



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2651951 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.19
(86)	Europeisk søknadsnr	11808454.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.12.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.10.23
(30)	Prioritet	2010.12.16, US, 423694 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	F.Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	DOTSON, Jennafer, C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA HEALD, Robert Andrew, C/O Argenta Discovery 2009 Limited8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM195TR, Storbritannia HEFFRON, Timothy, C/O Genentech1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA JONES, Graham Elgin, C/O Argenta Discovery 2009 Limited8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM195TR, Storbritannia KRINTEL, Sussie Lerche, C/O Argenta Discovery 2009 Limited8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM195TR, Storbritannia MCLEAN, Neville James, C/O Argenta Discovery 2009 Limited8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM195TR, Storbritannia NDUBAKU, Chudi, C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA OLIVERO, Alan G., C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA SALPHATI, Laurent, C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA WANG, Lan, C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA WEI, BinQing, C/O Genentech Inc.1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	Trisykliske PI3k inhibitorforbindelser og metoder for deres anvendelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2009/146406 WO-A1-2011/021038 WO-A1-2011/029279 WO-A2-2010/052569 US-A1- 2003 236 271 US-A1- 2008 039 459 HAYAKAWA ET AL.: "Synthesis and biological evaluation of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel PI3K p110alpha inhibitors", BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 17, no. 9, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 2438-2442, XP002602756, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.02.032 [retrieved on 2007-02-15]

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Oppfinnelsen angår generelt forbindelser med anti-kreft aktivitet eller anti-inflammatorisk aktivitet og mer spesifikt forbindelser som hemmer PI3 kinaseaktivitet.

- 5 Beskrivelsen angår også metoder for anvendelse av forbindelsene for *in vitro*, *in situ*, og *in vivo* diagnose eller behandling av pattedyrceller eller assosierte patologiske tilstander.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Fosfatidylinositol er én av flere fosfolipider funnet i cellemembraner som spiller en viktig rolle i intracellulær signaltransduksjon. Cellesignalisering via 3'-fosforylerte fosfoinositider er implisert i en rekke cellulære prosesser, f.eks. ondartet transformasjon, vekstfaktorsignalisering, inflammasjon og immunitet (Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). Enzymet ansvarlig for generering av disse fosforylerte signaliseringsprodukter, fosfatidylinositol 3-kinase (også referert til som PI 3-kinase eller PI3K), ble opprinnelig identifisert som en aktivitet forbundet med virale oncoproteiner og vekstfaktor reseptor-tyrosinkinaser som fosforylerer fosfatidylinositol (PI) og dens fosforylerte derivater ved 3'-hydroksylet på inositolringen (Panayotou et al (1992) Trends Celle Biol 2:358-60).

[0003] Fosfoinositid 3-kinaser (PI3K) er lipidkinaser som fosforylerer lipider ved 3-hydroksylresten på en inositolring (Whitman et al (1988) Nature, 332:664). 3-fosforylerte fosfolipider (PIP3s) dannet ved PI3-kinaser virker som andre budbringere rekrutterende kinaser med lipidbindingsdomener (omfattende plekstrin homologi (PH) regioner), så som Akt og fosfoinositid-avhengig kinase-1 (PDK1). Binding av Akt til membran PIP3 forårsaker translokasjon av Akt til plasmamembranet hvilket bringer Akt i kontakt med PDK1, hvilket igjen er ansvarlig for aktivering av Akt. Tumor-suppressor fosfatase, PTEN, defosforylerer PIP3 og virker derfor som en negativ regulator på Akt aktivering. PI3-kinaser Akt og PDK1 er viktige i regulering av mange cellulære prosesser omfattende cellecyklusregulering, proliferasjon, overlevelse, apoptose og motilitet og er betydelige komponenter ved de molekylære mekanismer for sykdommer så som kreft, diabetes og immuninflammasjon (Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41).

[0004] Den viktigste PI3-kinase isoform ved kreft er klassen I PI3-kinaser, p110 α (alfa) (US 5824492; US 5846824; US 6274327). Andre isoformer er implisert i kardiovaskulære og immuninflammatorisk sykdom (Workman P (2004) Biochem Soc

Trans 32:393-396; Patel et al (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Sammendrag LB-247) 95th Annual Meeting, mars 27-31, Orlando, Florida, USA; Ahmadi K og Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Spor M D eds) Elsevier/Academic Press). PI3 kinase/Akt/PTEN mekanismen er et
 5 attraktivt mål for kreftmedikament utvikling siden slike modulerende eller hemmende midler forventes å hemme proliferasjon, reverserer repression av apoptose og overkommer resistens mot cytotoxiskemidler i kreftceller (Folkes et al (2008) J. Med. Chem. 51:5522-5532; Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556).

