propyl og isopropyl.

Som anvendt her refererer betegnelsene "halogen" til fluor (-F), klor (-Cl), brom (-Br) eller jod (-I).

Som anvendt her angir betegnelsen "C₁-C₄ halogenalkyl" et lineært eller forgrenet hydrokarbon inneholdende minst 1 og maksimalt 4, karbonatomer substituert med minst ett halogen hvor halogen er som definert her. Eksempler på forgrenede eller lineære "C₁-C₄ halogenalkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl og n-butyl uavhengig substituert med ett eller flere halogenatomer, f.eks. fluor, klor, brom og jod.

På samme måte refererer betegnelsene "C₁-C₂ halogenalkyl" og "C₁-C₃ halogenalkyl" til et lineært eller forgrenet hydrokarbon inneholdende minst 1 og maksimalt henholdsvis 2 og 3, karbonatomer substituert med minst ett halogen, hvor halogen er som definert her. Eksempler på forgrenede eller lineære "C₁-C₂ halogenalkyl" og "C₁-C₃ halogenalkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl og isopropyl uavhengig substituert med ett eller flere halogenatomer, f.eks. fluor, klor, brom og jod.

Som anvendt her angir betegnelsen "hydroksy" gruppen -OH.

Som anvendt her angir betegnelsen "C₁-C₄ hydroksyalkyl" et lineært eller forgrenet hydrokarbon inneholdende minst 1 og maksimalt 4, karbonatomer substituert med minst én hydroksy, hvor hydroksy er som definert her. Eksempler på forgrenede eller lineære "C₁-C₄ hydroksyalkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl og n-butyl uavhengig substituert med én eller flere hydroksygrupper.

Som anvendt her angir betegnelsen "C₃-C₇ cykloalkyl" en ikke-aromatisk cyklisk hydrokarbon-ring som har fra tre til syv karbonatomer, som eventuelt omfatter en C₁-C₄ alkylen-linker gjennom hvilken den kan være

tilknyttet. Eksempler på "C₃-C₇ cykloalkyl" grupper omfatter, men er ikke begrenset til, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl og cykloheptyl.

Betegnelsen "heterocyklisk" eller betegnelsen "heterocyklyl" angir en tre til tolv-leddet ikke-aromatisk ring som er umettet eller som har én eller
 5 flere grader av umetning inneholdende én eller flere heteroatom-substitusjoner valgt fra S, SO, SO₂, O eller N, eventuelt substituert med substituenten valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkylsulfanyl, lavere alkylsulfenyl, lavere alkylsulfonyl, okso, hydroksy, merkapt, amino eventuelt substituert med alkyl, karboksy, karbamoyl
 10 eventuelt substituert med alkyl, aminosulfonyl eventuelt substituert med alkyl, nitro, cyano, halogen eller lavere perfluoralkyl, idet multiple grader av substitusjon er tillatt. En slik ring kan eventuelt være kondensert til én eller flere av andre "heterocykliske" ring(er) eller cykloalkylring(er). Eksempler på "heterocyklisk gruppe" omfatter, men er ikke begrenset til, tetrahydrofuran,
 15 pyran, 1,4-dioksan, 1,3-dioksan, piperidin, pyrrolidin, morfolin, tetrahydrotiopyran, tetrahydrotiofen og lignende.

Betegnelsen "heteroaryl" angir en monocyklisk fem- til syv-leddet aromatisk ring eller et kondensert bicyklisk aromatisk ringsystem omfattende to slike monocykliske fem- til syv-leddede aromatiske ringer. Disse
 20 heteroarylringer inneholder ett eller flere nitrogen-, svovel- og/eller oksygenheteroatomer, hvor N-oksyder og svovel-oksyder og -dioksyder er tillatte heteroatom-substitusjoner og kan være eventuelt substituert med opptil tre medlemmer valgt fra en gruppe bestående av lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkylsulfanyl, lavere alkylsulfenyl, lavere alkylsulfonyl, okso, hydroksy,
 25 merkapt, amino eventuelt substituert med alkyl, karboksy, tetrazolyl, karbamoyl eventuelt substituert med alkyl, aminosulfonyl eventuelt substituert med alkyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloksy, aroyloksy, heteroaroyloksy, alkoksykarbonyl, nitro, cyano, halogen, lavere perfluoralkyl, heteroaryl eller aryl, idet multiple grader av substitusjon er tillatt. Eksempler på "heteroaryl"
 30 grupper anvendt her omfatter furan, tiofen, pyrrol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, tiazol, oksazol, isoksazol, oksadiazol, tiadiazol, isotiazol, pyridin, pyridazin, pyrazin, pyrimidin, kinolin, isokinolin, benzofuran, benzotiofen, indol, indazol og substituerte versjoner derav.

Som anvendt her angir betegnelsen "alkoksy" gruppen R_aO- , hvor R_a er alkyl som definert ovenfor og betegnelsen " C_1 - C_2 alkoksy" angir gruppen R_aO- , hvor R_a er C_1 - C_2 alkyl som definert ovenfor.

5 Som anvendt her angir betegnelsen "halogenalkoksy" gruppen R_aO- , hvor R_a er halogenalkyl som definert ovenfor og betegnelsen " C_1 - C_2 halogenalkoksy" angir gruppen R_aO- , hvor R_a er C_1 - C_2 halogenalkyl som definert ovenfor.

Som anvendt her angir betegnelsen "okso" gruppen $=O$

Som anvendt her angir betegnelsen "merkpto" gruppen $-SH$.

10 Som anvendt her angir betegnelsen "karboksy" gruppen $-COOH$.

Som anvendt her angir betegnelsen "cyano" gruppen $-CN$.

Som anvendt her angir betegnelsen "cyanoalkyl" gruppen $-R_aCN$ hvor R_a er C_1 - C_3 alkyl som definert ovenfor. Eksempler på "cyanoalkyl" grupper anvendelige ved foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til,
15 cyanometyl, cyanoetyl og cyanopropyl.

Som anvendt her angir betegnelsen "karbamoyl" gruppen $-C(O)NH_2$.

Som anvendt her skal betegnelsen "sulfanyl" referere til gruppen $-S-$.

Som anvendt her skal betegnelsen "sulfenyl" referere til gruppen $-S(O)-$.

Som anvendt her skal betegnelsen "sulfonyl" referere til gruppen
20 $-S(O)_2-$ eller $-SO_2-$ eller $-S(O_2)$.

Som anvendt her angir betegnelsen "acyl" gruppen $R_aC(O)-$, hvor R_a er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl som definert her.

Som anvendt her angir betegnelsen "alkoksykarbonyl" gruppen $R_aOC(O)-$, hvor R_a er alkyl som definert her.

25 Som anvendt her angir betegnelsen "acyloksy" gruppen $R_aC(O)O-$, hvor R_a er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl som definert her.

Som anvendt her betyr betegnelsen "eventuelt" at den (de) deretter beskrevne hendelse(r) kan forekomme eller ikke og omfatter både hendelse(r), som forekommer og hendelser som ikke forekommer.

30 Som anvendt her angir betegnelsen "fysiologisk funksjonelt derivat" hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt derivat av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, for eksempel en ester eller et amid, som ved administrering til et pattedyr kan gi (direkte eller indirekte) en forbindelse

ifølge foreliggende oppfinnelse eller en aktiv metabolitt derav. Slike derivater er klare for fagfolk på området, uten unødvendig eksperimentering og med referanse til beskrivelsen i Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5. Ed., Vol 1: Principles and Practice, som er inntatt her ved referanse i den

5 grad den beskriver fysiologisk funksjonelle derivater.

Som anvendt her angir betegnelsen "solvat" et kompleks med variabel støkiometri dannet med et oppløst stoff (ved foreliggende oppfinnelse, en forbindelse med formel (I), (II), (III) eller (IV) eller et salt eller fysiologisk funksjonelt derivat derav) og et løsningsmiddel. Slike løsningsmidler for

10 formålet ved foreliggende oppfinnelse kan ikke gripe inn i den biologiske aktiviteten til det oppløste stoffet. Eksempler på egnede løsningsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, vann, metanol, etanol og eddiksyre. Fortrinnsvis er det anvendte løsningsmidlet et farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel. Eksempler på egnede farmasøytisk akseptable

15 løsningsmidler omfatter vann, etanol og eddiksyre. Mest foretrukket er det anvendte løsningsmidlet vann.

Forbindelsene med formlene (I), (II), (III) eller (IV) kan ha evnen til å krystallisere i mer enn én form, en karakteristikk som er kjent som polymorfisme og det skal forstås at slike polymorfe former ("polymorfer") er

20 innenfor omfanget av formlene (I), (II), (III) og (IV). Polymorfisme kan generelt forekomme som en respons på endringer i temperatur eller trykk eller begge og kan også resultere fra variasjoner i krystalliseringsprosessen. Polymorfer kan skilles ved forskjellige fysiske karakteristika kjent på området så som røntgendiffraksjons-mønstre, oppløselighet og smeltepunkt.

25 Som anvendt her angir betegnelsen "substituert" substitusjon med den angitte substituent eller substituenten, idet multiple grader av substitusjon er tillatt hvis ikke annet er angitt.

Visse av forbindelsene beskrevet her kan inneholde ett eller flere chirale atomer eller kan på annen måte være i stand til å eksistere som to

30 enantiomerer. Følgelig omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blandinger av enantiomerer så vel som rensede enantiomerer eller enantiomert anrikede blandinger. Også omfattet innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse er de individuelle isomerer av forbindelsene

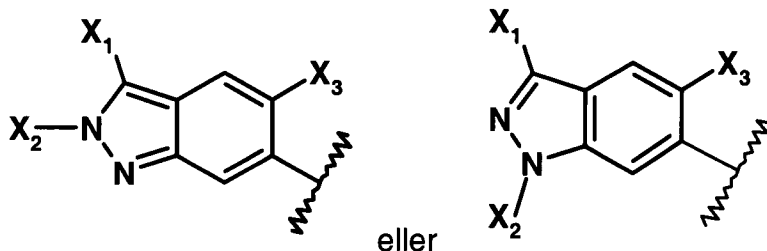
representert ved formel (I), (II), (III) og (IV) ovenfor så vel som hvilke som helst helt eller delvis ekvilibrerte blandinger derav. Foreliggende oppfinnelse dekker også de individuelle isomerer av forbindelsene representert ved formlene ovenfor som blandinger av isomerer derav hvor ett eller flere chirale sentere er invertert.

Det er også sett at forbindelsene med formel (I), (II), (III) eller (IV) kan danne tautomerer. Det skal forstås at alle tautomerer og blandinger av tautomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, mer spesifikt, forbindelsene med formel (III) omfattes av omfanget av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfattende forbindelsene med formel (III).

Det skal forstås at de følgende utførelsesformer refererer til forbindelser innenfor omfanget av alle med formel (I), formel (II), formel (III) og formel (IV) som definert ovenfor bortsett fra som spesifikt begrenset av definisjonen av hver formel eller spesifikt begrenset på annen måte. Det skal også forstås at utførelsesformene ifølge foreliggende oppfinnelse beskrevet her, omfattende anvendelser og preparater, gjelder for alle med formel (I), (II), (III) og (IV).

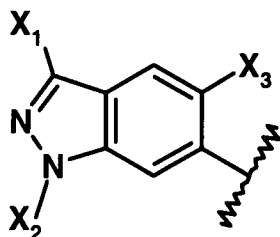
I én utførelsesform er D:

20

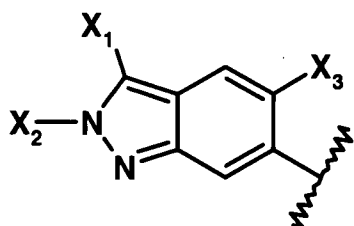


I en annen utførelsesform er D:

25



I en ytterligere utførelsesform er D



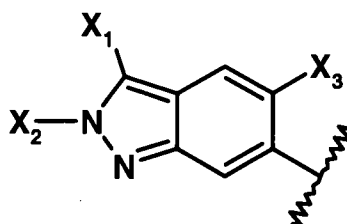
Det skal forstås at D er bundet til det angitte nitrogen i formel (I) gjennom bindingen av D som har en ufylt valens og er angitt ved "\ ". Den passende binding er videre illustrert i Formlene (II), (III) eller (IV) og i arbeidseksemplene angitt nedenfor.

I én utførelsesform er X_1 hydrogen eller C_{1-4} alkyl. I en foretrukket utførelsesform er X_1 metyl eller etyl. I en mer foretrukket utførelsesform er X_1 metyl.

I én utførelsesform er X_2 hydrogen eller C_{1-4} alkyl. I en foretrukket utførelsesform er X_2 hydrogen eller metyl. I en mer foretrukket utførelsesform er X_2 hydrogen. I en annen foretrukket utførelsesform er X_2 metyl.

I en foretrukket utførelsesform er X_3 hydrogen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en forbindelse ifølge krav 1, hvor D er



20

og X_1 er metyl; X_2 er metyl; X_3 er hydrogen; og X_4 er metyl; W er C-H; Q_1 er hydrogen, klor, metyl eller metoksy; Q_2 er A^1 og Q_3 er A^2 , hvor A^1 er hydrogen, metyl eller klor og A^2 er gruppen definert av $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller Z er NR^2 og m er 0 eller 1 eller Z er CH_2NR^2 og m er 0 eller 1; Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og Z^2 er C_{1-4} alkyl

25

eller NR^3R^4 og hvor R^2 , R^3 og R^4 hver uafhængig er valgt fra hydrogen eller C_1C_4 alkyl.

Det er videre beskrevet forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående af:

- 5 N^2 -[5-(ethylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-metoksy-*N*-metylbenzensulfonamid;
- 5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-
- 10 [(methylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-*N*-isopropyl-benzensulfonamid;
- 5-fluor- N^2 -[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 15 *N*-[5-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-2-metyl-fenyl]metansulfonamid;
- 5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -[4-(methylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
- N^4 -(3-etyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-fluor- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(methylsulfonyl)metyl]fenyl}-
- 20 2,4-pyrimidindiamin;
- 4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzen-sulfonamid;
- N^4 -etyl-5-fluor- N^2 -[2-metoksy-5-(methylsulfonyl)fenyl]- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 25 [4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-*N*-metylmetansulfonamid;
- 5-fluor- N^2 -{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-
- 30 metoksy-benzamid;
- 4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-3-metoksy-benzensulfonamid;

- N^2 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamintrifluoracetat;
- N^2 -metyl- N^2 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- 5 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- N -[2-metyl-5-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-fenyl]metansulfonamid;
- N^2 -metyl- N^2 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^4 -[3-(metylsulfonyl)fenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- 10 N -[4-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)fenyl]-acetamid;
- 3-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzensulfonamid;
- 15 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidin-diamin;
- N -isopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzen-sulfonamid;
- 20 N -cyklopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- N^4 -etyl- N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 25 N -[3-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]metan-sulfonamid;
- N^2 -{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N^2 -{4-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 30 N^2 -[5-(isobutylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidin-diamin;

- N*-[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]acetamid;
- N*-[3-({4-[etyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]acetamid;
- 5 *N*²-(2-metoksy-5-{{(5-metyl-3-isoksazolyl)metyl}sulfonyl}fenyl)-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- N*²-[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 10 *N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-*N*⁴-isopropyl-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N*⁴-(1 *H*-indazol-6-yl)-*N*⁴-metyl-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- 15 *N*⁴-(1,3-dimetyl-1 *H*-indazol-6-yl)-*N*⁴-metyl-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- N*⁴-(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)-*N*⁴-metyl-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- N*⁴-(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)-*N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-*N*⁴-metyl-
- 20 2,4-pyrimidindiamin;
- 1-[4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-1-propanon;
- 4-metoksy-*N*-[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-fenyl]benzensulfonamid;
- 25 4-metoksy-*N*-metyl-3-({4-[(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- [(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)(2-{4-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidinyl)amino]-acetonitril;
- [[2-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyanilino]-4-pyrimidinyl](3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-acetonitril;
- 30 [(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)(2-{3-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidinyl)-amino]-acetonitril;

- 4-metoksy-*N*-metyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- 4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid;
- 3-metoksy-4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-
 5 benzen-sulfonamid;
- N*⁴-etylnyl-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({4-[(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)(2-propynyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 10 4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-*N*²-[3-(metylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
- 4-metoksy-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-
 15 benzensulfonamid;
- N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid;
- N*²-[4-(etylsulfonyl)fenyl]-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-
 20 pyrimidindiamin;
- N*-[4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino) benzyl]-etan-sulfonamid;
- N*-[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzyl]-metan-sulfonamid;
- 25 2-klor-5-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 2-klor-4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 4-klor-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-
 30 benzen-sulfonamid;
- 3-metyl-4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;

- 2-metyl-5-((4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl)amino)-benzen-sulfonamid;
- 4-metyl-3-((4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl)amino)-benzen-sulfonamid;
- 5 N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^2 -[3-(metylsulfinyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
- N^2 -[2-fluor-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N^2 -[2-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-
- 10 2,4-pyrimidindiamin;
- 5-((4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-2-metyl-benzensulfonamid;
- 3-((4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-benzen-sulfonamid;
- 15 2-[4-((4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl]-etansulfonamid;
- N^4 -(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{4-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}pyrimidin-2,4-diamin;
- 3-((4-[[3-(hydroksymetyl)-2-metyl-2 *H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-
- 20 yl)amino)-benzensulfonamid;
- 3-((4-[(1,2-dimetyl-1 *H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-benzensulfonamid;
- 3-((4-[(2-benzyl-1-metyl-1 *H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-benzensulfonamid;
- 25 3-((4-[(2-etyl-3-metyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-benzen-sulfonamid;
- 3-((4-[[2-(3-klorbenzyl)-3-metyl-2 *H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl)amino)-benzensulfonamid;
- 3-((4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-
- 30 benzensulfonamid; og
- 5-((4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamid;

eller et salt, solvat eller fysiologisk funksjonelt derivat derav.

Typisk er saltene ifølge foreliggende oppfinnelse farmasøytisk akseptable salter. Salter omfattet innen betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" refererer til ikke-toksiske salter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Salter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte syreaddisjonssalter avledet fra et nitrogen på en substituent i forbindelsen med formel (I). Representative salter omfatter de følgende salter: acetat, benzensulfonat, benzoat, bikarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromid, kalsium-edetat, kamsylat, karbonat, klorid, klavulanat, citrat, dihydroklorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, glukonat, glutamat, glykollylarsanilat, heksylresorcinat, hydrabamin, hydrobromid, hydroklorid, hydroksynaftoat, jodid, isetionat, laktat, laktobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromid, metylnitrat, metylsulfat, monokalium-maleat, mucat, napsylat, nitrat, N-metylglukamin, oksalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fosfat/difosfat, polygalakturonat, kalium, salicylat, natrium, stearat, subacetat, succinat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, trietjodid, trimetylammonium og valerat. Andre salter, som ikke er farmasøytisk akseptable, kan være anvendelige ved fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og disse utgjør et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse.

Mens det er mulig at, for anvendelse i terapi, terapeutisk effektive mengder av en forbindelse med formel (I), så vel som salter, solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav, kan administreres som det rå kjemikalium, er det mulig å presentere den aktive bestanddel som et farmasøytisk preparat.

Farmasøytiske preparater kan presenteres i enhetsdoseformer inneholdende en forutbestemt mengde av aktiv bestanddel pr. enhetsdose. En slik enhet kan inneholde for eksempel 0,5 mg til 1 g, fortrinnsvis 1 mg til 700 mg, av en forbindelse med formel (I) avhengig av lidelsen som behandles, administreringsveien og alderen, vekten og tilstanden til pasienten. Foretrukne enhetsdosepreparater er de som inneholder en daglig dose eller subdose, som angitt ovenfor eller en passende fraksjon derav, av en aktiv bestanddel. Videre kan slike farmasøytiske preparater fremstilles ved hvilken som helst av metodene velkjent innen farmasien.

Farmasøytiske preparater kan tilpasses for administrering ved hvilken som helst passende rute, for eksempel ved oral (omfattende bukal eller sublingual), rektal, nasal, topisk (omfattende bukal, sublingual eller transdermal), vaginal eller parenteral (omfattende subkutan, intramuskulær, intravenøs eller intradermal) rute. Slike preparater kan fremstilles ved hvilken som helst metode kjent på området farmasi, for eksempel ved å bringe i kontakt den aktive bestanddel med bæreren(e) eller tilsetningsmidlet (midlene).

Farmasøytiske preparater tilpasset for oral administrering kan presenteres som adskilte enheter så som kapsler eller tabletter; pulvere eller granuler; løsninger eller suspensjoner i vandige eller ikke-vandige væsker; spiselige skum eller kremer; eller olje-i-vann flytende emulsjoner eller vann-i-olje flytende emulsjoner.

For eksempel for oral administrering i form av en tablett eller kapsel kan den aktive medikamentkomponent kombineres med en oral, ikke-toksisk farmasøytisk akseptabel inert bærer så som etanol, glycerol, vann og lignende. Pulvere blir fremstilt ved å pulverisere forbindelsen til en egnet fin størrelse og blande med en tilsvarende pulverisert farmasøytisk bærer så som et spiselig karbohydrat, som for eksempel stivelse eller mannitol. Smaksmiddel, konserveringsmiddel, dispergerings- og farge-middel kan også være til stede.

Kapsler blir fremstilt ved fremstilling av en pulverblanding som beskrevet ovenfor og fylling av dannede gelatinkapsler. Glidemidler og smøremidler så som kolloidal silika, talk, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller fast polyetylenglykol kan tilsettes til pulverblandingen før fyllingsoperasjonen. Et desintegrerings- eller solubiliseringsmiddel så som agar-agar, kalsiumkarbonat eller natriumkarbonat kan også være tilsatt for å forbedre tilgjengeligheten av medikamentet når kapselen blir inntatt.