10

[0005] Ondartede gliomer er de mest vanlige primære hjernetumorer hos voksne. I glioblastoma (GBM) synes den mest aggressive gliomundertype, tumor dannelse og vekst å være drevet gjennom amplifisering eller overekspressjon av genprodukter involvert i vekstfaktor-initiert signaltransduksjon som virker i samvirke med genetiske endringer
 15 som forstyrrer celle-cyklus kontrollen (Holland EC (2001) Nat Rev Genet 2:120-129). Av genomiske endringer beskrevet i GBM er *PTEN* mutasjon og/eller delesjon de mest vanlige, med en beregnet frekvens på 70-90% (Nutt C, Louis DN (2005) Cancer of the Nervous System (McGraw-Hill, New York), 2nd Ed, pp 837-847.). Disse funn, sammen med den prognostiske verdien av PTEN status i GBM tilfeller (Phillips HS, et al. (2006)
 20 Cancer Cell 9:157-163), peker på betydningen av fosfoinositid 3-kinase (PI3K)/Akt mekanismen for å fremme svært aggressive gliale ondartede sykdommer, så vel som muligheten for behandling med PI3K inhibitorer som har blod-hjerne barriere penetrerende egenskaper.

25

[0006] Ondartede gliomer behandles med en kombinasjon av kirurgi, stråling og temozolomid (TEMODAR™), men disse terapier feiler ofte til slutt på grunn av tumortilbakekomst. Ytterligere terapier er nødvendig for levering av effektive konsentrasjoner av effektive medikamenter til hjernen for å behandle hyperproliferative lidelser, så som glioblastoma og metastasisk hjernekreft. Småmolekylære PI3K
 30 inhibitorer er f.eks. beskrevet i WO 2010/052569 A2; Hayakawa, et al. (2007) Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2438-2442; og US 2003/0236271 A1.

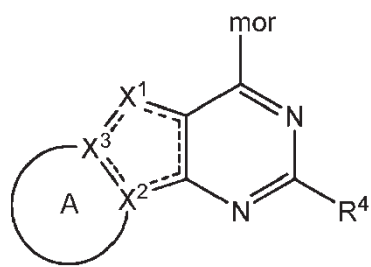
OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0007] Oppfinnelsen er definert gjennom vedlagte krav. Beskrivelsen som følger er begrenset gjennom disse. Alle aspekter og utførelsesformer som er merket "aspekt ifølge
 35 oppfinnelsen" men ikke dekket av kravene er bare aspekter ved foreliggende beskrivelse og utgjør ikke et aspekt ifølge oppfinnelsen.

[0008] Oppfinnelsen angår generelt tricykliske PI3K inhibitorforbindelser med formel I med anti-kreft aktivitet, anti-inflammatorisk aktivitet eller immunoregulerende egenskaper og mer spesifikt med PI3 kinasemodulerende eller hemmende aktivitet. Visse hyperproliferative lidelser er karakterisert gjennom modulering av PI3 kinasefunksjonen, for eksempel ved mutasjoner eller overekspresjon av proteinene. Følgelig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være anvendelige ved behandling av hyperproliferative lidelser så som kreft. Forbindelsene kan hemme tumorvekst hos pattedyr og kan være anvendelige for behandling av humane kreftpasienter.

[0009] Oppfinnelsen angår også metoder for anvendelse av tricykliske PI3K inhibitorforbindelser med formel I for *in vitro*, *in situ* og *in vivo* diagnose eller behandling av pattedyrceller, organismer eller assosierte patologiske tilstander.

[0010] Forbindelser med formel I omfatter:



og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav. De stiplede linjene indikerer en eventuell dobbeltbinding og minst én stiplet linje er en dobbeltbinding. Substituentene er som beskrevet her.

[0011] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer et farmasøytisk preparat omfattende en tricyklisk PI3K inhibitorforbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer. Det farmasøytiske preparatet kan videre omfatte én eller flere ytterligere terapeutiske midler.

[0012] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer metoder for å hemme PI3 kinaseaktivitet, omfattende å kontakte en PI3 kinase med en effektiv hemmende mengde av en forbindelse med formel I.

[0013] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer metoder for forhindring eller behandling av en hyperproliferativ sykdom eller lidelse modulert av PI3 kinaser, omfattende administrering til et pattedyr med behov for slik behandling en effektiv mengde av en forbindelse med formel I. Eksempler på en slik hyperproliferativ sykdom eller lidelse omfatter, men er ikke begrenset til, kreft.

[0014] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer metoder for forhindring eller behandling av en hyperproliferativ lidelse, omfattende administrering til et pattedyr med behov for slik behandling en effektiv mengde av en forbindelse med formel I, alene eller i kombinasjon med én eller flere ytterligere forbindelser som har anti-hyperproliferative egenskaper.

[0015] I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for ved anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse å behandle en hyperproliferativ sykdom eller lidelse modulert av PI3 kinase hos et pattedyr.

[0016] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for behandling av kreft modulert av PI3 kinase hos et pattedyr.

[0017] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

[0018] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for behandling av kreft modulert av PI3 kinase hos et pattedyr.

[0019] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av et medikament for behandling av kreft modulert av PI3 kinase hos et pattedyr.

[0020] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandling av kreft modulert av PI3 kinase hos et pattedyr.

[0021] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter et sett omfattende en forbindelse med formel I, en beholder og eventuelt et pakkningsvedlaegg eller etikett som indikerer en behandling.

[0022] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter metoder for fremstilling, metoder for separasjon og metoder for rensning av forbindelser med formel I.

[0023] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter nye mellomprodukter anvendelige for fremstilling av Forbindelser med formel I.

DETALJERT BESKRIVELSE AV EKSEMPLER PÅ UTFØRELSESFORMER

[0024] Referanse vil nå gjøres i detalj til visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen, eksempler på hvilke er illustrert gjennom ledsagende strukturer og formuler. Mens oppfinnelsen vil være beskrevet sammen med en oppsummering av utførelsesformer vil det forstås at disse er ikke ment å avgrense oppfinnelsen til disse utførelsesformer.

- 5 Motsatt dekker oppfinnelsen alle alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter som kan omfattes innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse som definert gjennom kravene. Fagfolk på området vil forstå at mange metoder og materialer som er lignende eller ekvivalente til de beskrevet her, vil kunne anvendes for å utøve foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse er på ingen måte begrenset til de beskrevne metodene og
- 10 materialene. I tilfellet at én eller flere av den siterte litteraturen, patenter og lignende materialer skiller seg fra eller motsier denne søknaden, omfattende men ikke begrenset til definert betegnelser, anvendelse av uttrykk, beskrevne teknikker eller lignende, gjelder beskrivelsen i denne søknaden.

DEFINISJONER

- 15 **[0025]** Betegnelsen "alkyl" som anvendt her angir en mettede lineære eller forgrenede monovalent hydrokarbonrester med én til tolv karbonatomer (C_1-C_{12}), hvor alkylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. I en annen utførelsesform er en alkylrest én til åtte karbonatomer (C_1-C_8) eller en til seks karbonatomer (C_1-C_6). Eksempler på alkylgrupper omfatter, men er ikke
- 20 begrenset til, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-heksyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-heksyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-heksyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptyl, 1-oktyl og lignende.
- 25
- 30

- [0026]** Betegnelsen "alkylen" som anvendt her angir en mettede lineære eller forgrenede divalente hydrokarbonrester med én til tolv karbonatomer (C_1-C_{12}), hvor
- 35 alkylenresten eventuelt kan være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. I en annen utførelsesform har en alkylenrest én til åtte

karbonatomer (C_1-C_8) eller en til seks karbonatomer (C_1-C_6). Eksempler på alkylengrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$) og lignende.

5 **[0027]** Betegnelsen "alkenyl" angir lineære eller forgrenede monovalente hydrokarbonrester med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én umettet binding, dvs. en karbon-karbon, sp^2 dobbeltbinding, hvor alkenylresten eventuelt kan være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her og omfatter rester som har "cis" og "trans" orientering eller alternativt, "E" og "Z" orientering. Eksempler
10 omfatter, men er ikke begrenset til, etylenyl eller vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$) og lignende.