Videre, når ønsket eller nødvendig, kan egnede bindemidler, smøremidler, desintegreringsmidler og fargemidler også innføres i blandingen. Egnede bindemidler omfatter stivelse, gelatin, naturlige sukkere så som glukose eller beta-laktose, mais-søtningsmidler, naturlige og syntetiske gummier så som akasie, tragant eller natriumalginat,

karboksymetylcellulose, polyetylenglykol, vokser og lignende. Smøremidler anvendt i disse doseformer omfatter natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Desintegratorer omfatter, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende. Tabletter blir formulert, for eksempel ved fremstilling av en pulverblanding, granulering eller støting, tilsetning av et smøremiddel og desintegrant og pressing til tabletter. En pulver-blanding blir fremstilt ved blanding av forbindelsen, hensiktsmessig pulverisert, med et fortynningsmiddel eller base som beskrevet ovenfor og eventuelt, med et bindemiddel så som karboksymetylcellulose, alginat, gelatin eller polyvinylpyrrolidon, en løsningsretardant så som paraffin, en resorpsjonsakselerator så som et kvaternært salt og/eller et absorpsjonsmiddel så som bentonitt, kaolin eller dikalsiumfosfat. Pulverblandingen kan granuleres ved fukting med et bindemiddel så som sirup, stivelsespasta, acadia-slim eller løsninger av cellulosiske eller polymere materialer og pressing gjennom en sikt. Som et alternativ til granulering kan pulverblandingen kjøres gjennom en tablettmaskin og resultatet er uperfekt dannede biter brukket opp til granuler. Granulene kan smøres for å forhindre klebing til tablettformende stanser ved hjelp av tilsetning av stearinsyre, et stearat-salt, talk eller mineralolje. Den smurte blandingen blir deretter presset til tabletter. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også kombineres med en frittstrømmende inert bærer og presses til tabletter direkte uten å gjennomgå granulerings- eller støtings-trinn. Et klart eller opakt beskyttende belegg bestående av et lukkende belegg av skjellakk, et belegg av sukker eller polymert materiale og et polerende belegg av voks kan gis. Fargestoffer kan tilsettes til disse belegg for å skille forskjellige enhetsdoser.

Orale fluider så som løsning, siruper og eliksirer kan fremstilles i doseenhetsform slik at en gitt mengde inneholder en forutbestemt mengde av forbindelsen. Siruper kan fremstilles ved oppløsning av forbindelsen i en hensiktsmessig smakstilsatt vandig løsning, mens eliksirer blir fremstilt ved anvendelse av en ikke-toksisk alkoholisk konstituent. Suspensjoner kan formuleres ved å dispergere forbindelsen i en ikke-toksisk konstituent. Solubiliseringsmidler og emulgeringsmidler så som etoksylerte

isostearylalkoholer og polyoksy-etylen-sorbitoletere, konserveringsmidler, smaks-additiver så som peppermynteolje eller naturlige søtningsmidler eller sakkarin eller andre kunstige søtningsmidler og lignende kan også tilsettes.

Når det passer kan doseenhetspreparater for oral administrering være
 5 mikroinnkapslet. Preparatet kan også fremstilles for å forlenge eller forsinke frigjøringen, som for eksempel ved belegging eller innstøping av partikkelformig materiale i polymerer, voks eller lignende.

Forbindelsene med formel (I) og salter, solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav kan også administreres i form av liposom-
 10 leveringssystemer, så som små unilamellære vesikler, stor unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes fra en rekke fosfolipider, så som kolesterol, stearylamin eller fosfatidylcholiner.

Forbindelsene med formel (I) og salter, solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav kan også leveres ved anvendelse av
 15 monoklonale antistoffer som individuelle bærere til hvilke forbindelsesmolekyler blir koblet. Forbindelsene kan også kobles med oppløselige polymerer som målrettbare medikamentbærere. Slike polymerer kan omfatte polyvinylpyrrolidon, pyran-kopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamid-fenol, polyhydroksyetylaspertamidfenol eller polyetylenoksydepolylysin substituert
 20 med palmitoyl-rester. Videre kan forbindelsene kobles til en klasse av bionedbrytbare polymerer anvendelige for å oppnå kontrollert frigjøring av et medikament, for eksempel polymelkesyre, polepsilon kaprolakton, polyhydroksy-smørsyre, polyortoestere, polyacetaler, polydihydropyraner, polycyanoakrylater og kryssbundede eller amfipatiske blokk-kopolymerer av
 25 hydrogeler.

Farmasøytiske preparater tilpasset for transdermal administrering kan presenteres som adskilte plasterykker ment for å forbli i intim kontakt med huden til mottageren i en forlenget tidsperiode. For eksempel kan den aktive bestanddel leveres fra plasteret ved iontoforese som generelt beskrevet i
 30 Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Farmasøytiske preparater tilpasset for topisk administrering kan formuleres som salver, kremer, suspensjoner, losjoner, pulvere, løsninger, pastaer, geler, spray-preparater, aerosol-preparater eller oljer.

For behandlinger av øyet eller annet ytre vev, for eksempel munn og hud, blir preparatene fortrinnsvis påført som en topisk salve eller krem. Når formulert i en salve, kan den aktive bestanddel anvendes med enten en paraffinisk eller en vann-blandbar salvebase. Alternativt kan den aktive bestanddel formuleres i en krem med en olje-i-vann krembase eller en vann-i-olje base.

Farmasøytiske preparater tilpasset for topisk administrering til øyet omfatter øyedråper hvor den aktive bestanddel blir oppløst eller suspendert i en egnet bærer, spesielt et vandig løsningsmiddel.

10 Farmasøytiske preparater tilpasset for topisk administrering i munnen omfatter sugetabletter, pastiller og munnvann.

Farmasøytiske preparater tilpasset for rektal administrering kan presenteres som suppositorier eller som klystér.

Farmasøytiske preparater tilpasset for nasal administrering hvor bæreren er et fast stoff omfatter et grovt pulver som har en partikkelstørrelse for eksempel i området 20 til 500 mikron som blir administrert på samme måte som snus blir tatt, dvs. ved rask inhalering gjennom nasal-passasjen fra en beholder av pulveret holdt nær opptil nesen. Egnede preparater hvor bæreren er en væske, for administrering som nasalspray eller som nesedråper, omfatter vandige eller oljeaktige løsninger av den aktive bestanddel.

Farmasøytiske preparater tilpasset for administrering ved inhalering omfatter fine partikkel-støv eller -tåker, som kan dannes ved hjelp av forskjellige typer av oppmålt dose aerosol-preparater, forstøvere eller insufflatorer under trykk.

Farmasøytiske preparater tilpasset for vaginal administrering kan presenteres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller spraypreparater.

Farmasøytiske preparater tilpasset for parenteral administrering omfatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksydasjonsmidler, buffere, bakteriestatiske midler og oppløste stoffer som gjør preparatet isotonisk med blodet til den tilsiktede mottager; og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte

suspenderingsmidler og fortykningsmidler. Preparatene kan presenteres i enhetsdose- eller multidose-beholdere, for eksempel forseglede ampuller og medisinglass og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som bare krever tilsetning av den sterile flytende bærer, for eksempel vann for

5 injeksjoner, umiddelbart før anvendelse. Ekstemporane injeksjonsløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter.

Det skal forstås at i tillegg til bestanddelene spesielt nevnt ovenfor, kan preparatene omfatte andre midler konvensjonelle på området som er aktuelle for typen av aktuelt preparat, for eksempel kan de egnet for oral

10 administrering omfatte smaksmidler.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse vil avhenge av flere faktorer omfattende for eksempel alderen og vekten av dyret, den nøyaktige lidelse som krever behandling og dens alvorlighetsgrad, typen av preparatet og administreringsveien og vil til slutt

15 avgjøres av behandlende lege eller veterinær. Imidlertid vil en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) for behandling av neoplastisk vekst, for eksempel kolon- eller bryst-karsinom, generelt være i området 0,1 til 100 mg/kg kroppsvekt av mottageren (pattedyr) pr. dag og mer vanlig i området 1 til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Således, for et 70 kg voksent pattedyr vil

20 den aktuelle mengde pr. dag vanligvis være fra 70 til 700 mg og denne mengden kan gis i en enkel dose pr. dag eller mer vanlig i et antall (så som to, tre, fire, fem eller seks) underdoser pr. dag slik at den totale daglige dose blir den samme. En effektiv mengde av et salt eller solvat eller fysiologisk funksjonelt derivat derav, kan bestemmes som en andel av den effektive

25 mengde av forbindelsen med formel (I) *per se*. Det er antatt at lignende doser ville være passende for behandling av de andre tilstander referert til ovenfor.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og deres salter og solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav, kan anvendes alene eller i

30 kombinasjon med andre terapeutiske midler for behandling av ovennevnte lidelser. Spesielt ved anti-kreft-terapi er kombinasjon med andre kjemoterapeutiske, hormonelle eller antistoff-midler forutsett så vel som kombinasjon med kirurgisk terapi og radioterapi. Kombinasjonsterapier

omfatter således administrering av minst én forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav og anvendelse av minst én annen kreft-behandlingsmetode.

Kombinasjonsterapier kan også omfatte administrering av minst én

- 5 forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav og minst ett annet farmasøytisk aktivt middel, fortrinnsvis et anti-neoplastisk middel.

Forbindelsen(e) med formel (I) og det (de) andre farmasøytisk aktive middel (midler) kan administreres sammen eller separat og, når administrert separat

- 10 kan dette skje samtidig eller sekvensielt i hvilken som helst rekkefølge.

Mengdene av forbindelsen(e) med formel (I) og det (de) andre farmasøytisk aktive middel (midler) og de relative tidspunkter for administrering vil velges for å oppnå den ønskede kombinerte terapeutiske effekt.

- Forbindelsene med Formel (I) eller salter, solvater eller fysiologisk funksjonelle derivater derav og minst én ytterligere kreftbehandlingsterapi kan
 15 anvendes i kombinasjon samtidig eller sekvensielt i hvilken som helst terapeutisk egnet kombinasjon med slike andre anti-kreftterapi. I én utførelsesform er den andre anti-kreftterapi minst én ytterligere kjemoterapeutisk terapi omfattende administrering av minst ett anti-
 20 neoplastisk middel. Administrering av en forbindelse med formel (I) eller salter, solvater eller fysiologisk funksjonelle derivater derav i kombinasjon med andre anti-neoplastiske midler kan være en kombinasjon i henhold til oppfinnelsen ved administrering samtidig i (1) et enkelt farmasøytisk preparat omfattende begge forbindelser eller (2) separate farmasøytiske preparater
 25 som hver omfatter én av forbindelsene. Alternativt kan kombinasjonen administreres separat på en sekvensiell måte hvor ett anti-neoplastisk middel blir administrert først og det andre etterpå eller vice versa. Slik sekvensiell administrering kan være nær i tid eller fjern i tid.

- Anti-neoplastiske midler kan fremkalle anti-neoplastiske effekter på en
 30 celle-cyklus spesifikk måte, dvs. er fase-spesifikke og virker ved en spesifikk fase av cellecyklusen eller binder DNA og virker på en ikke-celle-cyklus spesifikk måte, dvs. er ikke cellecyklus-spesifikke og opererer ved andre mekanismer.

Anti-neoplastiske midler anvendelige i kombinasjon med forbindelsene og salter, solvater eller fysiologisk funksjonelle derivater derav med formel I omfatter de følgende:

- (1) cellecyklus-spesifikke anti-neoplastiske midler omfattende, men
 - 5 ikke begrenset til, diterpenoider så som paclitaxel og dens analog docetaxel; vinca-alkaloider så som vinblastin, vincristin, vindesin og vinorelbin; epipodofyllotoksiner så som etoposid og teniposid; fluorpyrimidiner så som 5-fluoruracil og fluordeoksyuridin; antimetabolitter så som allopurinol, fludurabin, methotrexat,
 - 10 cladabin, cytarabin, merkaptopurin og tioguanin; og camptothecin-er så som 9-amino-camptothecin, irinotecan, CPT-11 og de forskjellige optiske former av 7-(4-metylpipezazino-metylen)-10,11-etylendioksy-20-camptothecin;
 - (2) cytotoxiske kjemoterapeutiske midler omfattende, men ikke begrenset til, alkyliseringsmidler så som melphalan, chlorambucil,
 - 15 syklofosfamid, mechlorethamin, heksametylmelamin, busulfan, carmustin, lomustin og dakarbazin; anti-tumor-antibiotika så som doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin og mithramycin; og platina-koordinasjonskomplekser så som cisplatin, karboplatin og oxaliplatin; og
 - 20 (3) andre kjemoterapeutiske midler omfattende, men ikke begrenset til, anti-østrogener så som tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen og jodxyfen; progøstrogener så som megestrol-acetat; aromatase-inhibitorer så som anastrozol, letrazol, vorazol og exemestan; antiandrogen-er så som flutamid, nilutamid, bicalutamid og cyproteron-acetat; LHRH-agonister og
 - 25 antagagonister så som goserelin-acetat og luproli, testosteron-5 α -dihydroreduktase-inhibitorer så som finasterid; metalloproteinase-inhibitorer så som marimastat; antiprogestogener; urokinase-plasminogen aktivator reseptor-funksjons-inhibitorer; syklooksygenase type 2- (COX-2) inhibitorer så som celecoxib; andre angiogene hemmende midler så som VEGFR-
 - 30 inhibitorer forskjellig fra de beskrevet her og TIE-2-inhibitorer; vekstfaktor-funksjon-inhibitorer så som inhibitorer av funksjonene av hepatocyt vekstfaktor; erb-B2, erb-B4, epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFr), blodplate-avledet vekstfaktor-reseptor (PDGFr), vaskulær endotel-vekstfaktor-reseptor

(VEGFR) forskjellig fra de beskrevet ved foreliggende oppfinnelse og TIE-2; og andre tyrosinkinase-inhibitorer så som cyklin-avhengige inhibitorer så som CDK2- og CDK4-inhibitorer.

Forbindelsene med formel (I) og salter, solvater og fysiologisk funksjonelle derivater derav, er antatt å ha anticancer-aktivitet som et resultat av hemning av proteinkinase VEGFR2 og dens effekt på valgte cellelinjer hvis vekst er avhengig av VEGFR2 proteinkinase-aktivitet.

Den uheldige VEGFR2-aktivitet referert til her er hvilken som helst VEGFR2-aktivitet som avviker fra den normale VEGFR2-aktivitet forventet hos et spesielt pattedyr. Uheldig VEGFR2-aktivitet kan være i form av for eksempel en unormal økning i aktivitet eller et avvik i timing og eller kontroll av VEGFR2-aktivitet. Slik uheldig aktivitet kan da være resultat av for eksempel overekspressjon eller mutasjon av proteinkinase eller ligand som fører til uheldig eller ukontrollert aktivering av reseptoren. Videre skal det også forstås at uønsket VEGFR2-aktivitet kan stamme fra en unormal kilde, så som ondartet sykdom. Dvs. nivået av VEGFR2-aktivitet må ikke være unormalt for å betraktes som uheldig, heller stammer aktiviteten fra en unormal kilde. På tilsvarende måte er uheldig angiogenese referert til her, hvilken som helst angiogen aktivitet som avviker fra den normale angiogene aktivitet forventet i et spesielt pattedyr-individ. Uheldig angiogenese kan være i form av for eksempel en unormal økning i aktivitet eller et avvik i timing og eller kontroll av angiogen aktivitet. Slik uheldig aktivitet kan da være resultat av for eksempel overekspressjon eller mutasjon av en proteinkinase eller ligand som fører til uheldig eller ukontrollert aktivering av angiogenese. Videre skal det også forstås at uønsket angiogen aktivitet kan stamme fra en unormal kilde, så som en ondartet sykdom. Dvs. nivået av angiogen aktivitet må ikke være unormalt for å betraktes uheldig, heller stammer aktiviteten fra en unormal kilde.

Spesielt kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse også anvendes ved behandling av visse former for kreft. Videre kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å gi additive eller synergistiske effekter med visse eksisterende kreft-kjemoterapier og stråling og/eller

anvendes for å gjenopprette effektivitet av visse eksisterende kreft-kjemoterapier og stråling.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan om ønskelig anvendes ved behandling av én eller flere sykdommer som rammer pattedyr
 5 som er karakterisert ved cellulær proliferasjon innen området lidelser forbundet med neo-vaskularisering og/eller vaskulær permeabilitet omfattende blodkar-proliferative lidelser omfattende artritt og restenose; fibrotiske lidelser omfattende hepatisk cirrhose og aterosklerose; mesangialcelle proliferative lidelser omfattende glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet
 10 nefrosklerose, trombotisk mikroangiopati syndromer, proliferative retinopatii, organtransplantat-avvisning og glomerulopatii; og metabolske lidelser omfattende psoriasis, diabetes mellitus, kronisk sårheling, inflammasjon og neurodegenerative sykdommer.

Pattedyret som krever behandling med en forbindelse ifølge
 15 foreliggende oppfinnelse er typisk et menneske.

Forbindelsene med Formel (I) eller salter, solvater eller fysiologisk funksjonelle derivater derav og midlet for å hemme vekstfaktor-reseptorfunksjon kan anvendes i kombinasjon samtidig eller sekvensielt i hvilken som helst terapeutisk passende kombinasjon. Kombinasjonen kan
 20 anvendes ved administrering samtidig i (1) et enkelt farmasøytisk preparat omfattende begge forbindelser eller (2) separate farmasøytiske preparater hver omfattende én av forbindelsene. Alternativt kan kombinasjonen administreres separat på en sekvensiell måte hvor én blir administrert først og den andre etterpå eller vice versa. Slik sekvensiell administrering kan være
 25 nær i tid eller fjern i tid.

Uheldig angiogen aktivitet som kan behandles kan omfatte uheldig VEGFR1-, VEGFR2-, VEGFR3- eller TIE-2-aktivitet.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved en rekke metoder, omfattende standard kjemi. Hvilken som helst tidligere
 30 definert variabel vil fortsette å ha den tidligere definerte betydning hvis ikke annet er angitt. Illustrative generelle syntese-metoder er angitt nedenfor og deretter blir spesifikke forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt i arbeidseksemplene.

Forbindelser med den generelle formel (I), (II), (III) og (IV) kan fremstilles ved metoder kjent på området organisk syntese som angitt til dels av de følgende synteseskjemaer. Generelt er de følgende skjemaer illustrert ved anvendelse av forbindelser med formel (II), men det er kjent at slike

5 skjemaer lett kan tilpasses av fagfolk for å fremstille forbindelser med formel (I), omfattende forbindelser med formel (III) og (IV). Det vil også innsees at i alle skjemaene beskrevet nedenfor, blir beskyttelsesgrupper for sensitive eller reaktive grupper anvendt når nødvendig i henhold til generelle prinsipper innen kjemi. Beskyttelsesgrupper blir manipulert i henhold til

10 standardmetoder innen organisk syntese (T. W. Greene og P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Disse grupper fjernes på et hensiktsmessig stadium av forbindelsesyntesen ved anvendelse av metoder som lett er klare for fagfolk på området. Seleksjon av prosesser så vel som reaksjonsbetingelsene og rekkefølgen for deres

15 utførelse skal være i overensstemmelse med fremstilling av forbindelser med formel (I). Fagfolk på området vil forstå hvis et stereosenter eksisterer i forbindelser med formel (I). Følgelig omfatter foreliggende oppfinnelse både mulige stereoisomerer og omfatter ikke bare racemiske forbindelser, men også de individuelle enantiomerer. Når en forbindelse er ønsket som en

20 enkel enantiomer kan den oppnås ved stereospesifikk syntese eller ved spaltning av sluttproduktet eller hvilket som helst hensiktsmessig mellomprodukt. Spaltning av sluttproduktet, et mellomprodukt eller et utgangsmateriale kan utføres ved hvilken som helst egnet metode kjent på området. Se for eksempel Stereochemistry of Organic Compounds av E. L.