[0028] Betegnelsen "alkenylen" angir lineære eller forgrenede divalente hydrokarbonrester med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én umettet binding,
15 dvs. en karbon-karbon, sp^2 dobbeltbinding, hvor alkenylresten eventuelt kan være substituert og omfatter rester som har "cis" og "trans" orientering eller alternativt, "E" og "Z" orientering. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etylenylen eller vinylen ($-CH=CH-$), allyl ($-CH_2CH=CH-$) og lignende.

20 **[0029]** Betegnelsen "alkynyl" angir en lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én umettet binding, dvs. en karbon-karbon, sp trippelbinding, hvor alkynylresten eventuelt kan være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etynyl ($-C\equiv CH$), propynyl (propargyl, $-CH_2C\equiv CH$) og
25 lignende.

[0030] Betegnelsen "alkynylen" angir en lineær eller forgrenet divalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én umettet binding, dvs. en karbon-karbon, sp trippelbinding, hvor alkynylresten eventuelt kan være
30 uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etynylen ($-C\equiv C-$), propynylen (propargylen, $-CH_2C\equiv C-$) og lignende.

[0031] Betegnelsene "karbocyklyl", "karbocyklisk ring" og "cykloalkyl" refererer til en
35 monovalent ikke-aromatisk, mettet eller delvis umettet ring som har 3 til 12 karbonatomer (C_3-C_{12}) som en monocyklisk ring eller 7 til 12 karbonatomer som en bicyklisk ring. Bicykliske karbocykliske grupper som har 7 til 12 atomer kan være arrangert, f.eks. som et bicyklo [4.5], [5.5], [5.6] eller [6.6] system og bicykliske

karbocykliske grupper som har 9 eller 10 ringatomer kan være arrangert som et bicyklo [5.6] eller [6.6] system eller som et brodannet systemer så som bicyklo[2.2.1]heptan, bicyklo[2.2.2]oktan og bicyklo[3.2.2]nonan. Eksempler på monocykliske karbocykliske grupper omfatter, men er ikke begrenset til, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, 1-
 5 cyklopent-1-enyl, 1-cyklopent-2-enyl, 1-cyklopent-3-enyl, cykloheksyl, 1-cykloheks-1-enyl, 1-cykloheks-2-enyl, 1-cykloheks-3-enyl, cykloheksadienyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl, cyklodecyl, cykloundecyl, cyklododecyl og lignende.

[0032] "Aryl" betyr en monovalent aromatisk hydrokarbonrest med 6-20 karbonatomer (C₆-C₂₀) avledet ved fjerning av ett hydrogenatom fra et enkelt karbonatom i et aromatisk ringsystem. Noen arylgrupper er representert i eksempler på strukturer som "Ar". Aryl omfatter bicykliske rester omfattende en aromatisk ring kondensert til en mettet, delvis umettet ring eller aromatisk karbocyklisk ring. Typiske arylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, rester avledet fra benzen (fenyl), substituert
 10 benzener, naftalen, antracen, bifenyl, indenyl, indanyl, 1,2-dihydronaftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl og lignende. Arylgrupper eventuelt er uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0033] "Arylen" betyr en divalent aromatisk hydrokarbonrest med 6-20 karbonatomer (C₆-C₂₀) avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra to karbonatomer i et aromatisk ringsystem. Noen arylengrupper er representert i eksempler på strukturer som "Ar". Arylen omfatter bicykliske rester omfattende en aromatisk ring kondensert til en mettet, delvis umettet ring eller aromatisk karbocyklisk ring. Typiske arylengrupper omfatter, men er ikke begrenset til, rester avledet fra benzen (fenylen), substituert benzener,
 20 naftalen, antracen, bifenylen, indenylen, indanylen, 1,2-dihydronaftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl og lignende. Arylengrupper er eventuelt uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0034] Betegnelsene "heterocyklisk gruppe", "heterocyklyl" og "heterocyklisk ring" anvendes her om hverandre og refererer til en mettet eller en delvis umettet (dvs. med én eller flere dobbelt og/eller trippelbindinger i ringen) karbocyklisk rest med 3 til ca. 20 ringatomer hvor minst ett ringatom er et heteroatom valgt fra nitrogen, oksygen, fosfor og svovel, de gjenværende ringatomer er C, hvor én eller flere ringatomer eventuelt er uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. En
 30 heterocyklisk gruppe kan være en monocyklisk gruppe som har 3 til 7 ringelementer (2 til 6 karbonatomer og 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller en bicyklisk gruppe som har 7 til 10 ringelementer (4 til 9 karbonatomer og 1 til 6 heteroatomer valgt fra N, O, P og S), f.eks.: et bicyklo [4.5], [5.5], [5.6] eller [6.6] system. Heterocykliske

grupper er beskrevet i Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapitlene 1, 3, 4, 6, 7 og 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 til I dag), spesielt Volumene 13, 14, 16, 19 og 28; og J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterocyklyl" omfatter også rester hvor heterocykliske grupperester er kondensert med en mettet, delvis umettet ring eller en aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring. Eksempler på heterocykliske ringer omfatter, men er ikke begrenset til, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyll, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, 10 oktahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, pyrrolidinyll, tetrahydrofuranyll, dihydrofuranyll, tetrahydrotienyll, tetrahydropyranyll, dihydropyranyll, tetrahydrotiopyranyll, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyll, piperazinyll, homopiperazinyll, azetidinyll, oxetanyll, thietanyll, homopiperidinyll, oxepanyll, thiepanyll, oksazepinyll, diazepinyll, tiazepinyll, 2-pyrrolinyll, 3-pyrrolinyll, indolinyll, 2H-pyranyll, 4H-pyranyll, dioksanyll, 1,3-dioksolanyll, pyrazolinyll, ditianyll, ditiolanyll, dihydropyranyll, 15 dihydrotienyll, dihydrofuranyll, pyrazolidinyllimidazolidinyll, imidazolidinyll, 3-azabicyco[3.1.0]heksanyll, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyll, azabicyklo[2.2.2]heksanyll, 3H-indolyl kinolizinyll og N-pyridyl urinstoffer. Spirogrupper er også omfattet innenfor omfanget av denne definisjonen. Eksempler på en heterocyklisk gruppe hvor 2 ringatomer er substituert med okso (=O) grupper er pyrimidinonyll og 1,1-dioksotiomorfolinyll. De heterocykliske gruppen grupper er her eventuelt uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0035] Betegnelsen "heteroaryl" angir en monovalent aromatisk rest med 5-, 6- eller 7-leddede ringer og omfatter kondenserte ringsystemer (minst én aromatisk) med 5-20 25 atomer, inneholdende ett eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Eksempler på heteroarylgrupper er pyridinyll (omfattende, f.eks. 2-hydroksypyridinyll), imidazolyl, imidazopyridinyll, pyrimidinyl (omfattende, f.eks. 4-hydroksypyrimidinyl), pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyll, tetrazolyl, furyll, tienyll, isoksazolyl, tiazolyl, oksadiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyll, kinolinyll, isokinolinyll, 30 tetrahydroisokinolinyll, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyll, cinnolinyll, indazolyl, indolizinyll, ftalazinyll, pyridazinyll, triazinyll, isoindolyl, pteridinyll, purinyll, oksadiazolyl, triazolyl, tiadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyll, benzofurazanyll, benzotiofenyll, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyll, kinoksalinyll, naftyridinyll og furopyridinyll. Heteroarylgrupper eventuelt er substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0036] Den heterocykliske gruppen eller heteroarylgrupper kan være karbon (karbon-bundet) eller nitrogen (nitrogen-bundet) bundet hvor dette er mulig. Eksempelvis og ikke

begrensende er karbonbundne heterocykliske grupper eller heteroaryler bundet i stilling 2, 3, 4, 5 eller 6 på en pyridin, i stilling 3, 4, 5 eller 6 på en pyridazin, i stilling 2, 4, 5 eller 6 på en pyrimidin, i stilling 2, 3, 5 eller 6 på en pyrazin, i stilling 2, 3, 4 eller 5 på en furan, tetrahydrofuran, tiofuran, tiofen, pyrrol eller tetrahydropyrrole, i stilling 2, 4 eller 5 på en oksazol, imidazol eller tiazol, i stilling 3, 4 eller 5 på en isoksazol, pyrazol eller isotiazol, i stilling 2 eller 3 på en aziridin, i stilling 2, 3 eller 4 på en azetidin, i stilling 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 på et kinolin eller i stilling 1, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 på en isokinolin.