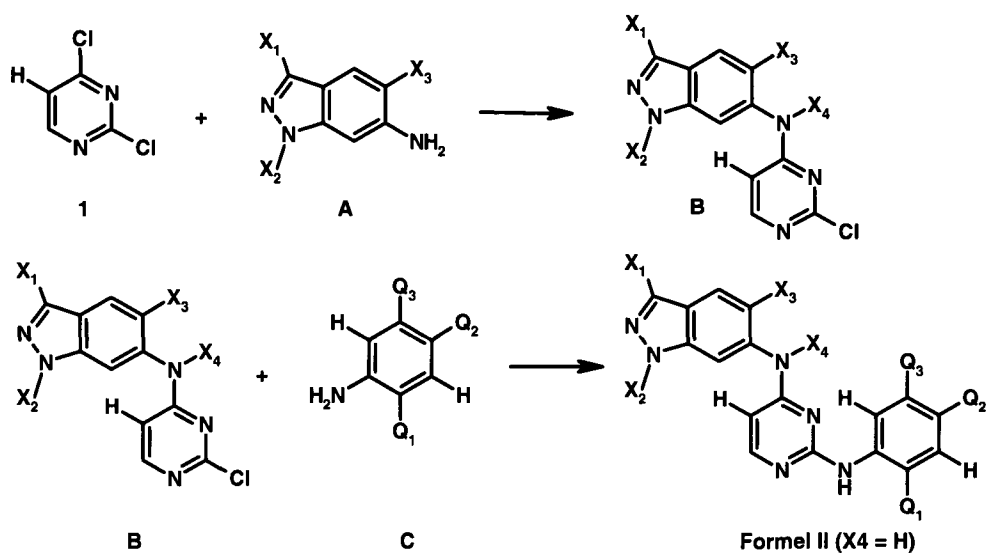
25 Eliel, S. H. Wilen og L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Forbindelser med formel (II), hvor W er C-H, kan fremstilles i henhold til syntese-sekvensen vist i Skjema 1 og videre detaljert angitt i den følgende eksempel-delen. Typisk gjennomgår 2,4-diklorpyrimidin (**1**) en fortrenningsreaksjon ved C4 med en passende aminoindazol (**A**) for å gi 2-klor-4-

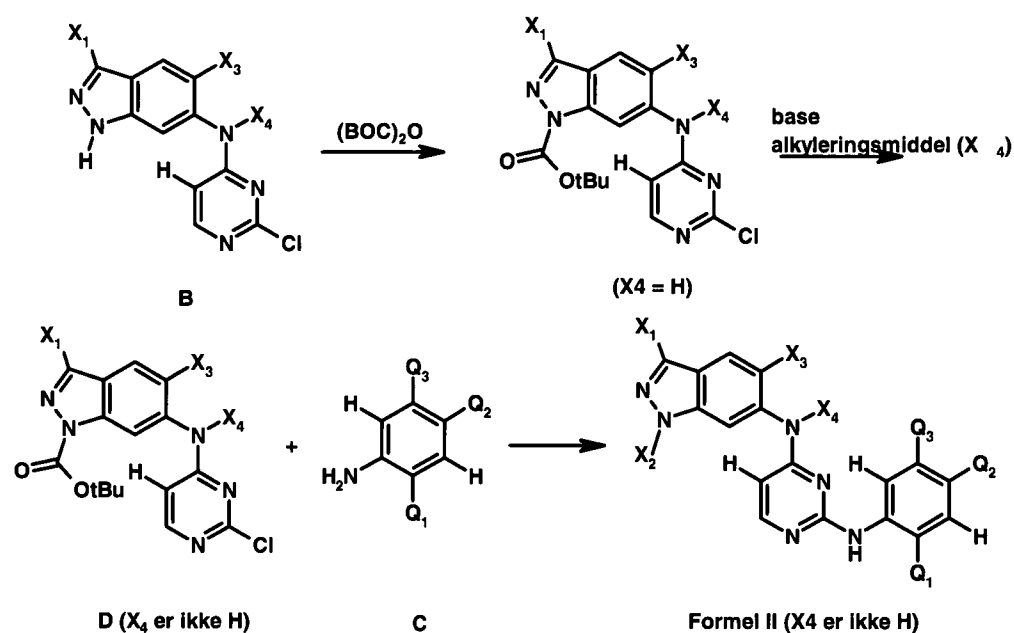
30 arylaminopyrimidin-derivat (**B**). For forbindelser med formel (II), hvor X₄ er hydrogen, blir en ytterligere fortrenning ved C2 utført med et passende arylamin (**C**) for å gi forbindelsen med formel (II), hvor X₄ er hydrogen. Alternativt, for forbindelser med formel (II), hvor X₄ ikke er hydrogen, blir

- klorpyrimidin **B** behandlet med di-*t*-butyl-dikarbonat for å bevirke BOC-beskyttelse ved N1 av indazolen (Skjema 2). Påfølgende N-alkylering under standard betingelser gir N⁴-alkyl-2-klorpyrimidin **D**, som blir behandlet med et arylamin **C** på lignende måte som ovenfor for å gi forbindelsen med formel (II), hvor X₄ ikke er hydrogen. I eksepsjonelle tilfeller er BOC-avbeskyttelse ikke helt enkelt ved fortrenningsreaksjonen og det innledende reaksjonsprodukt blir videre eksponert for TFA eller HCl, hvilket gir det ønskede produkt.

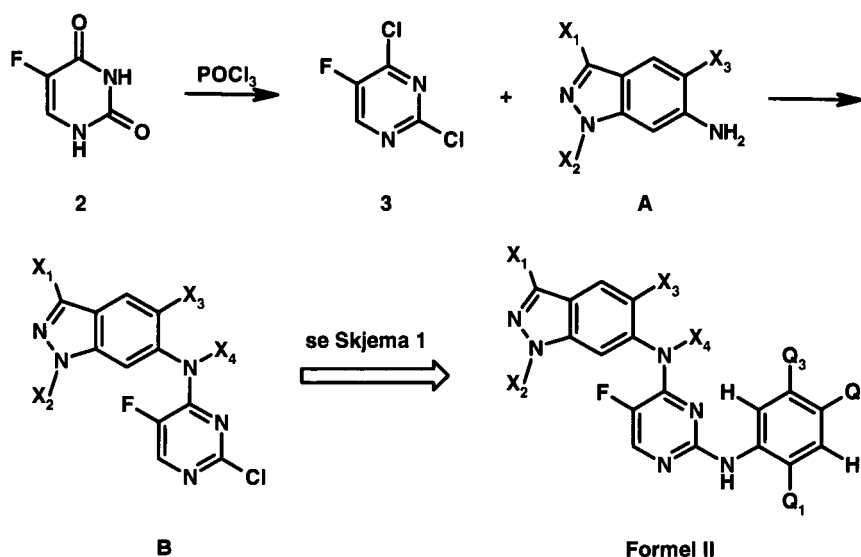
10 **SKJEMA 1**



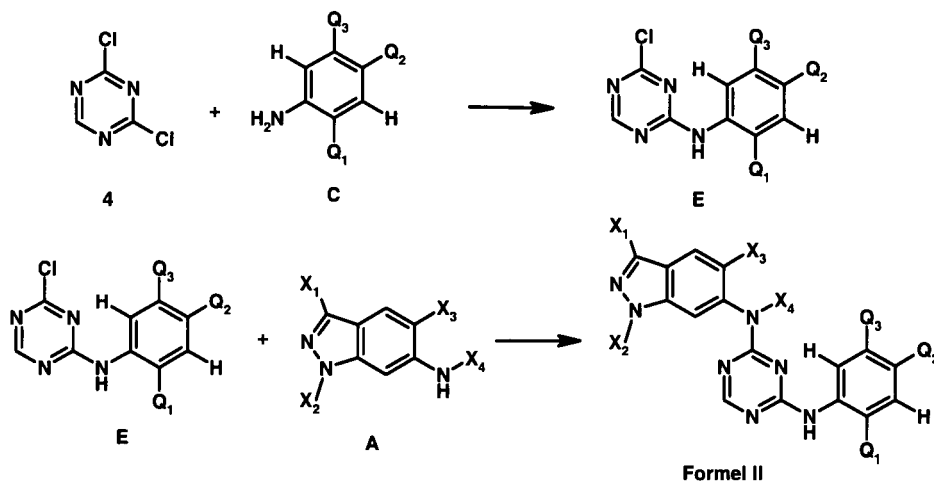
SKJEMA 2



- 5 Forbindelser med formel (II) hvor W er C-F, kan fremstilles i henhold til syntesesequensen vist i Skjema 3 og videre detaljert angitt i den følgende eksempeldelen. 5-fluoruracil (**2**) blir omdannet til 5-fluor-2,4-diklorpyrimidin (**3**) ved behandling med POCl₃. De gjenværende trinn i syntesen av forbindelser med formel (II), hvor W er C-F, er parallelle med de beskrevet ovenfor i Skjema 1 og/eller Skjema 2. Forbindelser med formel (III), hvor W er C-F, kan fremstilles ved anvendelse av 5-fluor-2,4-diklorpyrimidin (**3**) med passende tilpasning i følgende skjema 10, idet slik tilpasning er innenfor ressursene til fagfolk på området.
- 10

SKJEMA 3

- Forbindelser med formel (II) hvor W er N, kan fremstilles i henhold til syntesesequensen vist i Skjema 4 og videre detaljert angitt i den følgende eksempeldelen. 2,4-diklor-1,3,5-triazin (**4**) blir behandlet med et arylamin **C** i et egnet løsningsmiddel (f.eks. CH₃CN), hvilket gir klortriazin **E**. Forbindelse **E** blir videre behandlet med arylamin **A** (X₄ er H eller alkyl) for å gi forbindelsen med formel (II). Forbindelser med formel (III) hvor W er N, kan fremstilles ved anvendelse av 2,4-diklor-1,3,5-triazin (**4**) med passende tilpasning i det følgende skjema 10, idet slik tilpasning er innenfor ressursene til fagfolk på området.

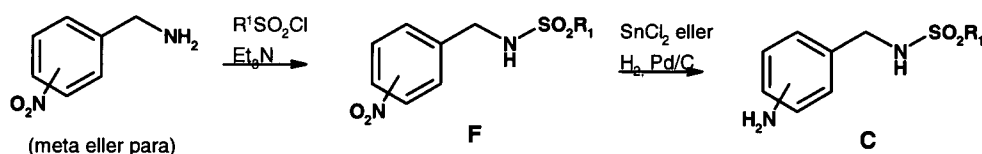
SKJEMA 4

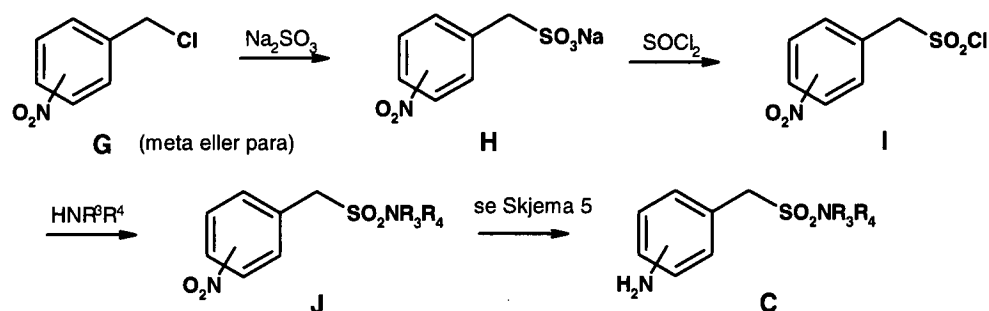
Anilingroupene med formel (I), vist som struktur C i Skjemaer 1, 2 og 4 ovenfor, er tilgjengelige gjennom multi-trinn organisk syntese kjent for en fagmann på området. De følgende skjemaer illustrerer metodene som kan anvendes for å avlede anilinene med struktur C, som blir innført i forbindelser med formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse.

Som vist i Skjema 5 kan det passende substituerte meta- eller para-NO₂ benzylamin kondenseres med et alkyl- eller arylsulfonfylklorid under egnede betingelser (f.eks. trietylamin, CH₂Cl₂) for å gi et sulfonamid **F**. NO₂-gruppen i **F** kan reduseres ved anvendelse av SnCl₂/kons. HCl eller ved hydrogenering (f.eks. 10% Pd/C i metanol) for å gi det ønskede anilin. Andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse kan avledes fra aniliner som blir fremstilt som vist i Skjema 6. Et nitro-substituert benzylklorid **G** blir omdannet til et natrium-benzylsulfonatsalt **H** ved omsetning ved forhøyet temperatur med Na₂SO₃ i en H₂O/dioksan-blanding. Behandling av **H** med SOCl₂ (kat. DMF/CH₂Cl₂) tilveiebringer det tilsvarende sulfonfylklorid **I**, som kan behandles med et amin for å gi et sulfonamid **J**. Reduksjon av nitrogruppen i **J** kan gjennomføres på lignende måte som beskrevet i Skjema 5.

SKJEMA 5

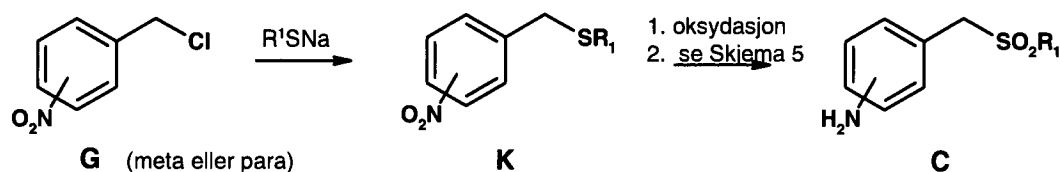
20



SKJEMA 6

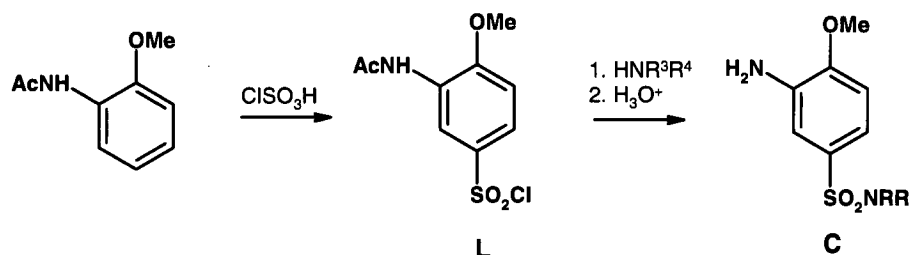
Skjema 7 viser syntese av andre aniliner med struktur C som er
 5 anvendelige ved fremstilling av forbindelser med formel (I). Et passende tiolat-anion gjennomgår en fortrenningsreaksjon med et nitro-substituert benzyklorid **G** for å gi et benzyrisk sulfid **K**. Oksydasjon av sulfidet, for eksempel med mCPBA, tilveiebringer det tilsvarende sulfon, som deretter blir redusert ved standard metoder til det ønskede anilin **C**.

10

SKJEMA 7

Skjema 8 viser syntese av andre aniliner med struktur C som er
 15 anvendelige ved fremstilling av forbindelser med formel (I). 2-metoksyacetanilid gjennomgår klorosulfonylering under standard betingelser for å gi det forventede arylsulfonylchlorid **L**. Aminering av **L** med et amin gir et sulfonamid, som blir hydrolysert under passende betingelser for å gi det ønskede anilin **C** for anvendelse i syntesen av forbindelser med formel (I).

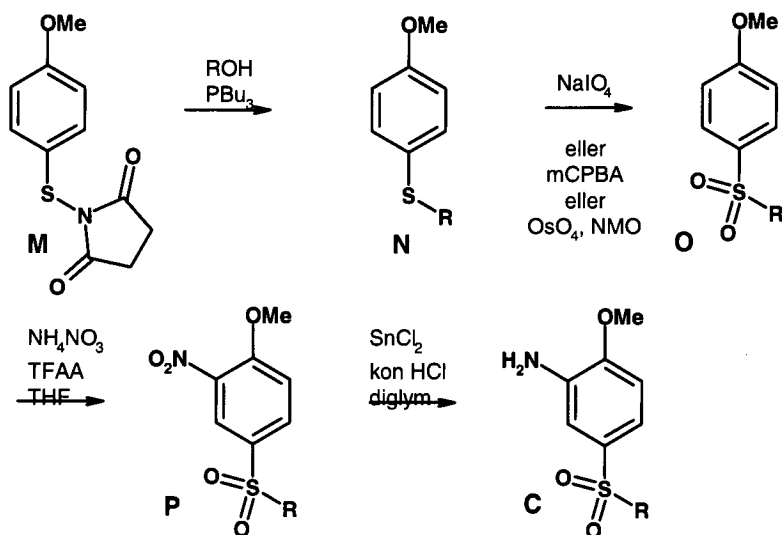
20

SKJEMA 8

- Skjema 9 viser syntesen av andre aniliner med struktur **C** som er
- 5 anvendelige ved fremstilling av forbindelser med formel (I). Para-metoksy-sulfenimid **M** kan fremstilles som beskrevet i tidligere teknikk. Mitsunobu-type-substitusjon med en alkohol tilveiebringer fenylsulfidet **N**. (I visse tilfeller vil en fagmann på området forstå at samme fenylsulfid **N** kan avledes ved
- 10 oksydasjon av sulfid **N** gir et sulfon **O**, som gjennomgår nitrering for å gi metoksynitrosulfon **P**. Metoksynitrosulfon **P** blir redusert som allerede angitt i det tidligere skjema til anilinet **C**.

SKJEMA 9

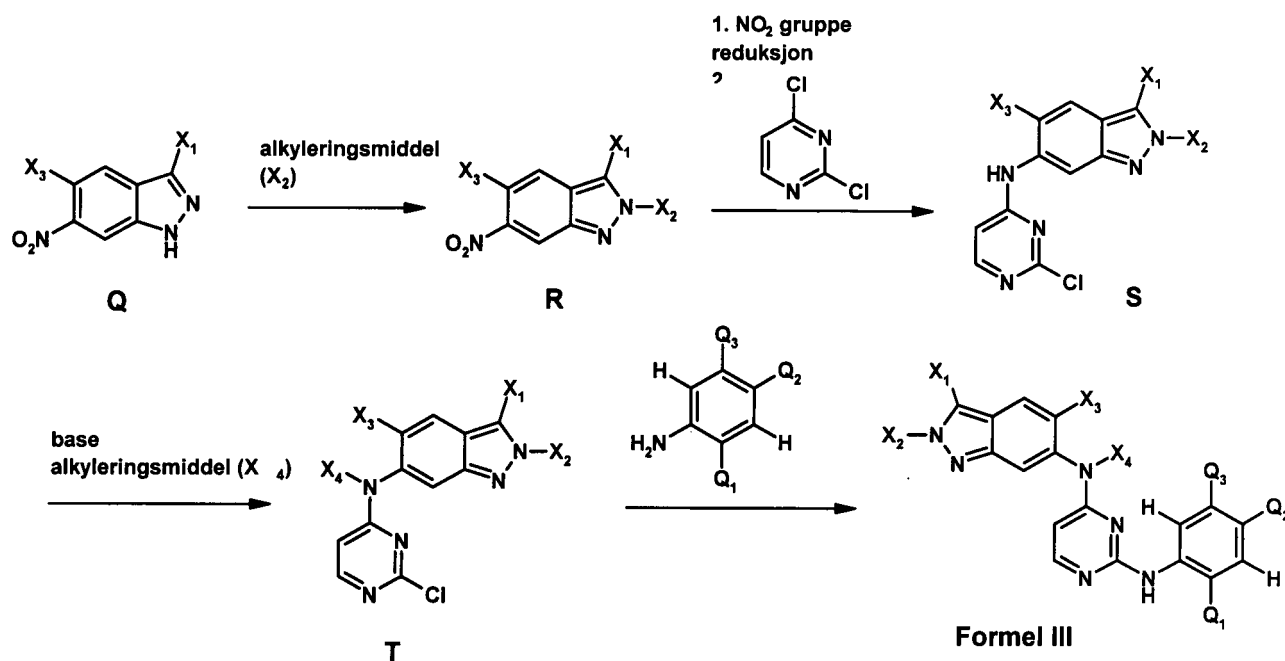
15



Skjema 10 viser syntese av forbindelser med formel (III). En substituert 6-nitroindazol Q gjennomgår alkylering med et passende alkyleringsmiddel (f.eks. trimetyloksonium-tetrafluoroborat, trietyloksonium-tetrafluoroborat, benzyhalogenid) for å gi den N2-alkylerte nitroindazol R.

- 5 Reduksjon av nitrogruppen ved anvendelse av standard betingelser (f.eks. SnCl_2 , vandig syre eller 10% Pd/C, metanol, ammonium-formiat) fulgt av kondensering med 2,4-diklorpyrimidin tilveiebringer klorpyrimidin S. Alkylering av bisaryl-amin-nitrogen under passende alkyleringsbetingelser (f.eks. MeI, Cs_2CO_3 , DMF) gir mellomprodukt T, som gjennomgår påfølgende
- 10 kondensering med et passende substituert anilin for å gi forbindelsen med formel (III).

SKJEMA 10



15

Visse utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse vil nå bli illustrert. De fysiske data gitt for forbindelsene eksemplifisert er i overensstemmelse med den angitte struktur av de forbindelser.

EKSEMPLER

Som anvendt her er symbolene og konvensjonene anvendt i disse prosesser, skjemaer og eksempler i overensstemmelse med de anvendt i samtidig vitenskapelig litteratur, for eksempel *Journal of the American Chemical Society* eller *Journal of Biological Chemistry*. Standard enkelt-bokstav eller tre-bokstav forkortelser blir generelt anvendt for å betegne aminosyrerester, som er antatt å være i L-konfigurasjon hvis ikke på annen måte angitt. Hvis ikke på annen måte angitt, ble alle utgangsmaterialer oppnådd fra kommersielle leverandører og anvendt uten ytterligere rensning.

Spesifikt kan de følgende forkortelser anvendes i eksemplene og gjennom hele beskrivelsen:

g (gram);	mg (milligram);
l (liter);	ml (milliliter);
μl (mikroliter);	kg/cm ² (kilo pr. kvadratcentimeter);
M (molar);	mM (millimolar);
i. v. (intravenøs);	Hz (Hertz);
MHz (megahertz);	mol (mol);
mmol (millimol);	RT (romtemperatur);
min (minutter);	t (timer);
Sm.p. (smeltepunkt);	TLC (tynnskiotskromatografi);
T _r (retensjonstid);	RP (revers fase);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (trietylamin);	TFA (trifluoreddiksyre);
TFAA (trifluoreddiksyreanhydrid);	THF (tetrahydrofuran);
DMSO (dimetylsulfoksyd);	EtOAc (etylacetat);
DME (1,2-dimetoksyetan);	DCM (diklormetan);
DCE (dikloretan);	DMF (N,N-dimetylformamid);
DMPU (N,N'-dimetylpropylenurea);	CDI (1,1-karbonyldiimidazol);
IBCF (isobutylklorformiat);	HOAc (eddiksyre);
HOSu (N-hydroksysuccinimid);	HOBT (1-hydroksybenzotriazol);

- | | |
|---|--------------------------------------|
| mCPBA (meta-klorperbenzoylsyre; | EDC (etylkarbodiimid-hydroklorid); |
| BOC (<i>tert</i> -butyloksykarbonyl); | Fmoc (9-fluorenylmetyloksykarbonyl); |
| DCC (dicykloheksylkarbodiimid); | CBZ (benzyloksykarbonyl); |
| Ac (acetyl); | atm (atmosfære); |
| 5 TMSE (2-(trimetylsilyl)etyl); | TMS (trimetylsilyl); |
| TIPS (triisopropylsilyl); | TBS (<i>t</i> -butyldimetylsilyl); |
| DMAP (4-dimetylaminopyridin); | Me (metyl); |
| OMe (metoksy); | Et (etyl); |
| HPLC (høytrykks-væskeskromatografi); | |
| 10 BOP (bis(2-okso-3-oksazolidinyl)fosfinsyreklorid); | |
| TBAF (tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid); | |
| Et (etyl); | tBu (tert-butyl). |

Alle referanser til eter er til dietyleter; saltvann angir en mettet, vandig løsning av NaCl. Hvis ikke annet er angitt er alle temperaturer uttrykt i °C (grader Celsius). Alle reaksjoner ble utført under en inert atmosfære ved romtemperatur hvis ikke annet er angitt.