[0037] Eksempelvis og ikke begrensende er nitrogenbundne heterocykliske grupper eller heteroaryler bundet i stilling 1 på en aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, i stilling 2 på en isoindol eller isoindolin, i stilling 4 på en morfolin og i stilling 9 på en karbazol eller β -karbolin.

[0038] Betegnelsene "behandle" og "behandling" refererer både til terapeutisk behandling og profylaktisk eller preventative inngrep, hvor målet er for å forhindre eller forsinke (minke) en uønsket fysiologisk forandring eller lidelse, så som utvikling eller spredning av kreft. For formål ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fordelaktige eller ønskede klinisk resultater, men er ikke begrenset til, lindring av symptomer, minking av omfanget av sykdommen, stabilisering (dvs. ikke forverring) av sykdomstilstanden, forsinke eller bremse sykdomsprogresjonen, forbedring eller formildning av sykdomstilstanden og remisjon (partielt eller totalt), hvorvidt detekterbart eller ikke detekterbart. "Behandling" kan også bety forlenget overlevelse sammenlignet med forventet overlevelse uten behandling. De med behov for behandling omfatter de som allerede har tilstanden eller lidelsen så vel som de som tenderer til å ha tilstanden eller lidelsen eller de hvor tilstanden eller lidelsen skal forhindres.

[0039] Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" betyr en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som (i) behandler eller forhindrer den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen, (ii) svekker, forbedrer eller eliminerer én eller flere symptomer på den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen eller (iii) forhindrer eller forsinker oppstart av én eller flere symptomer for den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen beskrevet her. I tilfellet kreft kan den terapeutisk effektive mengden av medikamentet redusere antallet kreftceller; redusere tumorens størrelse; hemme (dvs. i noen grad bremse eller stoppe) kreftcelleinfiltrering til perifere organer; hemme (dvs. i noen grad bremse eller stoppe) tumormetastase; i noen grad hemme tumorvekst; og/eller i noen grad lette én eller flere av symptomene forbundet med

kreften. I den grad medikamentet kan forhindre vekst og/eller drepe eksisterende kreftceller kan dette være cytostatisk og/eller cytotoxisk. For kreftterapi kan effektivitet måles, f.eks. ved å vurdere sykdomsprogresjonstiden (TTP) og/eller ved bestemmelse av responshastigheten (RR).

5

[0040] Betegnelsen "kreft" angir eller beskriver den fysiologisk tilstanden hos pattedyr som er typisk karakterisert ved uregulert cellevekst. En "tumor" omfatter én eller flere cancerøse celler. Eksempler på kreft omfatter, men er ikke begrenset til, karsinom, lymfom, blastoma, sarkom og leukemi eller lymfoide ondartede sykdommer. Mer spesielle eksempler på slik kreft omfatter platecelle kreft (e.g., epitel platecellekreft), lungekreft omfattende småcelle lungekreft, ikkesmåcellet lungekreft ("NSCLC"), adenokarsinom i lungene og platekarsinom i lungene, bukhinnekreft, hepatocellulær kreft, gastrisk eller magekreft omfattende gastrointestinal kreft, pankreatisk kreft, glioblastom, cervikal kreft, eggstokk- kreft, leverkreft, blærekreft, hepatom, brystkreft, kolonkreft, rektal kreft, kolorektal kreft, endometrial eller uterin karsinom, spyttkjertel karsinom, nyre eller nyrekreft, prostatakreft, vulval kreft, thyroid kreft, hepatisk karsinom, analt karsinom, urinpose karsinom, så vel som hode- og halskreft.

10

15

[0041] Et "kjemoterapeutisk middel" er en kjemisk forbindelse anvendelig ved behandling av kreft, uansett virkningsmekanisme. Klasser av kjemoterapeutiske midler omfatter, men er ikke begrenset til: alkyliserende midler, antimetabolitter, spindelgift plantealkaloider, cytoksiske/antitumor-antibiotika, topoisomerase-inhibitorer, antistoffer, fotosensitiserende midler og kinaseinhibitorer. Kjemoterapeutiske midler omfatter forbindelser anvendt i "målrettet terapi" og konvensjonell kjemoterapi. Eksempler på kjemoterapeutiske midler omfatter: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluoruracil, 5-fluoruracil, CAS nr. 51-21-8), gemcitabin (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS nr. 391210-10-9, Pfizer), cisplatin (cis-diamin, diklorplatina(II), CAS nr. 15663-27-1), karboplatin (CAS nr. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Skibb Oncology, Princeton, N.J.), pemetrexed (ALIMTA®, Eli Lilly), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomid (4-metyl-5-okso- 2,3,4,6,8-pentazabicyklo [4.3.0] nona-2,7,9-trien- 9-karboksamid, CAS nr. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((Z)-2-[4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenoksy]-N,N-dimetyletanamin, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) og doxorubicin (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD og rapamycin.