¹H NMR spektra ble registrert på et Varian VXR-300, et Varian Unity-300, et Varian Unity-400 instrument eller General Electric QE-300. Kjemiske skift er uttrykt i deler pr. million (ppm, δ enheter). Koblingskonstanter er i enheter av hertz (Hz). Splittingsmønstre beskriver synlige multiplisiteter og er betegnet som s (singlett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), m (multiplett), br (bred).

Lavoppløsning massespektra (MS) ble registrert på et JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 eller et SCIEX-APIiii spektrometer; høyoppløsning MS ble oppnådd ved anvendelse av et JOEL SX-102A spektrometer. Alle massespektra ble tatt under elektrospray-ionisasjon (ESI), kjemisk ionisasjon (CI), elektronstøt (EI) eller ved hurtig atombombardement (FAB) metoder. Infrarøde (IR) spektra ble oppnådd på et Nicolet 510 FT-IR spektrometer ved anvendelse av en 1 mm NaCl-celle. Alle reaksjoner ble overvåket ved tynnskikt-skromatografi på 0,25 mm E. Merck silikagel plater (60F-254), visualisert med UV-lys, 5% etanolisk fosfomolybdensyre eller p-anisaldehyd-løsning. "Flash" kolonnekromatografi ble utført på silikagel (230-400 mesh, Merck). Optiske rotasjoner ble oppnådd ved anvendelse av et Perkin Elmer

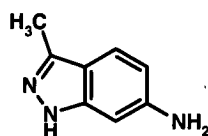
Modell 241 Polarimeter. Smeltepunkter ble bestemt ved anvendelse av et Mel-Temp II apparat og er ukorrigerede.

De følgende eksempler beskriver syntese av mellomprodukter spesielt anvendelige i syntesen av forbindelser med formel (I),(II), (III) og (IV):

5

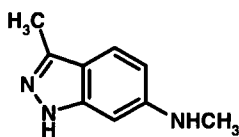
Mellomprodukt eksempel 1

Fremstilling av 3-metyl-1*H*-indazol-6-amin



Til en løsning av 10 g (,06 mol) 2-etyl-5-nitroanilin (fremstilt ved
 10 nitrering av 2-etylanilin: Bergman og Sand, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6085-6112)
 i 300 ml iseddik, ved romtemperatur, ble satt en løsning av 8,98 ml (,06 mol)
tert-butyl-nitritt i 40 ml eddiksyre dråpevis over 15 min. Etter at tilsetningen
 var fullstendig ble løsningen omrørt i 30 min. Eddiksyren ble fjernet i
vakuum, hvilket ga et oransje, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i
 15 omtrent 120 ml etylacetat og vasket med 3 x 100 ml mettet vandig NaHCO₃.
 Det organiske laget ble tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet ble fjernet i
vakuum, hvilket ga 3-metyl-6-nitroindazol som et gult, fast stoff (10,4 g, 98%).

Til en omrørt løsning av 10 g (,06 mol) 3-metyl-6-nitroindazol i 100 ml
 2-metoksyetyleter, ved 0°C, ble satt en løsning av 45 g (,24 mol) tinn(II) klorid
 20 i 86 ml konsentrert HCl dråpevis over 15 min, for å holde
 reaksjonstemperaturen under 100°C. Etter at tilsetningen var fullstendig ble
 isbadet fjernet og løsningen ble omrørt i ytterligere 20 min. Omtrent 70 ml
 dietyleter ble satt til reaksjonsblandingen, hvilket resulterte i presipitat-
 dannelse. Det resulterende utfelte stoff ble isolert ved filtrering og vasket
 25 med dietyleter og ga et gult, fast stoff (10 g, 92 %), HCl-saltet av 3-metyl-1*H*-
 indazol-6-amin.

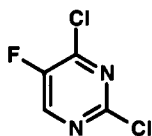
Mellomprodukteksempel 2Fremstilling av *N*, 3-dimetyl-1H-indazol-6-amin

Til en 100 ml kolbe inneholdende 1,88 g (34,8 mmol) natriummetoksyd
 5 og 60 ml tørr metanol ble satt 1,27 g (6,96 mmol) 3-metyl-1*H*-indazol-6-amin-
 hydroklorid. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i 15 minutter
 ble 0,38 g (12,6 mmol) paraformaldehyd tilsatt og kolben plassert i et 60°C
 oljebad i 10 minutter. Kolben ble deretter fjernet fra oljebadet og ble omrørt
 ved romtemperatur i 4,5 timer. Til reaksjonsblandingen ble satt 0,26 g (6,96
 10 mmol) natrium-borhydrid og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer
 og fikk deretter avkjøles til romtemperatur og ble omrørt natten over. Til
 reaksjonsblandingen ble satt 1M natriumhydroksyd (13 ml). Etter 10 minutter
 ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum til en vandig suspensjon.
 Suspensjonen ble fortynnet med 40 ml vann og pH regulert til pH 8 med
 15 vandig saltsyre. Den vandige suspensjonen ble ekstrahert tre ganger med
 etylacetat og de organiske ekstrakter kombinert og vasket med saltvann,
 tørket med natriumsulfat og filtrert. Til filtratet ble satt 5 g silikagel og den
 resulterende suspensjon konsentrert til tørrhet *i vakuum*. Det faste stoffet ble
 fylt på toppen av en kolonne av 90 g silikagel og eluert med
 20 kloroform/etylacetat/metanol (9:0,5:0,5). De passende fraksjoner ble samlet
 og konsentrert, hvilket ga 0,43 g (39%) av *N*, 3-dimetyl-1H-indazol-6-amin
 som et hvitt, fast stoff. HNMR: δ 11,88 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,44 (d, 1H),
 6,20 (s, 1H), 5,80 (brs, 1H), 2,67 (s, 3H) 2,32 (s, 3H); MS (ES+, *m/z*) 162
 (M+H).

25

Mellomprodukteksempel 3

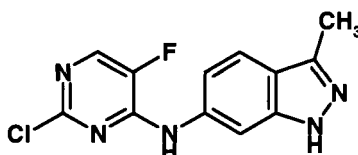
Fremstilling av 2, 4-diklor-5-fluorpyrimidin.



Til 5-fluoruracil (5,0 g, 0,04 mol) ble satt fosforoksyklorid (25 ml, 0,27 mol) og *N,N*-dietylanilin (6 ml, 0,06 mol) under omrøring ved romtemperatur. Etter å være oppvarmet under tilbaketilbake i 100 min ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Residuet ble hellet i isvann (100 ml) og ekstrahert med eter. Det organiske laget ble tørket med natriumsulfat og inndampet ved 0°C under redusert trykk, hvilket ga 5,35 g av det ønskede produkt (85%). Sm.p. 37-38°C. HNMR: δ 8,95 (s, 1H).

Mellomproduktseksempel 4

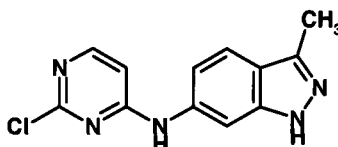
10 Fremstilling av *N*-(2-klor-5-fluor-4-pyrimidinyl) -*N*-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amin.



Til en omrørt løsning av 3-metyl-6-aminoindazol (2,71 g, 0,015 mol) og NaHCO₃ (1,26 g, 0,045 mol) i THF (15 ml) og EtOH (60 ml) ble satt 5-fluor-2,4-diklorpyrimidin (3,2 g, 0,019 mol) ved romtemperatur. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt natten over, ble den brune suspensjonen filtrert og vasket grundig med EtOH. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det resulterende faste stoffet ble vasket med eter for å fjerne overskudd av pyrimidin, hvilket ga 3,7 g av det ønskede produkt (89 %). HNMR: δ 12,57 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H) 3,11 (s, 3H).

Mellomproduktseksempel 5

Fremstilling av *N*-(2-klor-5-fluor-4-pyrimidinyl)-*N*-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amin.

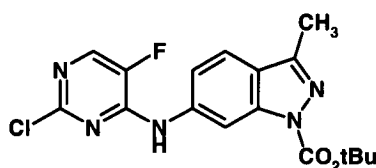


25 Til en omrørt løsning av 3-metyl-6-aminoindazol (2,71 g, 0,015 mol) og NaHCO₃ (1,26 g, 0,045 mol) i THF (15 ml) og etanol (60 ml) ble satt 2,4-diklorpyrimidin (6,66 g, 0,045 mol) ved romtemperatur. Etter at

reaksjonsblandingen var omrørt i fire timer ble suspensjonen filtrert og vasket grundig med etanol. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det resulterende faste stoffet ble vasket med eter for å fjerne overskudd av pyrimidin, hvilket ga 3,5 g (89 % utbytte) av *N*-(2-klor-4-pyrimidinyl)-*N*-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amin.

Mellomproduktseksempel 6

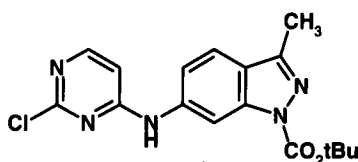
Fremstilling av *tert*-butyl 6-[(2-klor-5-fluor-4-pyrimidinyl)amino]-3-metyl-1*H*-indazol-1-karboksylat.



Til en omrørt suspensjon av produktet fra mellomproduktseksempel 4 (3,0 g, 0,011 mol), trietylamin (1,5 ml, 0,011 mol), 4-dimetylaminopyridin (,13 g, 0,11 mmol) og acetonitril (14 ml) ble satt DMF (50 ml) ved romtemperatur. Når blandingen var i løsning, ble di-*tert*-butyl-dikarbonat (2,36 g, 0,011 mol) tilsatt porsjonsvis over tre minutter. Etter å være omrørt i 1 time ble løsningen fortynnet med vann og ekstrahert med eter (3 X 40 ml). De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (9:1, CH₂Cl₂:EtOAc), hvilket ga 3,3 gram av det ønskede produkt (85%).

Mellomproduktseksempel 7

Fremstilling av *tert*-butyl 6-[(2-klor-4-pyrimidinyl)amino]-3-metyl-1*H*-indazol-1-karboksylat.

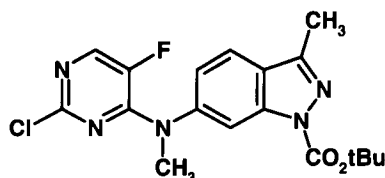


Til en omrørt suspensjon av *N*-(2-klor-4-pyrimidinyl)-*N*-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amin (2,8 g, ,011 mol), trietylamin (1,5 ml, ,011 mol), 4-dimetylaminopyridin (,13 g, ,11 mmol) og acetonitril (14 ml) ble satt DMF (50 ml) ved romtemperatur. Når blandingen er i løsning ble di-*tert*-butyl-

dikarbonat (2,36 g, 0,011 mol) tilsatt porsjonsvis over tre minutter. Etter å være omrørt i 1 time ble løsningen fortynnet med vann og ekstrahert med eter (3X 40 ml). De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved
 5 kolonnekromatografi (silikagel, 9:1 CH₂Cl₂- EtOAc), hvilket ga 3,3 gram (85% utbytte) av *tert*-butyl-6-[(2-klor-4-pyrimidinyl)amino]-3-metyl-1*H*-indazol-1-karboksylat.

Mellomproduktseksempel 8

10 Fremstilling av *tert*-butyl-6-[(2-klor-5-fluor-4-pyrimidinyl)(metyl)amino]-3-metyl-1*H*-indazol-1-karboksylat.

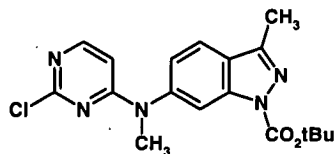


Til en omrørt løsning av produktet fra Mellomproduktseksempel 6 (3,3 g, 8,8 mmol) i 44 ml DMF ble satt NaH (0,23 g, 9,6 mmol) porsjonsvis over 3 min ved romtemperatur. Etter å være omrørt i 15 min ble jodmetan (1,37 g, 9,6 mmol) tilsatt dråpevis. Etter å være omrørt i 30 min ble reaksjonen stanset med vann og ekstrahert med eter (3 X 30 ml). De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvilket ga
 20 et gult, fast stoff. Det resulterende faste stoffet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (CH₂Cl₂), hvilket ga 3,26 g av det ønskede produkt (95%).

HNMR: δ 8,18 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,48 (s, 3H) 1,54 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 292 (M+H).

Mellomproduktseksempel 9

Fremstilling av *tert*-butyl-6-[(2-klor-4-pyrimidinyl)(metyl)amino]-3-metyl-1H-indazol-1-karboksylat.

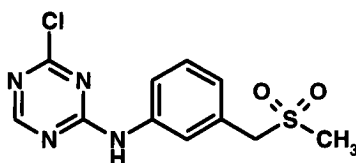


5

Dette mellomproduktet hvor W = H ble fremstilt på lignende måte som Mellomproduktseksempel 8 beskrevet ovenfor.

Mellomproduktseksempel 10

10 Fremstilling av 4-klor-*N*-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2-amin.

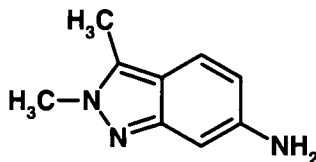


Til en tørr kolbe inneholdende en magnetisk rørestav og en nitrogenatmosfære ble satt 0,247 g (1,33 mmol) 3-[(metylsulfonyl)metyl]anilin, 2 ml tørr acetonitril og 0,23 ml (1,3 mmol) diisopropyletylamin og den resulterende
 15 blanding ble avkjølt i et isbad. Til den kalde løsningen ble satt en løsning av 0,2 g (1,33 mmol) 2,4-diklor-1,3,5-triazin i 2,4 ml tørr acetonitril over 1 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 16 timer og 1 gram silikagel ble tilsatt. Blandingen ble konsentrert i vakuum til tørrhet og påført på toppen av en kolonne av silikagel og eluert med en 15-50% etylacetat/ diklormetan
 20 gradient. De passende fraksjoner ble samlet og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga 0,28 g (70%) av 4-klor-*N*-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2-amin som et hvitt, fast stoff. HNMR: δ 10,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,94 (s, 3H); MS (ES⁺, *m/z*) 299, 301 (M+H).

25

Mellomproduktseksempel 11

Fremstilling av 2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin

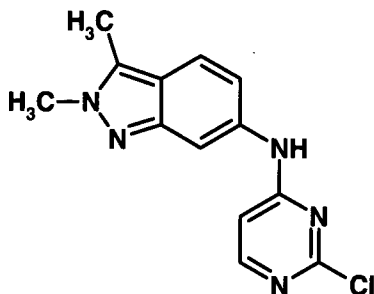


Til en omrørt løsning av 18,5 g (0,11 mol) 3-metyl-6-nitro-1*H*-indazol i
 5 350 ml aceton, ved romtemperatur, ble satt 20 g (0,14 mol) trimetyloksonium-
 tetrafluorborat. Etter at løsningen var omrørt under argon i 3 timer ble
 løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Til det resulterende faste stoffet
 ble satt mettet vandig NaHCO₃ (600 ml) og en 4:1 blanding av kloroform-
 isopropanol (200 ml) og blandingen ble omrørt og lagene ble separert. Den
 10 vandige fasen ble vasket med ytterligere kloroform: isopropanol (4 x 200 ml)
 og den samlede organiske fase ble tørket (Na₂SO₄). Filtrering og fjerning av
 løsningsmiddel ga et gyldenbrunt, fast stoff. Det faste stoffet ble vasket med
 eter (200 ml), hvilket ga 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-indazol som et gult, fast stoff
 (15,85 g, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,1
 15 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*)
 192 (M+H).

Til en omrørt løsning av 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-indazol (1,13 g) i 2-
 metoksyetyleter (12 ml), ved 0 °C ble satt en løsning av 4,48 g tinn(II) klorid i
 8,9 ml konsentrert HCl dråpevis over 5 min. Etter at tilsetningen var
 20 fullstendig ble isbadet fjernet og løsningen ble omrørt i ytterligere 30 min.
 Omtrent 40 ml dietyleter ble satt til reaksjonen, hvilket resulterte i presipitat-
 dannelsen. Det resulterende utfelte stoff ble isolert ved filtrering og vasket
 med dietyleter og ga et gult, fast stoff (1,1 g, 95 %), HCl-salt 2,3-dimetyl-2*H*-
 indazol-6-amin. ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,18
 25 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*) 162 (M+H).

Mellomproduktseksempel 12

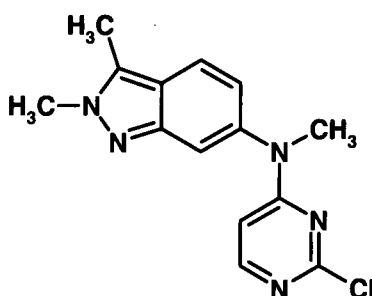
Fremstilling av *N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin



Til en omrørt løsning av Mellomproduktseksempel 11 (2,97 g, 0,015 mol) og NaHCO₃ (5,05 g, 0,06 mol) i THF (15 ml) og etanol (60 ml) ble satt 2,4-diklorpyrimidin (6,70 g, 0,045 mol) ved romtemperatur. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i fire timer ved 85°C ble suspensjonen avkjølt til romtemperatur., filtrert og vasket grundig med etylacetat. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det resulterende faste stoffet ble utgnidd med etylacetat, hvilket ga 3,84 g (89 % utbytte) av *N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin. ¹H NMR (400 MHz, d₆DMSO) δ 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*) 274 (*M*+H).

15 **Mellomproduktseksempel 13**

Fremstilling av *N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol-6-amin



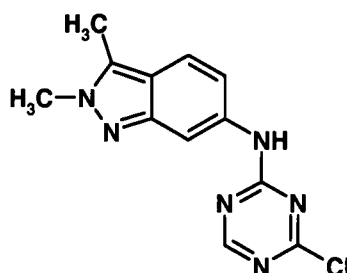
Til en omrørt løsning av mellomproduktet 12 (7,37 g) i DMF (50 ml) ble satt Cs₂CO₃ (7,44 g, 2 ekv.) og MeI (1,84 ml, 1,1 ekv.) ved romtemperatur. Blanding ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble helle i is-vannbad og fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. Fellingen ble luft-tørket, hvilket ga *N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,2,3-

trimetyl-2*H*-indazol-6-amin som et gråhvitt, fast stoff (6,43 g, 83%). ^1H NMR (400 MHz, d_6DMSO) δ 7,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,24 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 288 (M+H).

5

Mellomproduktseksempel 14

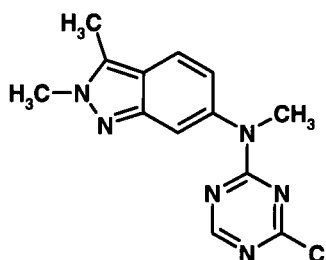
Fremstilling av 2-klor-5-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin



Mellomproduktseksempel 11 (fri base) (0,080 g, 0,5 mmol) og 2,4-
 10 diklor-1,3,5-triazin (Harris, R.L.N.; Amide-acid chloride adducts in organic
 synthesis. Part 12. The Synthesis of triazines from N-cyanocarbamimidates.
 SYNTHESIS (1981), 11, 907-8) (0,075 g, 0,5 mmol) ble blandet i acetonitril.
 DIEA ble tilsatt og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Det
 resulterende utfelte stoff ble filtrert fra og vasket med acetonitril, hvilket ga
 15 analytisk rent produkt som et lysegult, fast stoff (0,10 g, 0,36 mmol). ^1H NMR
 (300 MHz, d_6DMSO) δ 10,73 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J =$
 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H),
 2,57 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 275 (M+H).

Mellomproduktseksempel 15

Fremstilling av 2-klor-5-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-
 triazin



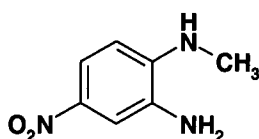
Mellomprodukteksempel 14 (0,05 g, 0,18 mmol) ble blandet med cesiumkarbonat (0,088 g, 0,27 mmol) og DMF (1 ml). Metyljodid (0,033 ml, 0,54 mmol) ble tilsatt og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer.

5 Vann ble tilsatt og løsningen ble vasket med dietyleter. Det organiske laget ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket ga et lysegult glass (0,035 g, 0,12 mmol) som var >90 rent ved HPLC. Dette materialet ble anvendt direkte i neste trinn. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 8,6 (br s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H),

10 3,48 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 289 (M+H).

Mellomprodukteksempel 16

Fremstilling av N^1 -metyl-4-nitrobenzen-1,2-diamin

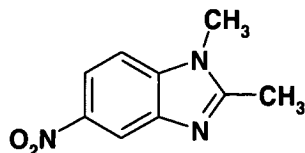


15 I en 350 ml trykk-kolbe ble 2-fluor-5-nitroanilin (10 g, ,064 mol), metylamin som en 2M løsning i THF (65 ml, ,13 mol) og kaliumkarbonat (18 g, ,13 mol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (80 ml) blandet. Kolben ble forseglet og oppvarmet til 120 grader C natten over. Reaksjonen ble overvåket ved TLC. Når reaksjonen var bedømt å være fullstendig basert på konsum av 2-fluor-5-

20 nitroanilin, ble den avkjølt til romtemperatur og hellet i 2-3 ganger det totale reaksjonsvolum av vann. Når et presipitat ble dannet ble det filtrert og tørket. Produktet ble anvendt videre uten rensning. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 7,54 (dd, $J = 8,79, 2,64$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,83 (d, $J = 4,83$ Hz, 3H).

Mellomprodukteksempel 17

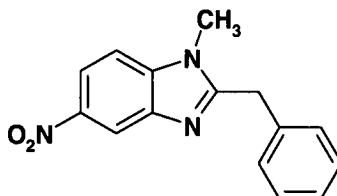
Fremstilling av 1,2-dimetyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol



Mellomprodukteksempel 16 (7 g, ,042 mol) og trimetoksy-ortoacetat
 5 (5,86 ml, ,046 mol) ble blandet i 4N HCl (70 ml). Reaksjonsblandingen ble
 oppvarmet til tilbakeløp og fulgt ved TLC. Når reaksjonen ble bedømt å være
 fullstendig basert på konsum av diamin, ble blandingen langsomt hellet i 6N
 NaOH (65 ml) og is og ble omrørt inntil pH var større enn 7,0. Produktet ble
 ekstrahert med EtOAc, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det
 10 resulterende materialet ble anvendt videre uten rensning. ¹H NMR (300 MHz,
 d₆DMSO) δ 8,39 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,94, 2,20 Hz, 1H), 7,71
 (d, *J* = 8,94 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Mellomprodukteksempel 18

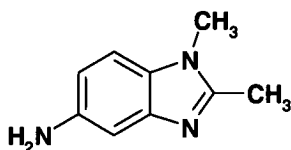
15 Fremstilling av 2-benzyl-1-metyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol



Mellomprodukteksempel 16 (2,3 g, ,014 mol) og fenyleddiksyre (2,8 g,
 ,021 mol) ble blandet i 4N HCl (30 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet
 til tilbakeløp og fulgt ved TLC. Når reaksjonen var bedømt å være fullstendig
 20 basert på konsum av diamin, ble blandingen langsomt hellet i 6N NaOH (27
 ml) og is og ble omrørt inntil pH var større enn 7,0. Produktet ble ekstrahert
 med EtOAc, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det resulterende
 materiale ble generelt anvendt videre uten rensning. ¹H NMR (300 MHz,
 d₆DMSO) δ 8,46 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,94, 2,20 Hz, 1H,) 7,72 (d,
 25 *J* = 8,94 Hz, 1H) 7,30 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Mellomproduktseksempel 19

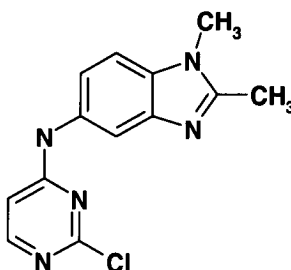
Fremstilling av 1,2-dimetyl-1H-benzimidazol-5-amin



- Mellomproduktseksempel 17 (7 g, 0,037 mol) og 10% Pd/C (7 g) i en konsentrert metanol-løsning ble ristet under omtrent 2,8 kg/cm² H₂ i passende trykk-kar ved anvendelse av en Parr hydrogenator. Når reaksjonen ble bedømt å være fullstendig basert på konsum av nitrobenzimidazol, ble blandingen fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom Celite og silikagel, som ble vasket med en blanding av EtOAc og MeOH og konsentrert. Produktet ble anvendt videre uten rensning. ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 7,11 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,38, 1,51 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Mellomproduktseksempel 20

- Fremstilling av N-(2-klorpyrimidin-4-yl)-1,2-dimetyl-1H-benzimidazol-5-amin

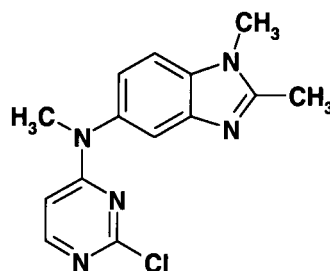


- Mellomproduktseksempel 19 (4,5 g, 0,028 mol) og natriumbikarbonat (4,69 g, 0,056 mol) ble blandet i en 2:1 blanding av EtOH:THF (180 ml). 2,4-diklorpyrimidin (8,32 g, 0,056 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 grader C. Reaksjonen ble overvåket ved TLC. Når reaksjonen var bedømt å være fullstendig basert på konsum av aminobenzimidazol, ble reaksjonsblandingen filtrert mens varm og filtratet ble konsentrert. Det resulterende faste stoffet ble vasket med eter og EtOAc for å fjerne overskudd av 2,4-diklorpyrimidin og det resulterende faste stoffet ble anvendt videre uten rensning. ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 9,97 (s, 1H)

8,11 (d, $J = 5,91$ Hz, 1H) 7,80 (s, 1H) 7,48 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H) 7,27 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H) 6,68 (d, $J = 5,91$ Hz, 1H) 3,74 (s, 3H) 2,54 (s, 3H).

Mellomprodukt eksempel 21

- 5 Fremstilling av N-(2-klorpyrimidin-4-yl)-N,1,2-trimetyl-1H-benzimidazol-5-amin

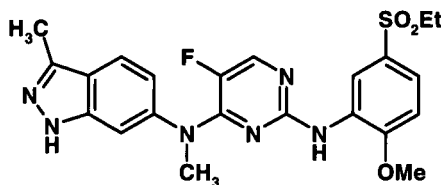


- Mellomprodukt eksempel 20 (6,5 g, ,024 mol) ble oppløst i DMF (70 ml). Natriumhydrid (1,06 g 60% dispersjon i mineralolje, ,026 mol) ble langsomt tilsatt i porsjoner og reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter under nitrogen. Metyljodid (1,65 ml, ,026 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 30 minutter. Reaksjonen ble overvåket ved TLC. Når reaksjonen var bedømt å være fullstendig basert på konsum av anilinopyrimidinet ble vann langsomt tilsatt for å fjerne overskudd av natriumhydrid og produktet ble ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket med vann for å fjerne DMF, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Reaksjonsblandingen ble kromatografert på silikagel ved anvendelse av CH_2Cl_2 og MeOH som elueringsmiddel for rensing. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 7,89 (d, $J = 6,15$ Hz, 1H) 7,59 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H) 7,50 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H) 7,13 (dd, $J = 8,50, 1,90$ Hz, 1H) 6,10 (d, $J = 5,27$ Hz, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 2,53 (s, 3H).

Eksempel 1 angir den generelle prosedyre for syntesen av forbindelser med formel (I) og (II) hvor $\text{W} = \text{C-F}$:

Eksempel 1

*N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-5-fluor-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



5 Til en omrørt suspensjon av produktet fra Mellomprodukt eksempel 8 (2,0 g, 5,1 mmol) og 3-amino-4-metoksyfenyletylsulfon (1,2 g, 5,6 mmol), i 10 ml isopropanol, ble satt en dråpe av konsentrert HCl ved 80°C. Etter å være omrørt i 15 timer ble suspensjonen konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble fortynnet med 5 ml CH₂Cl₂ og 5 ml trifluoreddiksyre

10 og omrørt i 30 min ved romtemperatur, og ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (3 X 40 ml) og vasket med mettet NaHCO₃. Ekstraktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi (4:1, CH₂Cl₂:EtOAc), hvilket ga 1,0 g (42%) av *N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-5-fluor-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-

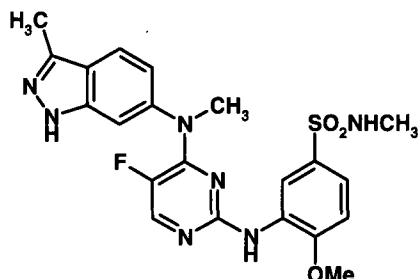
15 indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin som et hvitt, fast stoff. HNMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,60 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,5), 7,92 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,6), 7,42 (d, 1H, J = 8,4), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,6), 6,99 (d, 1H, J = 8,4), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,14 (q, 2H, J = 7,3), 2,44 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 7,4).

20

Forbindelsene i Eksempler 2-15 ble fremstilt i henhold til den generelle prosedyre angitt i Eksempel 1.

Eksempel 2

3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-metoksy-*N*-metylbenzensulfonamid

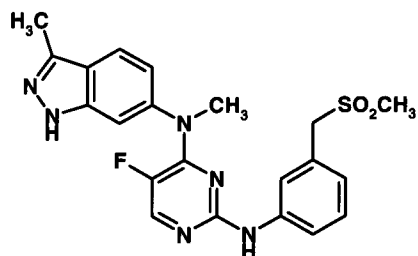


5

HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (3H, m), 7,00 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,10 (d, 6H); MS (ES+, m/z) = 442 (M+H).

10 **Eksempel 3**

5-fluor-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

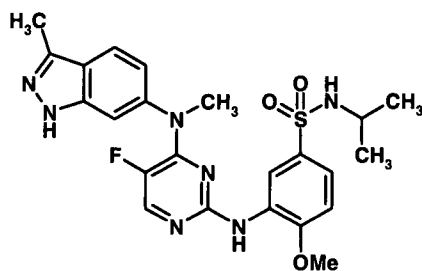


15

HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,65 (br s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 441 (M+H).

Eksempel 4

20 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-*N*-isopropyl-4-metoksybenzensulfonamid

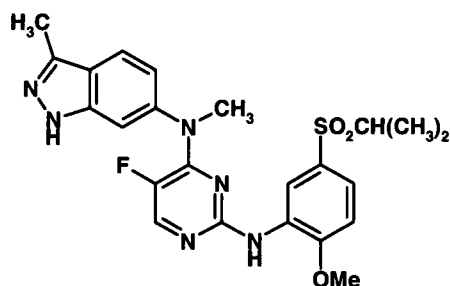


HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), ,89 (d, 6H);

5 MS (ES⁺, m/z) = 470 (M+H).

Eksempel 5

5-fluor- N^2 -[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

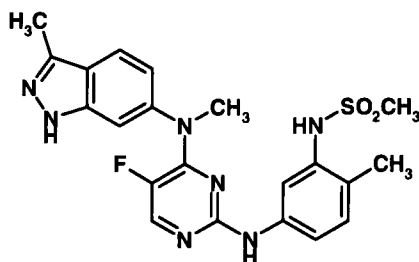


10

HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,10 (d, 6H); MS (ES⁺, m/z) = 485 (M+H).

15 Eksempel 6

N -[5-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-2-metylfenyl]metansulfonamid

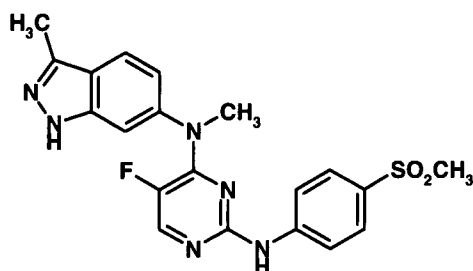


HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,66 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,98 (s, 1H),
20 7,95 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (d,

1H), 7,00 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 456 (M+H).

Eksempel 7

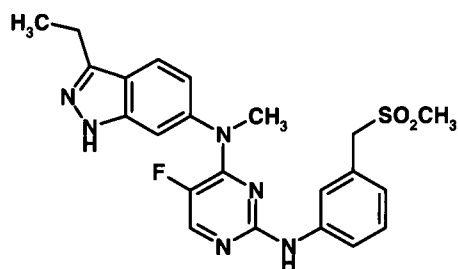
- 5 5-fluor-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*²-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin



- HNMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,68 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,48 (s, 3H),
 10 3,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 427 (M+H).

Eksempel 8

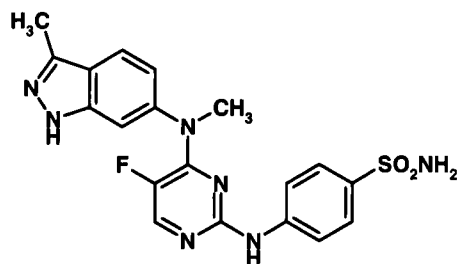
*N*⁴-(3-etyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-fluor-*N*⁴-metyl-*N*²-{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin



- 15 HNMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,57 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 5,7), 7,75 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,6), 7,60 (d, 1H, J = 8,5), 7,28 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 7,8, 7,9), 6,97 (d, 1H, J = 8,4), 6,87 (d, 1H, J = 7,5), 4,31 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 7,6); MS (AP+,
 20 m/z) = 455 (M+H).

Eksempel 9

4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid

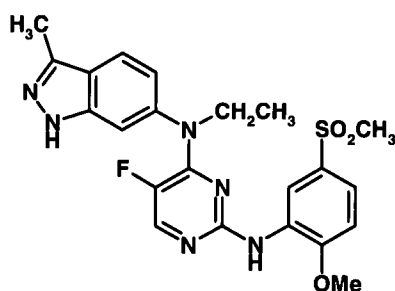


HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,65 (br s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 428 (M+H).

5

Eksempel 10

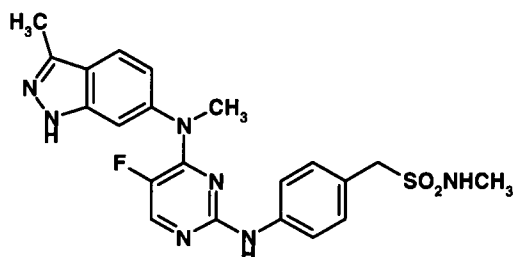
*N*⁴-etyl-5-fluor-*N*²-[2-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl]-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



10 HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,57 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,15 (t, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 471 (M+H).

15 Eksempel 11

[4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-*N*-metylmetansulfonamid



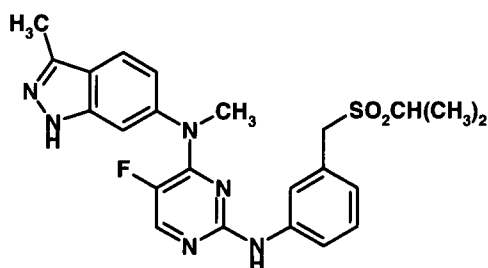
HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (d, 1H),

20

6,87 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 4,14 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,48 (s, 3H);
MS (ES+, m/z) = 456 (M+H).

Eksempel 12

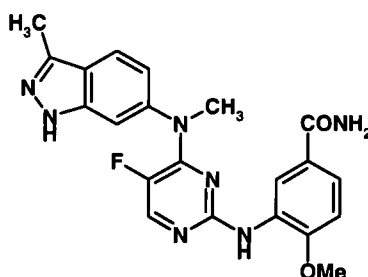
- 5 5-fluor-*N*²-{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,70 (br s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,99 (d, 1H),
7,72 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (d,
10 1H), 6,95 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,21
(d, 6H); MS (ES+, m/z) = 469 (M+H).

Eksempel 13

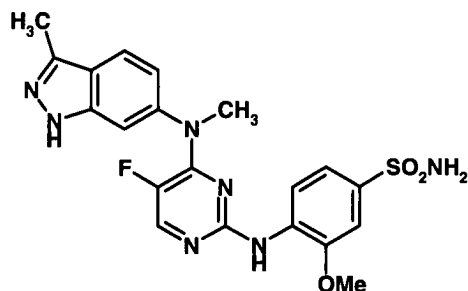
- 15 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-metoksybenzamid



HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,62 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79
(s, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (brs,
1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); MS
20 (ES+, m/z) = 422 (M+H).

Eksempel 14

4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-3-metoksybenzensulfonamid

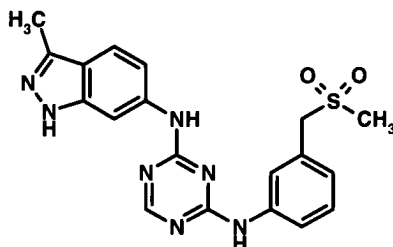


HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,30 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 457 (M+H).

Eksempler 15 og 16 angir den generelle prosedyre for syntese av forbindelser med formel (I) og (II) hvor W = N:

10 **Eksempel 15**

N^2 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamin-trifluoracetat



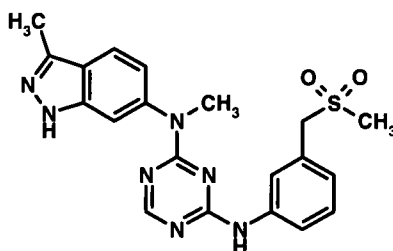
Til en kolbe inneholdende en magnetisk rørestav ble satt 0,03 g (0,20 mmol) 3-metyl-1H-indazol-6-amin og 0,060 g (0,20 mmol) 4-klor- N -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2-amin og 2 ml isopropanol, og den resulterende blanding ble oppvarmet ved tilbakeløp i ca. 16 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble et fast stoff utfelt. Det faste stoffet ble filtrert og vasket med etylacetat (2 x 4 ml), acetonitril (4 ml) og etyleter (4 ml) og tørket under vakuum, hvilket ga N^2 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamin-hydroklorid som et fast stoff. Det faste stoffet ble rensert ved C-18 RP-HPLC ved anvendelse av en acetonitril/vann-gradient inneholdende 0,5% trifluoreddiksyre-buffer. Konsentrasjon av de passende fraksjoner ga 0,015 g (10 %) av N^2 -(3-metyl-

1H-indazol-6-yl)-*N*⁴-(3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin-trifluoracetat som et hvitt, fast stoff. HNMR: δ 12,4 (br s, 1H), 9,9 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,8 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29(m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,34 (br s, 2H), 2,83 (br s, 3H), 2,40 (s, 3H). MS (ES⁺, *m/z*) = 409 (M+H).

5

Eksempel 16

*N*²-metyl-*N*²-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-*N*⁴-(3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin-hydroklorid



10 Til en kolbe inneholdende en magnetisk rørestav ble satt 0,027 g (0,17 mmol) N,3-dimetyl-1H-indazol-6-amin og 0,058 g (0,19 mmol) 4-klor-*N*-(3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl)-1,3,5-triazin-2-amin og 2 ml isopropanol, og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i ca. 16 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble et fast stoff utfelt. Det faste stoffet ble
15 filtrert og vasket med etylacetat (2 x 4 ml), acetonitril (4 ml) og etyleter (4 ml) og tørket under vakuum, hvilket ga 0,03 g (42%) av *N*²-metyl-*N*²-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-*N*⁴-(3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin-hydroklorid som et lyst rosa fast stoff. Noen av toppene i NMR-spekteret er brede ved romtemperatur. Oppvarmning til 90°C gir topper som er godt
20 spaltet. HNMR: δ 12,5 (br s, 1H), 9,9 (br s, 1H), 8,24 (m, 1H) 7,72 (d, 1H) 7,5 (m), 7,38 (s, 1H), 7,01 (d, 1H) 6,9 (br s, 1H) 3,47 (s, 3H), 2,75 (br s, 3H), 2,47 (s, 3H). HNMR (ved 90°C): δ 9,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (s, 1H) 7,1 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); MS (ES⁺, *m/z*) = 424 (M+H).

25 I de fleste tilfeller blir hydrokloridsaltene oppnådd i tilstrekkelig renhet. Når dette ikke er tilfellet blir amin-hydrokloridsaltene rensset enten ved revers fase høytrykks-væskekromatografi (RPHPLC) eller ved normal fase kromatografi ved lasting av de faste stoffene på 1 gram silikagel. Silikagel-

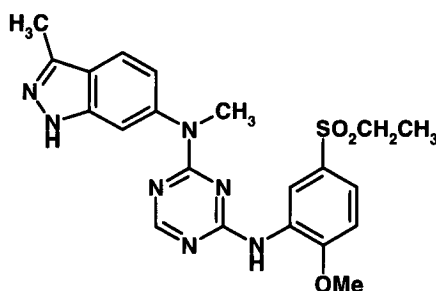
blandingen blir deretter lastet på toppen av en kolonne av silikagel og eluert med en kloroform/etylacetat til metanol/etylacetat gradient. Som angitt ovenfor er noen av toppene i NMR-spekteret brede ved romtemperatur. Oppvarmning til 90°C gir topper som er godt spaltet.

5

Forbindelsene i Eksempler 17-20 ble fremstilt i henhold til de generelle prosedyrer angitt ovenfor i Eksempler 15 og 16.

Eksempel 17

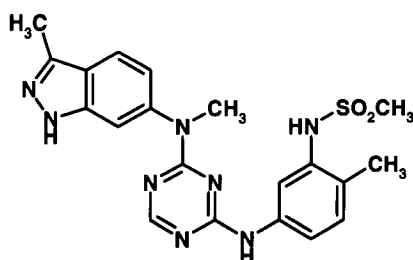
- 10 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^1 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin-hydroklorid



- HNMR (d₆DMSO, 300 MHz): δ 8,89 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H),
 15 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (br s, 2H), 1,08 (t, 3H). Ved 90 grader blir topper skarpere og topp ved 3,13 gir resonans som en kvartett. MS (AP+, m/z) = 454 (M+1).

20 Eksempel 18

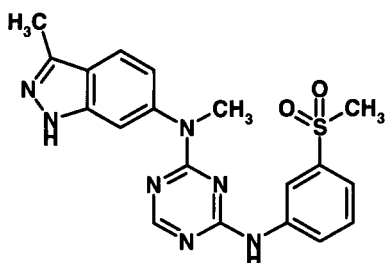
N -[2-metyl-5-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)fenyl]metansulfonamid



HNMR (d₆DMSO, 300 MHz): δ 12,60 (br s, 1H), 9,6 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H) 7,67 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). HNMR (d₆DMSO @ 90°C, 300 MHz): δ 12,46 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (s, 1 H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99, (s, 3 H), 2,24 (s, 3H). MS (AP+, m/z) = 439 (M+1).

Eksempel 19

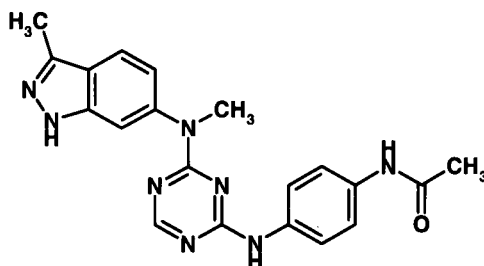
*N*²-metyl-*N*²-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*⁴-[3-(metylsulfonyl)fenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin



HNMR (d₆DMSO @ 90°C, 300 MHz): δ 12,48 (br s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). Bemerk: ved romtemperatur gir SO₂CH₃ gruppen resonans ved 3,05 som en bred singlett, mens ved 90°C, gir SO₂CH₃-gruppen resonans under H₂O-toppen. MS (ES+, m/z) = 410 (M+1).