20

25

30

35

[0042] Flere eksempler på kjemoterapeutiske midler omfatter: oksaliplatin (ELOKSATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylat (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek inhibitor, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886

(Mek inhibitor, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K inhibitor, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K inhibitor, Novartis), XL-147 (PI3K inhibitor, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (folinsyre), rapamycin (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo SmithKline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (Cremophor-fri), albumin-konstruert nanopartikkelformuleringer av paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), chloranmbucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamid (TELCYTA®, Telik), tiotepa og cyklofosfamid (CYTOKSAN®, NEOSAR®); alkylsulfonater så som busulfan, improsulfan og piposulfan; aziridiner så som benzodopa, karboquon, meturedopa og uredopa; etyleniminer og metylamelaminer omfattende altretamin, trietylenmelamin, trietylenfosforamid, trietylentiofosforamid og trimetylomelamin; acetogener (spesielt bullatacin og bullatacinon); camptothecin (omfattende den syntetiske analogen topotecan); bryostatiner; callistatin; CC-1065 (omfattende dens adozelesin, carzelesin og bizelesin syntetiske analoger); cryptophyciner (spesielt cryptophycin 1 og cryptophycin 8); dolastatin; duocarmycin (omfattende de syntetiske analoger, KW-2189 og CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; nitrogensenneper så som chlorambucil, chlornaphazin, klorfosfamid, estramustin, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethamin oksidhydroklorid, melphalan, novembichin, fenesterin, prednimustin, trofosfamid, uracilsennep; nitrosourinstoffer så som carmustin, klorzotocin, fotemustin, lomustin, nimustin og ranimnustin; antibiotika så som de enediyne antibiotika (f.eks. calicheamicin, calicheamicin gamma1I, calicheamicin omega1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dynemicin, dynemicin A; bisfosfonater, så som clodronat; esperamicin; så vel som neocarzinostatin kromofor og relatert echromoprotein enediyne antibiotiske chromophorer), aclacinomysiner, actinomycin, authramycin, azaserin, bleomyciner, cactinomycin, carabacin, carminomycin, carzinophilin, chromomyciner, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-okso-L-norleucin, morfolino-doxorubicin, cyanomorfolino-doxorubicin, 2-pyrrolino-doxorubicin og deoksydoksorubicin), epirubicin, esorubicin, idarubicin, nemorubicin, marcellomycin, mitomyciner så som mitomycin C, mykofenolsyre, nogalamycin, olivomyciner, peplomycin, porfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; anti-metabolitter så som metotrexat og 5-fluoruracil (5-FU); folinsyreanaloger så som denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; purinanaloger så som fludarabin, 6-merkaptopurin, tiamiprin, tioguanin; pyrimidinanaloger så som ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur,

cytarabin, dideoksyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; androgener så som calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolakton; anti-adrenaler så som aminoglutethimid, mitotan, trilostan; folinsyre replenisher så som frolinsyre; aceglaton; aldofosfamidglykosid; aminolevulinsyre; eniluracil; amsacrin;
 5 bestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolcin; diaziquon; elfornithin; elliptiniumacetat; et epothilon; etoglucid; galliumnitrat; hydroksyurea; lentinan; lonidainin; maytansinoider så som maytansin og ansamitociner; mitoguazon; mitoksantron; mopidanmol; nitraerin; pentostatin; fenamet; pirarubicin; losoksantron; podophyllinsyre; 2-etylhydrazid; prokarbazin; PSK® polysakkaridkompleks (JHS Natural
 10 Products, Eugen, OR); razoksan; rhizoxin; sizofiran; spirogermanium; tenuazonsyre; triaziquon; 2,2',2"-triklortrietylamin; trichothecener, verracurin A, roridin A og anguidin); uretan; vindesin; dakarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosin; arabinosid ("Ara-C"); cyklofosfamid; tiotepa; 6-tioguanin; merkaptopurin; metotrexat; platinaanaloger så som cisplatin og karboplatin; vinblastin; etoposid (VP-
 15 16); ifosfamid; mitoksantron; vincristin; vinorelbin (NAVELBINE®); novantron; teniposid; edatrexat; daunomycin; aminopterin; capecitabin (XELODA®, Roche); ibandronat; CPT-11; topoisomerase-inhibitor RFS 2000; difluormetylnithin (DMFO); retinoider så som retinsyre; og farmasøytisk akseptable salter, syrer og derivater av hvilke som helst av de ovenfor nevnte.