Eksempel 20

N-[4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)fenyl]-acetamidhydroklorid

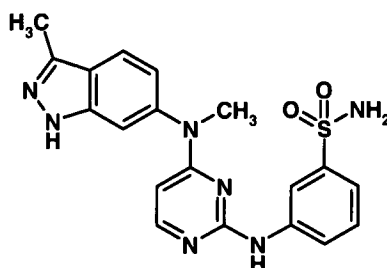


¹H NMR (d₆DMSO @ 90°C, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 389 (m+1).

- 5 Eksempel 21 beskriver den generelle prosedyre for syntese av forbindelser med formel (I) og (II) hvor W = C-H:

Eksempel 21

- 3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-
10 benzensulfonamidhydroklorid



- Til en løsning av Mellomprodukteksempel 9 (200 mg, 0,535 mmol) og
15 3-aminobenzensulfonamid (92,1 mg, 0,535 mmol) i isopropanol (6 ml) ble satt 4 dråper kons. HCl. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med eter (6 ml). Presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med eter. 3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid ble
20 isolert som et gråhvitt fast stoff (214 mg).

¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 12,73 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,25 (br s, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 410 (M+H).

25

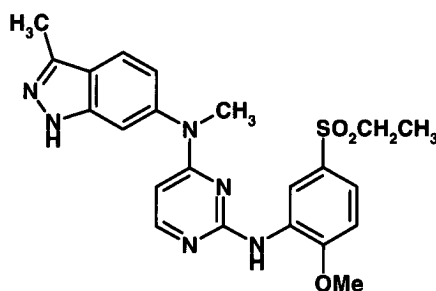
Hvis ikke annet er angitt ble forbindelsene i Eksempler 22-37 og 41-68 fremstilt i henhold til de generelle prosedyrer angitt ovenfor i Eksempel 21. I de fleste tilfeller ble hydrokloridsaltene av disse eksempler lett oppnådd som

beskrevet i eksperimentene ovenfor. I visse tilfeller var det mer hensiktsmessig å isolere den endelige forbindelse som dens frie base ved fordeling med et organisk løsningsmiddel (f.eks. etylacetat) og en vandig base (f.eks. vandig natriumbikarbonat). Det vil være klart for fagfolk på området at syntesene av disse eksempler vil anvende enten Skjema 1 eller Skjema 2 beskrevet ovenfor, avhengig av gruppen X_4 , idet typen av denne definerer alkyleringsmidlet hvis anvendelse er angitt i Skjema 2. NMR-data som karakteriserer disse eksempler beskriver enten saltformen eller den frie baseform.

10

Eksempel 22

N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

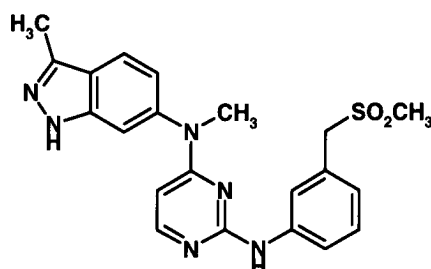


HNMR: δ 12,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,18 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,09 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); MS (ES+, m/z) = 451, 452 (M+H).

20

Eksempel 23

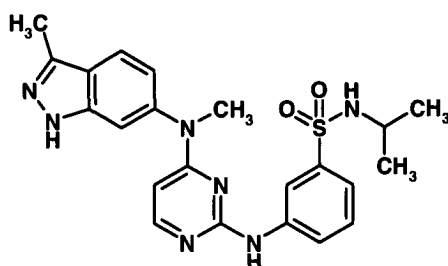
N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin



HNMR: δ 12,70 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 423, 424 (M+H).

Eksempel 24

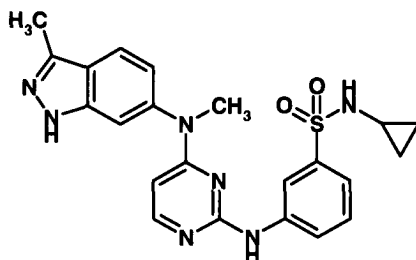
N-isopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



HNMR: δ 12,84 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,25 (septet, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Eksempel 25

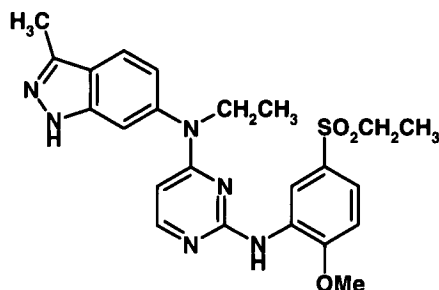
N-cyklopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzensulfonamid



HNMR: δ 12,72 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 0,51-0,30 (m, 4H).

Eksempel 26

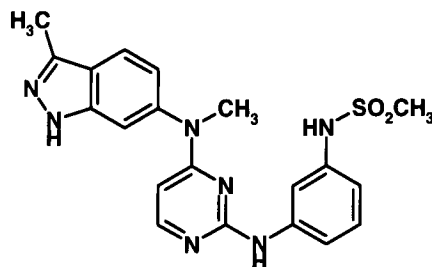
*N*⁴-etyl-*N*²-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



- 5 HNMR: δ 12,70 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 1,14 (t, 3H), 1,06 (t, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 485 (M+H).

10 **Eksempel 27**

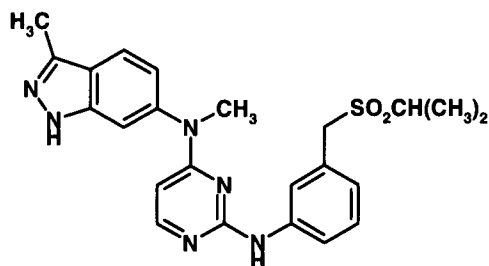
N-[3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-metansulfonamid



- 15 HNMR: δ 12,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,78 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 424, 426 (M+H).

20 **Eksempel 28**

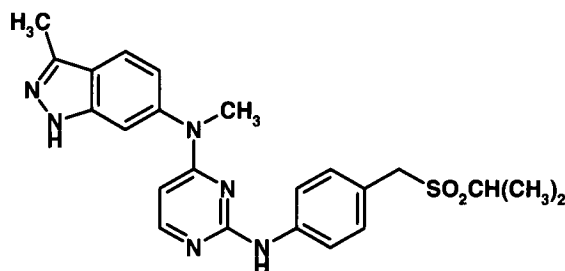
*N*²-{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



HNMR: δ 12,88 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,86 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,16 (septet, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,26 (d, $J=6,8$ Hz, 6H); MS (ES+, m/z) = 451, 452 (M+H).

Eksempel 29

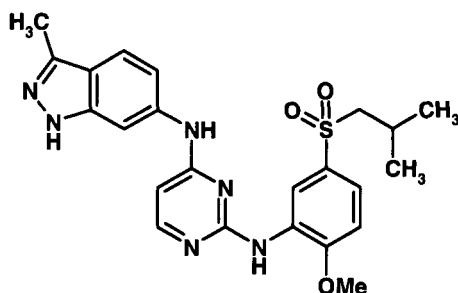
N^2 -[4-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-
2,4-pyrimidindiamin



HNMR: δ 12,87 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,98 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,14 (septet, $J=6,3$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,26 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), MS (ES+, m/z) = 451, 452 (M+H).

Eksempel 30

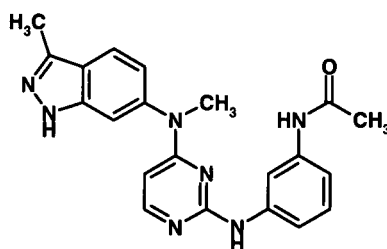
N^2 -[5-(isobutylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H, $J=2,14$ Hz og $J=6,42$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J=5,89$, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J=2,85$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=8,74$ Hz), 7,47 (dd, 1H, $J=2,14$ Hz og $J=8,56$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,65$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J=8,56$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J=5,71$ Hz), 3,94 (s, 1H, 3H), 3,00 (d, 1H, $J=6,42$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 0,87 (d, 6H, $J=6,78$ Hz), MS (ES⁺, M/Z) 467 (M+H), (ES⁻, m/z) 465 (M-H).

Eksempel 31

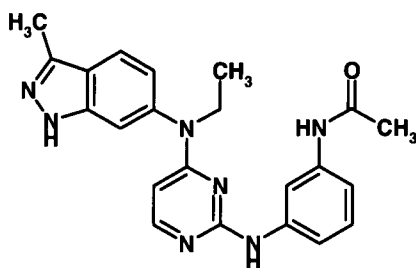
10 *N*-[3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-fenyl]acetamid



HNMR: δ 12,70 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 388 (M+H).

Eksempel 32

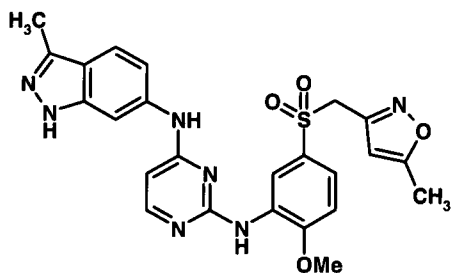
20 *N*-[3-({4-[etyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]acetamid



HNMR: δ 12,67 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,41 (dd, 2H), 5,76 (d, 1H), 3,97 (q, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 402 (M+H).

Eksempel 33

*N*²-(2-metoksy-5-[(5-metyl-3-isoksazoly)metyl]sulfonyl)fenyl)-*N*⁴-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



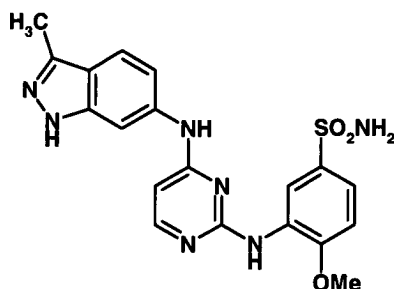
10

HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,34 (br s, 1H), 9,63 (br s, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=5,79$ Hz), 7,90 (br s, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J=2,12$ Hz og $J=8,61$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,75$ Hz), 7,19 (br s, 1H), 6,38 (d, 1H, $J=5,93$ Hz), 6,14 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H),

MS (ES+, m/z) 506 (M+H).

Eksempel 34

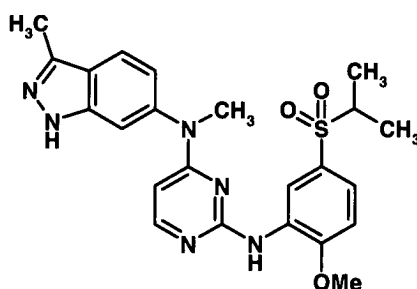
4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzensulfonamid



HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,28 (br s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=5,71$ Hz), 7,87 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,55 (d, 1H, $J=8,74$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=8,03$ Hz), 7,17 - 7,13 (m, 4H), 6,32 (d, 1H, $J=5,89$ Hz), 3,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), MS (ES, m/z) 424 (M-H).

Eksempel 35

N^2 -[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



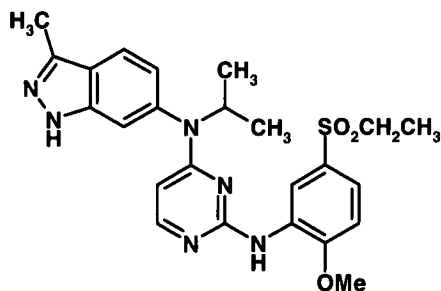
10

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,71 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). MS (ES+, m/z) 467 (M+H).

15

Eksempel 36

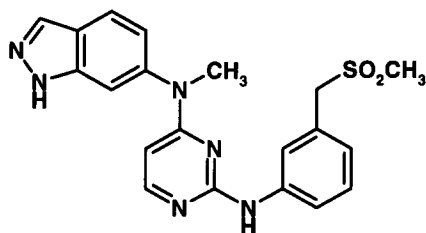
N^2 -[5-(etylсульfonyл)-2-метоксифенил]- N^4 -изопропил- N^4 -(3-метил-1H-индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин



HNMR: δ 12,69 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,08 (d, 6H); MS (ES+, m/z) = 481 ($M+H$).

Eksempel 37

N^4 -(1*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin



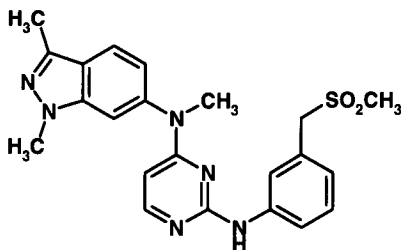
10

HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,15 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, $J=9,74\text{Hz}$), 7,47 (s, 1H), 7,13 (t, 1H, $J=7,90\text{Hz}$), 7,04 (d, 1H, $J=8,33\text{Hz}$), 6,89 (d, 1H, $J=7,34\text{Hz}$), 5,82 (d, 1H, $J=5,93\text{Hz}$), 4,29 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), MS (AP+, m/z) 409 ($M+H$).

15

Eksempel 38

N^4 -(1,3-dimetyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

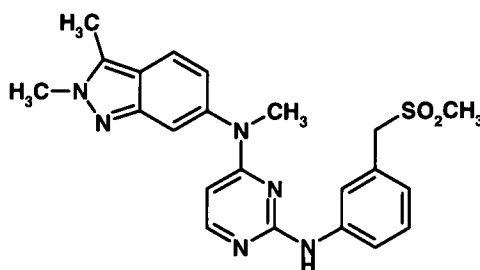


Til en løsning av N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin (Eksempel 23) (389 mg, 0,92 mmol) i DMF (4 ml) ble satt Cs_2CO_3 (600 mg, 1,84 mmol) fulgt av jodmetan (64 μl , 1,02 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over.

- 5 Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. Rensning av råprodukt ved prep. TLC ga 260 mg N^4 -(1,3-dimetyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 437 (M+H).

15 **Eksempel 39**

N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin

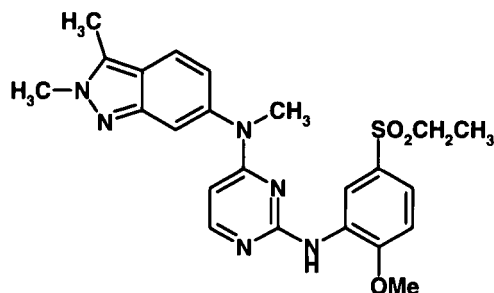


- Til en løsning av N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin (Eksempel 23) (389 mg, 0,92 mmol) i DMF (4 ml) ble satt Cs_2CO_3 (600 mg, 1,84 mmol) fulgt av jodmetan (64 μl , 1,02 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet.
- 25 Rensning av råproduktet ved prep. TLC ga 120 mg N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H),

6,85-6,90 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 437 (M+H).

Eksempel 40

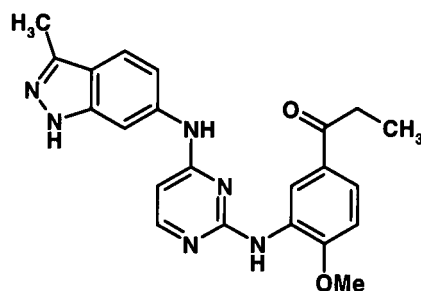
- 5 N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^2 -[5-(etyl sulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl-2,4-pyrimidindiamin



- Dette eksemplet ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrer lignende de i Eksempel 39. ^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 9,15 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H),
 10 7,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,22 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 467 (M+H).

15 Eksempel 41

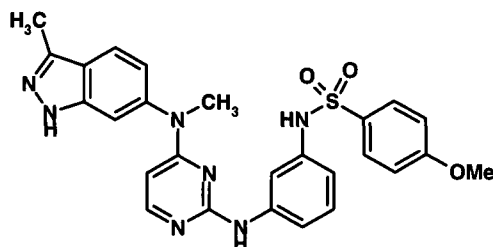
1-[4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-1-propanon



- HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,45 (br s, 1H), 11,01 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=6,78$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J=7,33$ Hz), 7,59 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J=6,78$ Hz), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,93 (s, 3H),
 20 2,66 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,85 (brs, 3H), MS (ES+, m/z) 403 (M+H).

Eksempel 42

4-metoksy-*N*-[3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidiny]amino)-fenyl]benzensulfonamid

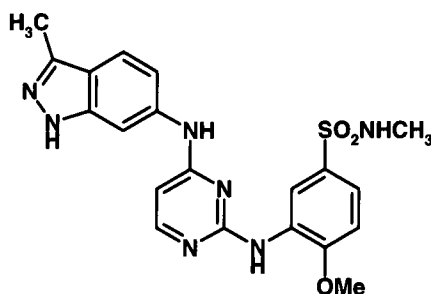


- 5 HNMR: δ 12,87 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 516, 517 (M+H).

10

Eksempel 43

4-metoksy-*N*-metyl-3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidiny]amino)-benzensulfonamid

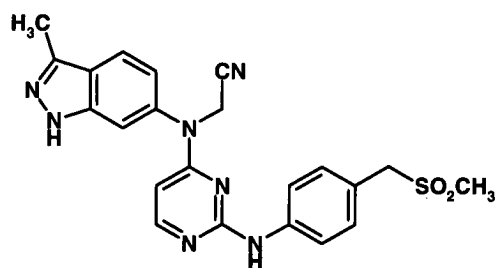


- 15 HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=5,71$ Hz), 7,89 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J=8,56$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=8,38$ Hz), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 6,33 (d, 1H, $J=5,89$ Hz), 3,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (d, 3H, $J=4,99$ Hz), MS (AP+, m/z) 440 (M+H).

20

Eksempel 44

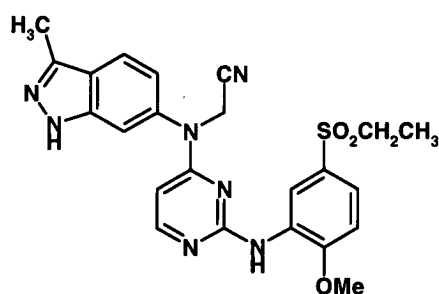
[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)(2-{4-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidiny]amino]acetonitril



^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,83 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 8,5 & 1,5 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H),
 5,02 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 448 (M+H).

Eksempel 45

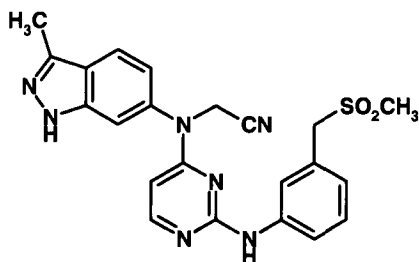
[[2-[5-(ethylsulfonyl)-2-metoksyanilino]-4-pyrimidinyl](3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]acetonitril



^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,85 (br s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5 & 1,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 478 (M+H).

Eksempel 46

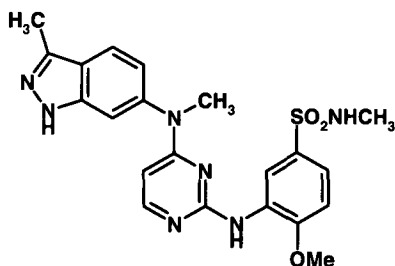
[(3-metyl-1H-indazol-6-yl)(2-{3-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidinyl)amino]-acetonitril



^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,83 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 5,76 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 448 ($M+H$).

Eksempel 47

4-metoksy-*N*-metyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}-amino)benzensulfonamid



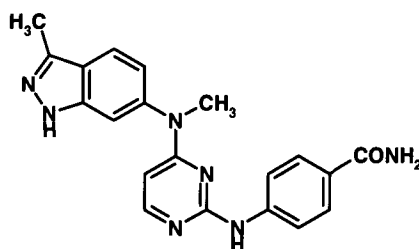
10

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,70 (br s, 1H), 8,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 454 ($M+H$).

15

Eksempel 48

4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid

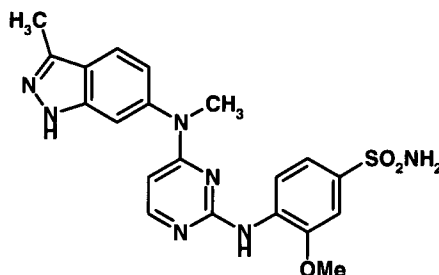


^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,72 (br s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 374 (M+H).

5

Eksempel 49

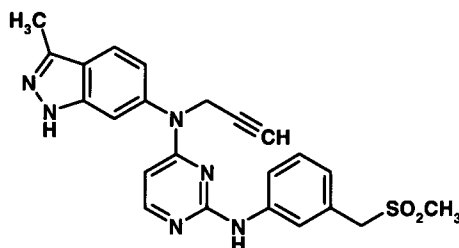
3-metoksy-4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



10 ^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 12,92 (br s, 1H), 9,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, $J = 8,6$ & 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 440 (M+H).

15 **Eksempel 50**

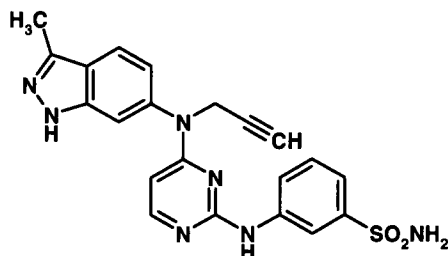
N^4 -etynyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin



20 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,99 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 447 (M+H).

Eksempel 51

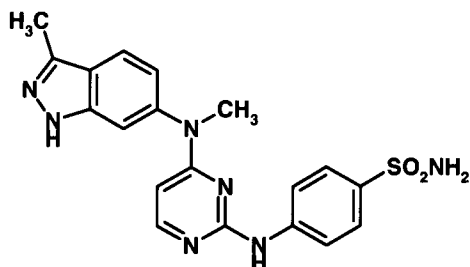
3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)(2-propynyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



- 5 HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,76 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 5,8$), 7,81 (d, 1H, $J = 8,6$), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 4,2$), 7,26 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,4$), 5,76 (d, 1H, $J = 5,9$), 4,80 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) = 455 (M+H).

10 **Eksempel 52**

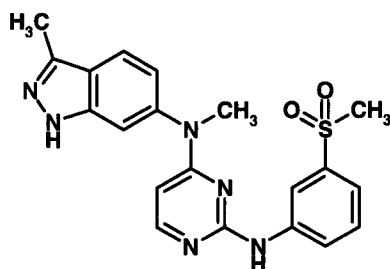
4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



- ¹H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,91 (br s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,20 (dd, $J = 8,5$ & 1,5 Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). MS (ES⁺, m/z) 410 (M+H).

Eksempel 53

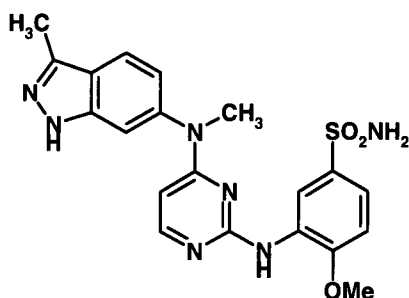
- 20 *N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-*N*²-[3-(metylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 12,75 (br s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 409 (M+H).

Eksempel 54

4-metoksy-3-((4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl)amino)-benzensulfonamid



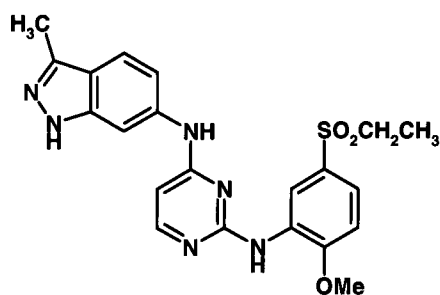
10

^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 9,95 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 440 (M+H).

15

Eksempel 55

N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

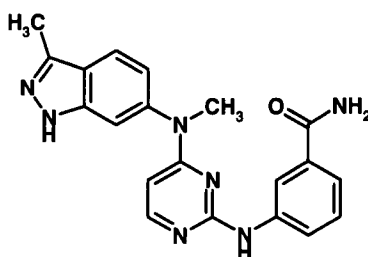


HNMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,42 (br s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J=7,14$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=1,92$ Hz and $J=8,7$ Hz), 7,53 (br s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J=8,79$ Hz), 7,32 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96 (br s, 2H), 2,39 (s, 3H), 0,90 (br s, 3H), MS (ES⁻, m/z) 437 (M-H).

5

Eksempel 56

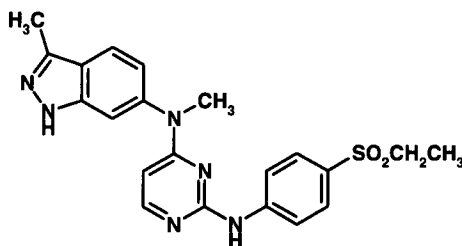
3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid



¹H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). MS (ES⁺, m/z) 374 (M+H).

Eksempel 57

*N*²-[4-(etylsulfonyl)fenyl]-*N*⁴-metyl-*N*⁴-(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

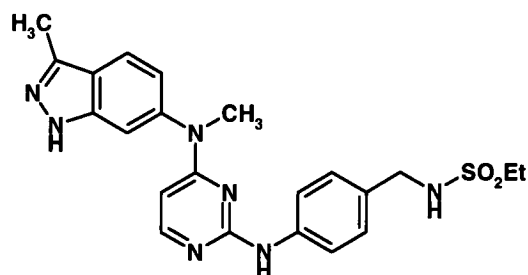


¹H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5$ & $1,5$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,16 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ES⁺, m/z) 423 (M+H).

Eksempel 58

N-[4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzyl]-etansulfonamid

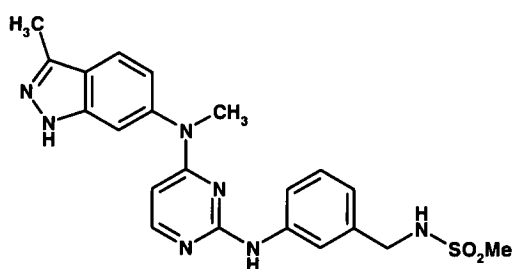
25



^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,7 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J=6,4$ Hz, 1H),
 5 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,0 (dd, $J=1,6$ Hz, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,87 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Eksempel 59

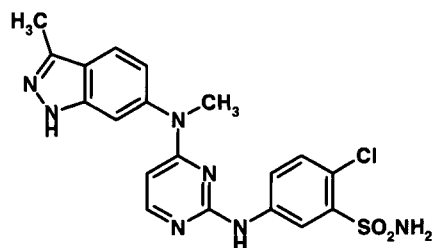
10 N-[3-((4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl)amino)benzyl]metansulfonamid



^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,7 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,84 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=7,8$ Hz, 1H),
 15 7,48 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,0 (dd, $J=1,6$ Hz, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,84 (2, 3H), 2,51 (s, 3H).

Eksempel 60

20 2-klor-5-((4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl)amino)-benzensulfonamid

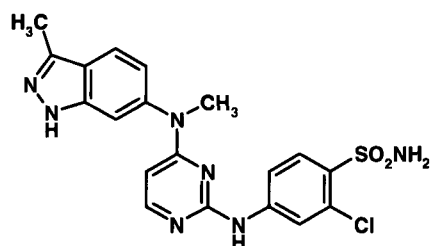


^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 444 (M+H).

5

Eksempel 61

2-klor-4-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid

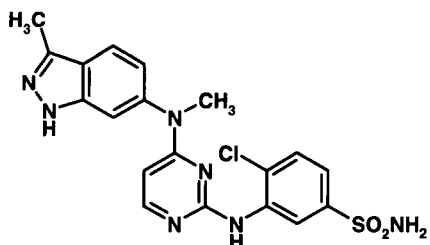


10 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 444 (M+H).

15

Eksempel 62

4-klor-3-({4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid

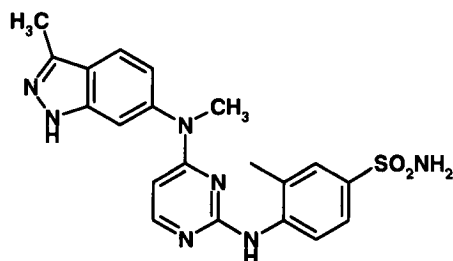


20 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 4H), 7,01

(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 444 (M+H).

Eksempel 63

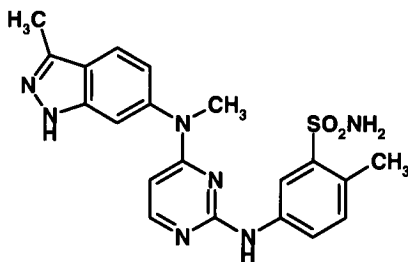
- 5 3-metyl-4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,84 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,04 (dd, $J =$
10 8,5 & 1,3 Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 424 (M+H).

Eksempel 64

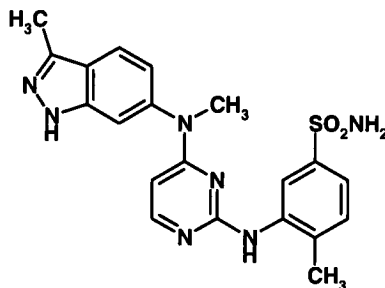
- 15 2-metyl-5-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,71 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67-7,87 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 424 (M+H).

Eksempel 65

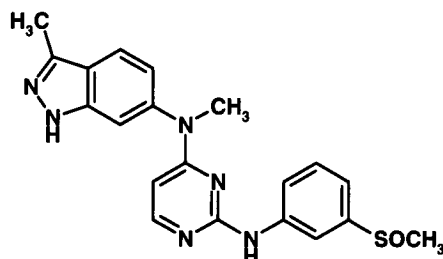
4-metyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid



- 5 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,71 (br s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 -7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 424 (M+H).

10 **Eksempel 66**

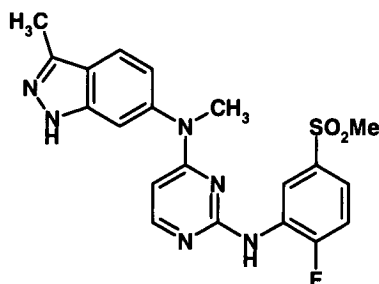
N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -[3-(metylsulfinyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin



- 15 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,72 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 393 (M+H).

20 **Eksempel 67**

N^2 -[2-fluor-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin

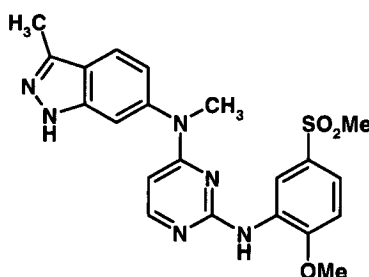


^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,76 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 427 (M+H).

5

Eksempel 68

N^2 -[2-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin



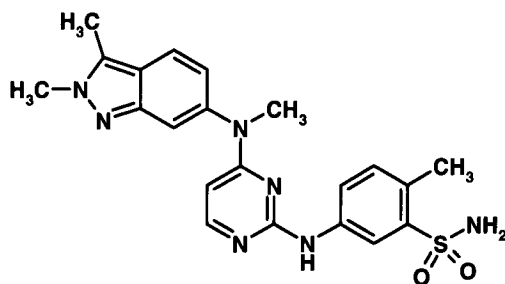
10

HNMR: δ 12,74 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); MS (ES+, m/z) = 439 (M+H).

15

Eksempel 69

5-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzensulfonamid



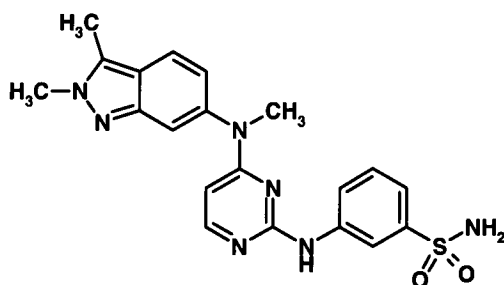
Til en løsning av Mellomprodukteksempel 13 (200 mg, 0,695 mmol) og 5-amino-2-metylbenzensulfonamid (129,4 mg, 0,695 mmol) i isopropanol (6 ml) ble satt 4 dråper kons. HCl. Blandingen ble oppvarmet til tilbake-
 5 løp natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med eter (6 ml). Presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med eter. HCl-salt av 5-((4-((2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino)-pyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamid ble isolert som et gråhvitt, fast stoff. ¹H NMR (400
 10 MHz, d₆DMSO+NaHCO₃) δ 9,50 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). MS (ES⁺, *m/z*) 438 (*M*+H).

15 Eksempler 70-72 ble fremstilt i henhold til de generelle prosedyrer angitt ovenfor i Eksempel 69.

Eksempel 70

3-((4-((2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-benzensulfonamid

20

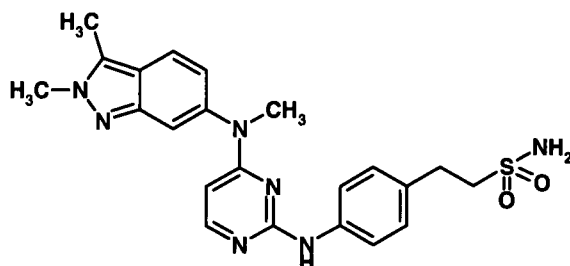


¹H NMR (400 MHz, d₆DMSO+NaHCO₃) δ 9,58 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,24

(s, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,77 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 424 (M+H).

Eksempel 71

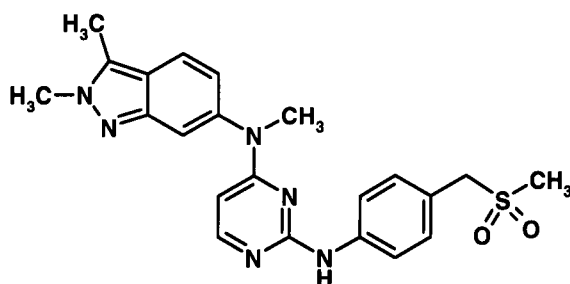
2-[4-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)fenyl]-
5 etansulfonamid



^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{DMSO}+\text{NaHCO}_3$) δ 9,10 (br s, 1H), 7,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,86-6,89 (m, 3H), 5,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 452 (M+H).

Eksempel 72

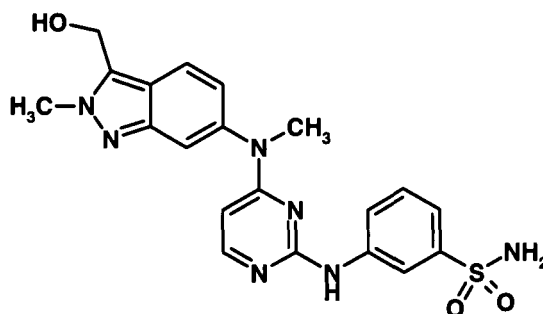
N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{4-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-
15 pyrimidin-2,4-diamin



^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{DMSO}+\text{NaHCO}_3$) δ 9,37 (bs, 1H), 7,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 437 (M+H), 435 (M-H).

Eksempel 73

3-({4-[[3-(hydroksymetyl)-2-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)benzensulfonamid



5

Til en løsning av 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-indazol (3,00 g, 15,69 mmol) i CCl₄ (500 ml) ble satt AIBN (0,51 g, 3,14 mmol) og NBS (3,06 g, 17,26 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 80°C i 5 timer og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Omtrent halvparten av løsningsmidlet ble fjernet i
 10 vakuum og blandingen ble filtrert. Filtratet ble konsentrert i vakuum og råproduktet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi under eluering med etylacetat og heksan, hvilket ga 3-(brommetyl)-2-metyl-6-nitro-2*H*-indazol med noe succinimid til stede (4,41 g, 104% TY). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H),
 15 4,87 (s, 2H), 4,28 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*) 270, 272 (*M*+H).

3-(brommetyl)-2-metyl-6-nitro-2*H*-indazol (4,20 g, ~14,9 mmol) i CH₃CN (500 ml) og vann (200 ml) ble behandlet med NaOH, hvilket ga pH~11. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager og deretter konsentrert i vakuum og gjentatte ganger ekstrahert med diklormetan og
 20 kloroform. De samlede organiske ekstrakter ble inndampet og råproduktet ble renset ved silikagel kolonnekromatografi, hvilket ga (2-metyl-6-nitro-2*H*-indazol-3-yl)metanol (1,03 g, 33% TY). MS (ES+, *m/z*) 208.

Under vannfrie betingelser og nitrogen-atmosfære, ble (2-metyl-6-nitro-2*H*-indazol-3-yl)metanol (1,03 g, 4,97 mmol) i CH₂Cl₂ (50 ml) behandlet med
 25 trietylamin (0,58 g, 5,47 mmol) og DMAP (64 mg, 0,50 mmol) fulgt av klortrifenylnmetan (1,42 g, 5,07 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur i 20 timer og deretter fortynnet med CH₂Cl₂

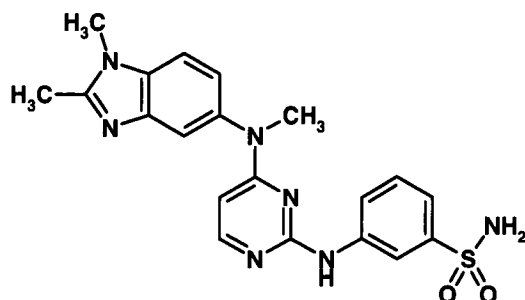
og vasket med vann. Konsentrasjon i vakuum fulgt av silikagel-kromatografi under eluering med CH₂Cl₂ ga 2-metyl-6-nitro-3-[(trityloksy)metyl]-2*H*-indazol (1,09 g, 49% TY). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,1-7,4 (m, 9H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*) 450 (M+H).

Til en løsning av 2-metyl-6-nitro-3-[(trityloksy)metyl]-2*H*-indazol (0,50 g, 1,11 mmol) i vannfri THF under nitrogen-atmosfære ved 0°C ble satt LiAlH₄ (2,7 ml, 1,0 M i THF, 2,7 mmol). Løsningen ble omrørt ved 0°C i ~ 3 timer og deretter avkjølt til -78°C og behandlet med våt THF. Den resulterende blandingen ble konsentrert i vakuum og deretter gjentatte ganger utnidd med CH₃CN. Samlet CH₃CN ble konsentrert i vakuum, hvilket ga rå 2-metyl-3-[(trityloksy)metyl]-2*H*-indazol-6-amin (0,593 g, 108% TY). MS (ES+, *m/z*) 420 (M+H).

2-metyl-3-[(trityloksy)metyl]-2*H*-indazol-6-amin ble anvendt på samme måte som beskrevet ovenfor for Mellomproduktseksempel 12 og 13 og i henhold til de generelle prosedyrer angitt ovenfor for Eksempel 69. Rensning ved preparativ HPLC og isolering ved lyofilisering ga trifluoracetatsaltet av 3-({4-[[3-(hydroksymetyl)-2-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid som et gyldenbrunt, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO + NaHCO₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). MS (ES+, *m/z*) 440 (M+H), 438 (M-H).

Eksempel 74

3-({4-[(1,2-dimetyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)benzensulfonamid



Mellomproduktseksempel 21 (200 mg) ble kombinert med 100 mg 3-aminobenzensulfonamid i 5,0 ml isopropanol med 3 dråper vandig HCl.

Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C og fulgt ved TLC. Når

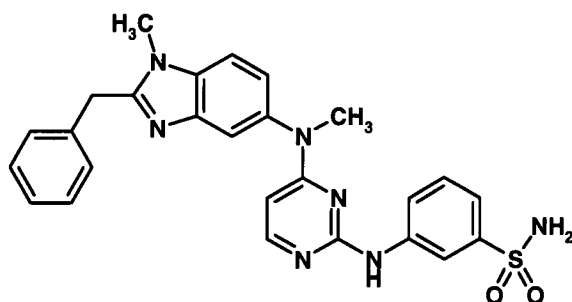
- 5 reaksjonen ble bedømt å være fullstendig basert på konsum av mellomproduktseksempel 21, ble reaksjonen stanset med fast natriumbikarbonat mens varm, og fikk deretter avkjøles til romtemperatur.

Den fullstendige reaksjonsblanding ble deretter belagt på silikagel og kromatografert på silikagel ved anvendelse av CH₂Cl₂ og MeOH som

- 10 elueringsmiddel hvilket ga 223 mg produkt. ¹H NMR (400 MHz, d₆DMSO) δ 9,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,06 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,78 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,38, 1,96 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 5,71 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). MS (ESI) (M+H)⁺ 424.

15 **Eksempel 75**

3-({4-[(2-benzyl-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)benzensulfonamid



Eksempel 75 ble fremstilt ved en lignende prosedyre angitt i Eksempel

- 20 74 hvor Mellomproduktseksempel 18 ble anvendt istedenfor

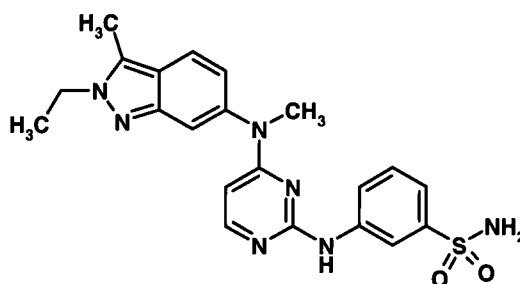
Mellomproduktseksempel 17 for syntese av Mellomproduktseksempel 21.

¹H NMR (400 MHz, d₆DMSO) δ 9,49 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 7,79 (d, *J* = 6,06

Hz, 1H) 7,76 (m, 1H) 7,57 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H) 7,52 (d, $J = 1,78$ Hz, 1H) 7,30 (m, 5H) 7,22 (m, 4H) 7,14 (dd, $J = 8,38, 1,96$ Hz, 1H) 5,64 (d, $J = 5,71$ Hz, 1H) 4,31 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,47 (s, 3H).

Eksempel 76

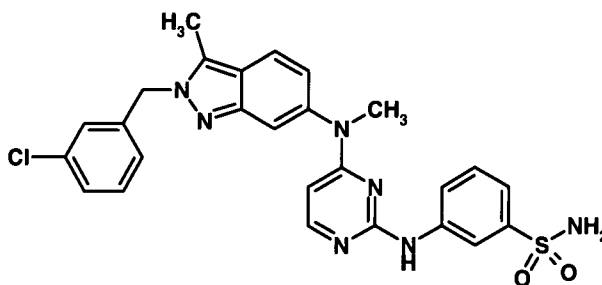
- 5 3-({4-[(2-etyl-3-metyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid



- Eksempel 76 ble fremstilt i henhold til den generelle prosedyre
 10 beskrevet i Eksempel 69 hvor trietyloksonium-heksafluorfosfat ble anvendt istedenfor trimetyloksonium-tetrafluorborat i syntesen av Mellomprodukteksempel 11. ^1H NMR (400 MHz, d_6DMSO) δ 8,39 (br s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,42
 15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 438 (M+H).

Eksempel 77

3-({4-[[2-(3-klorbenzyl)-3-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)benzensulfonamid



20

Mellomprodukteksempel 9 (10 g, 0,029 mol) ble behandlet med overskudd av trifluoreddiksyre (20 ml) ved romtemperatur i 30 min.

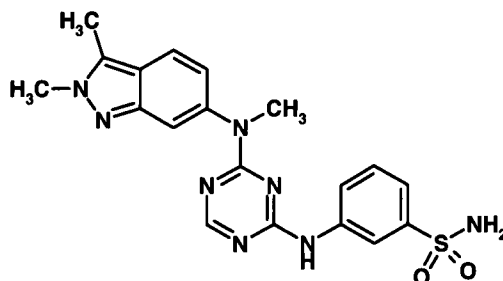
Reaksjonsblandingen ble behandlet med NaHCO_3 og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble separert og det vandige laget ble grundig ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble tørket over vannfri MgSO_4 , filtrert og inndampet, hvilket ga *N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,3-dimetyl-1*H*-indazol-6-amin som et gråhvitt, fast stoff (7,3 g, 100%). ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 12,80 (br s, 1H), 7,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 274 (M+H).

N-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,3-dimetyl-1*H*-indazol-6-amin (2 g, 7,31 mmol) ble oppløst i DMF (15 ml) og Cs_2CO_3 (2 g, 14,6 mmol) og 3-klorbenzylbromid (1,25 ml, 9,5 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble grundig ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble tørket over vannfri MgSO_4 , filtrert og inndampet, hvilket ga 2-(3-klorbenzyl)-*N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin som et gråhvitt, fast stoff. ^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO) δ 7,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 398 (M+H).

Til en løsning av 2-(3-klorbenzyl)-*N*-(2-klorpyrimidin-4-yl)-*N*,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin (40 mg, 0,1 mmol) og 3-aminobenzensulfonamid (17,3 mg, 0,1 mmol) i isopropanol (2 ml) ble satt 2 dråper kons. HCl. Blandingen ble oppvarmet til tilbakebøiling natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med EtOH. HCl-salt av 3-({4-[[2-(3-klorbenzyl)-3-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]-pyrimidin-2-yl}amino)benzensulfonamid ble isolert som et gråhvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{DMSO}+\text{NaHCO}_3$) δ 9,52 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 7,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,22 (br s, 2H), 7,14 (br s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 534 (M+H).

Eksempel 78

3-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzensulfonamid

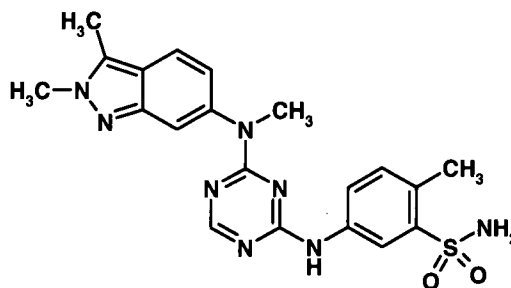


5

Mellomproduktseksempel 15 (0,017 g, 0,06 mmol) og 3-aminobenzensulfonamid (0,01 g, 0,06 mmol) ble blandet i EtOH. En 1N løsning av HCl i dietyleter ble tilsatt (0,06 ml, 0,06 mmol) og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur og
 10 fellingen ble filtrert fra, vasket med EtOH og tørket, hvilket ga analytisk rent produkt som et hvitt, fast stoff (0,025 g). ¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ 9,99 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS (ES⁺, *m/z*) 425 (M+H).

15 **Eksempel 79**

5-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2-metylbenzensulfonamid



20

Mellomproduktseksempel 15 (0,032 g, 0,11 mmol) og 3-amino-4-metylbenzensulfonamid (0,021 g, 0,11 mmol) ble blandet i EtOH. En 1N løsning av HCl i dietyleter ble tilsatt (0,06 ml, 0,06 mmol) og løsningen ble

oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur og fellingen ble filtrert fra, vasket med EtOH og tørket, hvilket ga analytisk rent produkt som et gyldenbrunt, fast stoff (0,033 g). ^1H NMR (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ 9,88 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (brs, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 439 (M+H).

BIOLOGISKE DATA

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremkaller viktig og målbare farmakologiske responser. Hver av forbindelsene beskrevet i eksemplendelen binder med høy affinitet ($\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$) til kinasedomenet av VEGFR2-reseptor, som beskrevet i VEGFR2 HTRF-forsøket nedenfor. I tillegg til binding til kinasedomenet av VEGFR2, hemmer de eksemplifiserte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse også målbart og betydelig proliferasjon av endotel-celler som blir stimulert for vekst ved aktivering med VEGF. Data for hemning av celleproliferasjon er gitt i Tabell 1 nedenfor.

VEGFR2 HTRF-forsøk

Forsøkene ble utført i 96-brønn sorte plater. 10 nM hVEGFR2 ble anvendt for å fosforylere 0,36 μM peptid (Biotin-Ahx-EEEEYFELVAKKKK) i nærvær av 75 μM ATP, 5 mM MgCl_2 , 0,3 mM DTT, 0,1 mg/ml BSA og 0,1 M HEPES (pH 7,5). 10 μl 0,5 M EDTA ble satt til reaksjonene som negative kontroller. 50 μl kinase-reaksjon med eller uten inhibitorer i 5% DMSO ble utført ved romtemperatur i 45 minutter, deretter stanset med 40 μl av 125 mM EDTA. 2,4 $\mu\text{g/ml}$ Streptavidin-APC og 0,15 $\mu\text{g/ml}$ Eu- α -pY, i nærvær av 0,1 mg/ml BSA, 0,1 M HEPES (pH 7,5), ble tilsatt til et endelig volum på 140 μl . Platen ble inkubert i 10 min ved romtemperatur (22°C) og lest på Victor med tid oppløst fluorescens modus ved eksitasjon ved 340 nm og emisjon lest ved 665 nm.

Reagens-ressurser:

Peptid fra Synpep (Dublin, CA)

ATP, MgCl₂, DTT, BSA, HEPES, EDTA, DMSO fra Sigma

Streptavidin-APC fra Molecular Probes (Eugen, Oregon)

Eu- α -pY fra E.G.&G Wallac (Gaithersburg, MD)

Forkortelser:

ATP	Adenosin-trifosfat
Streptavidin-APC	Streptavidin, allofycocyanin, kryssbundet konjugat
DMSO	Dimetylsulfoksyd
DTT	Ditiotreitol
BSA	Bovint serumalbumin
HTRF	Homogen tidsoppløst Fluorescens
EDTA	Etylendinitrilo-tetraeddiksyre
HEPES	N-2-hydroksyetyl-piperazin-N-etansulfonsyre
Eu- α -pY	Europium-merket anti-fosfotyrosin antistoff

5

Human navlevene endotel-celle (HUVEC) proliferasjonsforsøk (BrdU innføring)

Materialer

10 HUVEC-celler og EGM-MV (Endotel-cellevekst medium - mikrovaskulær) ble anskaffet fra Clonetics (San Diego, CA). VEGF og bFGF ble anskaffet fra R&D Systems (Minneapolis, MN). Anti-BrdU-antistoff ble anskaffet fra Chemicon International (Temecula, CA).

15 Metoder

HUVEC ble rutinemessig holdt i EGM-MV medium og ble anvendt innen passasje 7. HUVEC ble platet ut med en densitet på 2500 celler/brønn i M199 medium inneholdende 5% FBS (Hyclon) i type I kollagen belagt plate (Becton Dickinson). Platen ble inkubert ved 37°C natten over. Mediet ble
20 fjernet ved aspirering og testforbindelser ble satt til hver brønn i et volum på

0,1 ml/brønn i serum-fritt M199 medium. Forbindelse-konsentrasjoner var i området fra 1,5 nM til 30 mikromolar. Platen ble inkubert i 30 min ved 37°C. Et annet 0,1 ml serum-fritt M199 medium inneholdende BSA og VEGF (eller bFGF) ble tilsatt, hvilket ga en endelig konsentrasjon på 0,1% BSA og 10
5 ng/ml VEGF (0,3 ng/ml bFGF). Platen ble inkubert ved 37°C i 72 timer. BrdU ble satt til hver brønn etter de første 48 timer, hvilket ga en konsentrasjon på 10 mikromolar. Kolorimetriske ELISA-forsøk ble utført i henhold til produsentens (Roche Molecular Sciences) instruksjoner, med deteksjon av absorbans lest ved 450 nm. Resultater ble plottet som konsentrasjon av
10 testforbindelse vs. absorbans, hvilket ga en IC₅₀ verdi for hemning av BrdU-innføring.

Tabell 1 = Hemning av HUVEC-proliferasjon (IC₅₀ i nM; 1-200nM = ++++; 201-500nM = +++; 501-1000nM = ++; >1,000 = +)

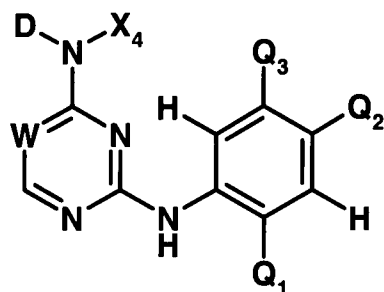
TABELL 1

Eksempel Nr.	IC ₅₀	Eksempel Nr.	IC ₅₀
1	+++	41	++
2	++++	42	+++
3	++++	43	+++
4	+++	44	+++
5	+++	45	++
6	+++	46	++++
7	+++	47	+++
8	+++	48	++++
9	+++	49	++++
10	+	50	+++
11	+++	51	+++
12	++++	52	++++
13	+++	53	++++
14	++++	54	++++
15	++	55	++++
16	+++	56	++++
17	++	57	+++
18	++	58	++++
19	+++	59	++++
20	+	60	++++
21	++++	61	+++
22	++++	62	++++
23	++++	63	+++
24	++++	64	++++
25	++++	65	++++
26	+++	66	++++
27	++++	67	+++
28	++++	68	++++
29	++++	69	++++
30	++	70	++++
31	++++	71	++++
32	++++	72	++++
33	+	73	++++
34	+++	74	++++
35	++++	75	++++

36	+	76	++++
37	+++	77	++++
38	+++	78	++++
39	++++	79	+++
40	++++		

PATENTKRAV

1. Forbindelse med Formel (I):

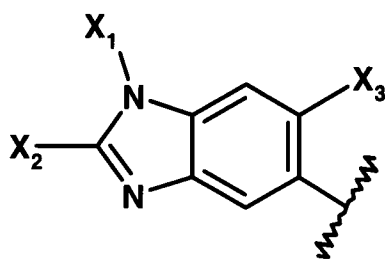
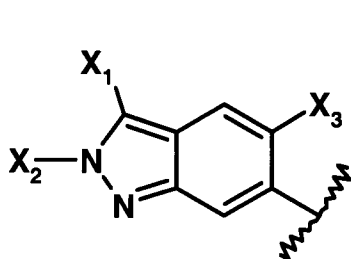


(I)

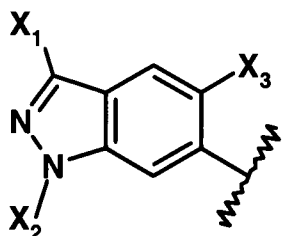
eller et salt eller solvat derav:

hvor:

5 D er



, eller



;

X₁ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl eller C₁-C₄ hydroksyalkyl;

10 X₂ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl, eller benzyl eventuelt substitueret med halogen;

X₃ er hydrogen;

X₄ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl, cyanometylen,

-(CH₂)_pC=CH₂ eller -(CH₂)_pC≡CH eller C₃-C₇ cykloalkyl;

p er 1, 2 eller 3;

15 W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

5 hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen defineret av $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1 eller

10 Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazolyl, eller fenyl eventuelt

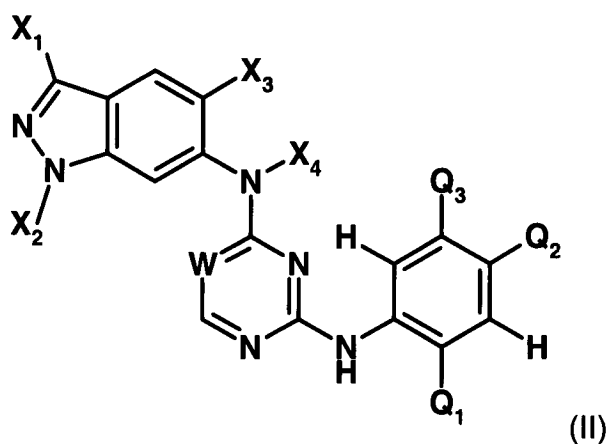
substitueret med metoksy;

R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

15 R^2 , R^3 og R^4 er hver uafhængig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

20 2. Forbindelse ifølge krav 1 med Formel (II):



eller et salt eller solvat derav:

25 hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller benzyl eventuelt substitueret med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

5 p er 1, 2 eller 3;

W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

10 Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen defineret af $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

15 Z er NR^2 og m er 1, eller

Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazoly, eller fenyl eventuelt

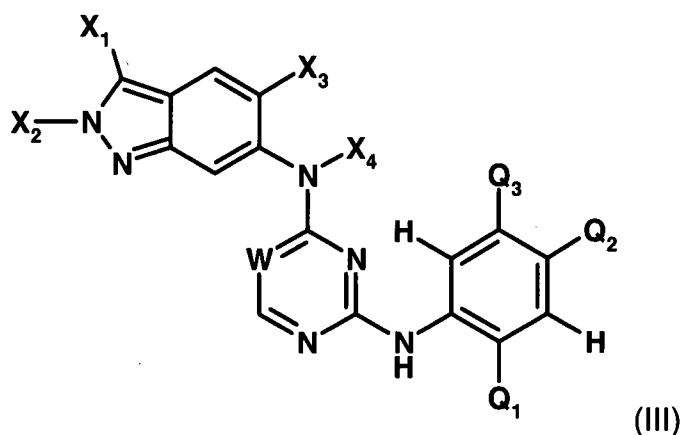
substitueret med metoksy;

20 R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uafhængig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

25 3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse med Formel (III):



eller et salt eller solvat derav:

hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

5 X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl eller benzyl eventuelt substitueret med halogen;

X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

p er 1, 2 eller 3;

10 W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoxy eller C_1 - C_2 halogenalkoxy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

15 hvor

A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen defineret af $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1 eller

20 Z er CH_2NR^2 og m er 1;

Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylisoksazolyl, eller fenyl eventuelt

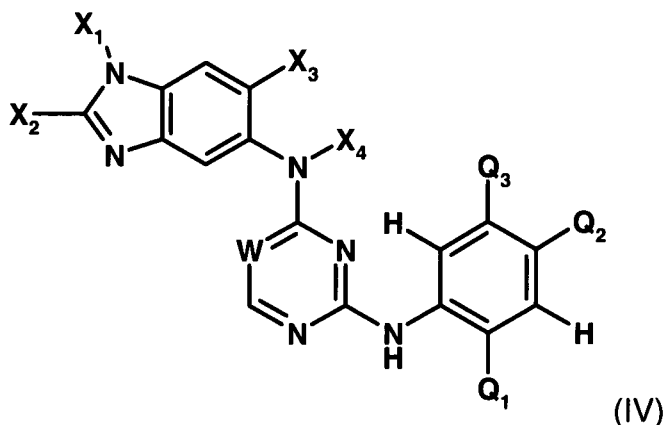
substitueret med metoksy;

R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

25 R^2 , R^3 og R^4 er hver uafhængig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl og $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse med Formel (IV):



5 eller et salt eller solvat derav:

hvor:

X_1 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller C_1 - C_4 hydroksyalkyl;

X_2 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller benzyl eventuelt substitueret med halogen;

10 X_3 er hydrogen;

X_4 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, cyanometylen,

$-(CH_2)_pC=CH_2$ eller $-(CH_2)_pC\equiv CH$;

p er 1, 2 eller 3;

W er N eller C-R, hvor R er hydrogen, halogen eller cyano;

15 Q_1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_2 halogenalkyl, C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoksy eller C_1 - C_2 halogenalkoksy;

Q_2 er A^1 eller A^2 ;

Q_3 er A^1 når Q_2 er A^2 og Q_3 er A^2 når Q_2 er A^1 ;

hvor

20 A^1 er hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, $-OR^1$ og

A^2 er gruppen defineret af $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor

Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller

Z er NR^2 og m er 1 eller

Z er CH_2NR^2 og m er 1;

25 Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og

Z^2 er C_1 - C_4 alkyl, NR^3R^4 , 5-metylioksazolyl, eller fenyl eventuelt substitueret med metoksy;

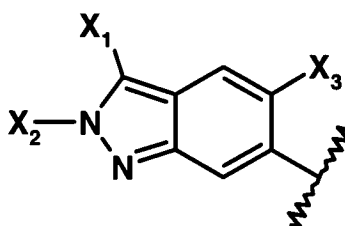
R^1 er C_1 - C_4 alkyl;

R^2 , R^3 og R^4 er hver uafhængig valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7

5 cykloalkyl, $-S(O)_2R^5$;

R^5 er C_1 - C_4 alkyl eller C_3 - C_7 cykloalkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor D er



10

og X_1 er metyl; X_2 er metyl; X_3 er hydrogen; og X_4 er metyl; W er C-H; Q_1 er hydrogen, klor, metyl eller metoksy; Q_2 er A^1 og Q_3 er A^2 , hvor A^1 er hydrogen, metyl eller klor og A^2 er gruppen defineret af $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, hvor Z er CH_2 og m er 0, 1, 2 eller 3, eller Z er NR^2 og m er 0 eller 1 eller Z er CH_2NR^2 og m er 0 eller 1; Z^1 er $S(O)_2$, $S(O)$ eller $C(O)$; og Z^2 er C_1 - C_4 alkyl eller NR^3R^4 og hvor R^2 , R^3 og R^4 hver uafhængig er valgt fra hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl.

15

20

6. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående af:

N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]-5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-metoksy-N-metylbenzensulfonamid;

25

5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1H-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;

3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-N-isopropyl-benzensulfonamid;

- 5-fluor- N^2 -[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 N-[5-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-2-metyl-fenyl]metansulfonamid;
- 5 5-fluor- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^2 -[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N^4 -(3-etyl-1 *H*-indazol-6-yl)-5-fluor- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
 4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-
- 10 pyrimidinyl}amino)benzen-sulfonamid;
 N^4 -etyl-5-fluor- N^2 -[2-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 [4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-*N*-metylmetansulfonamid;
- 15 5-fluor- N^2 -{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 3-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-4-metoksy-benzamid;
 4-({5-fluor-4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-3-
- 20 metoksy-benzensulfonamid;
 N^2 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamintrifluoracetat;
 N^2 -metyl- N^2 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^4 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- 25 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
N-[2-metyl-5-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-fenyl]metansulfonamid;
 N^2 -metyl- N^2 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^4 -[3-(metylsulfonyl)fenyl]-1,3,5-triazin-
- 30 2,4-diamin;
N-[4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)fenyl]-acetamid;

- 3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzensulfonamid;
 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 5 N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidin-diamin;
 N -isopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzen-sulfonamid;
 N -cyklopropyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
 10 N^4 -etyl- N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 N -[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]metan-sulfonamid;
 15 N^2 -{3-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 N^2 -{4-[(isopropylsulfonyl)metyl]fenyl}- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 N^2 -[5-(isobutylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidin-diamin;
 20 N -[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]acetamid;
 N -[3-({4-[etyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]acetamid;
 25 N^2 -(2-metoksy-5-[(5-metyl-3-isoksazolyl)metyl]sulfonyl)fenyl)- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
 N^2 -[5-(isopropylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
 30 N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -isopropyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

- N^4 -(1*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- N^4 -(1,3-dimetyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- 5 N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^4 -metyl- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- N^4 -(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)- N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -metyl-2,4-pyrimidindiamin;
- 1 N^4 -[4-metoksy-3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)fenyl]-1-propanon;
- 10 4-metoksy- N -[3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-fenyl]benzensulfonamid;
- 4-metoksy- N -metyl-3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- 15 [(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)(2-{4-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidinyl)amino]-acetonitril;
- [{2-[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyanilino]-4-pyrimidinyl}(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-acetonitril;
- [(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)(2-{3-[(metylsulfonyl)metyl]anilino}-4-pyrimidinyl)-amino]-acetonitril;
- 20 4-metoksy- N -metyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- 4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid;
- 3-metoksy-4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 25 N^4 -etylnyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -{3-[(metylsulfonyl)metyl]fenyl}-2,4-pyrimidindiamin;
- 3-({4-[(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)(2-propynyl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 30 4-({4-[metyl(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1*H*-indazol-6-yl)- N^2 -[3-(metylsulfonyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;

- 4-metoksy-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzensulfonamid;
- N^2 -[5-(etylsulfonyl)-2-metoksyfenyl]- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 5 3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzamid;
- N^2 -[4-(etylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N -[4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino) benzyl]-etan-sulfonamid;
- 10 N -[3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)benzyl]-metan-sulfonamid;
- 2-klor-5-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 2-klor-4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 15 4-klor-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 3-metyl-4-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 20 2-metyl-5-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- 4-metyl-3-({4-[metyl(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)amino]-2-pyrimidinyl}amino)-benzen-sulfonamid;
- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)- N^2 -[3-(metylsulfinyl)fenyl]-2,4-pyrimidindiamin;
- 25 N^2 -[2-fluor-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- N^2 -[2-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl]- N^4 -metyl- N^4 -(3-metyl-1 *H*-indazol-6-yl)-2,4-pyrimidindiamin;
- 30 5-({4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metyl-benzensulfonamid;
- 3-({4-[(2,3-dimetyl-2 *H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzen-sulfonamid;

2-[4-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-feryl]-etansulfonamid;

*N*⁴-(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)-*N*⁴-metyl-*N*²-{4-[(metylsulfonyl)metyl]feryl}pyrimidin-2,4-diamin;

5 3-({4-[[3-(hydroksymetyl)-2-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid;

3-({4-[(1,2-dimetyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid;

10 3-({4-[(2-benzyl-1-metyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid;

3-({4-[(2-etyl-3-metyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzen-sulfonamid;

3-({4-[[2-(3-klorbenzyl)-3-metyl-2*H*-indazol-6-yl](metyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-benzensulfonamid;

15 3-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-benzensulfonamid; og

5-({4-[(2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-yl)(metyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2-metylbenzensulfonamid;

eller et salt, solvat eller fysiologisk funksjonelt derivat derav.

20

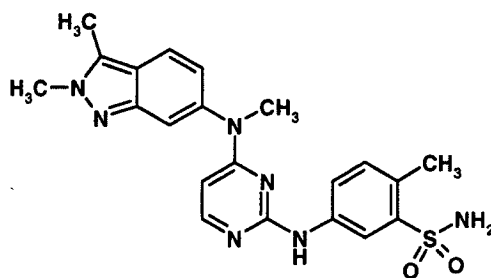
7. Farmasøytisk preparat, omfattende: en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et salt, solvat eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav og én eller flere av farmasøytisk
25 akseptable bærere, fortynningsmidler og tilsetningsmidler.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et salt, solvat eller et fysiologisk funksjonelt derivat derav for anvendelse i terapi.

30

9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av cancer.

10. Forbindelse ifølge krav 1 med formel:



eller salt eller solvat derav.

- 5 11. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 10, og en eller flere av farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmiddel og eksipienter.

12. Forbindelse ifølge krav 10, for anvendelse i terapi.

10

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 10, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en cancer.