20 **[0043]** Også omfattet i definisjonen av "kjemoterapeutisk middel" er: (i) anti-hormonelle midler som virker ved å regulere eller hemme hormon virkning på tumorer så som anti-østrogener og selektive østrogenreseptor-modulatorer (SERMer), omfattende, f.eks. tamoxifen (omfattende NOLVADEX®; tamoxifencitrat), raloxifen, droloxifen, 4-
 25 hydroksytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston og FARESTON® (toremifin citrat); (ii) aromataseinhibitorer som hemmer enzymet aromatase, som regulerer østrogenproduksjon i binyrekjertlene, så som, f.eks. 4(5)-imidazoler, aminoglutethimid, MEGASE® (megestrolacetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) og ARIMIDEX® (anastrozol;
 30 AstraZeneca); (iii) anti-androgener så som flutamid, nilutamid, bicalutamid, leuprolid og goserelin; så vel som troksacitabin (en 1,3-dioksolannukleosidcytosinanalog); (iv) proteinkinaseinhibitorer så som MEK inhibitorer (WO 2007/044515); (v) lipid kinaseinhibitorer; (vi) antisensoligonukleotider, spesielt de som hemmer ekspresjon av gener i signaliseringsmekanismer implisert i avvikende celleproliferasjon, f.eks. PKC-alfa,
 35 Raf og H-Ras, så som oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozymmer så som VEGF ekspresjonsinhibitorer (f.eks. ANGIOZYME®) og HER2 ekspresjonsinhibitorer; (viii) vaksiner så som genterapivaksiner, f.eks. ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® og VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; topoisomerase 1 inhibitorer så som LURTOTECAN®; ABARELIX®

rmRH; (ix) anti-angiogene midler så som bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); og farmasøytisk akseptable salter, syrer og derivater av hvilke som helst av de ovenfor nevnte.

5 **[0044]** Også omfattet i definisjonen av "kjemoterapeutisk middel" er terapeutiske antistoffer så som alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclon); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech),
10 trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) og antistoff medikamen konjugat, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

[0045] Humaniserte monoklonale antistoffer med terapeutisk potensiale som kjemoterapeutiske midler i kombinasjon med PI3K inhibitorene ifølge oppfinnelsen omfatter: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab,
15 bevacizumab, bivatuzumab mertansin, cantuzumab mertansin, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab,
20 numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucosituzumab, umavizumab,
25 urtoksazumab og visilizumab.

[0046] En "metabolitt" er et produkt produsert gjennom metabolisme i kroppen til en spesifisert forbindelse eller salt derav. Metabolitter av en forbindelse kan identifiseres ved
30 anvendelse av rutinemessige teknikker kjent på området og deres aktiviteter bestemmes ved anvendelse av tester så som de beskrevet her. Slike produkter kan skyldes f.eks. oksidasjonen, reduksjon, hydrolyse, amidering, deamidering, forestring, deesterifisering, enzymatisk spaltning og lignende, av den administrerte forbindelsen. Følgelig omfatter oppfinnelsen metabolitter av forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfattende forbindelser produsert gjennom en fremgangsmåte omfattende å kontakte en forbindelse ifølge
35 foreliggende oppfinnelse med et pattedyr i et tilstrekkelig tidsrom, hvilket gir et metabolsk produkt derav.

[0047] Betegnelsen "pakkningsvedlegg" anvendes for å referere til instruksjoner

normalt omfattet i kommersielle pakninger av terapeutiske produkter, som inneholder informasjon om indikasjoner, anvendelse, dose, administrering, kontraindikasjoner og/eller advarsler angående anvendelse av slike terapeutiske produkter.

- 5 **[0048]** Betegnelsen "chiral" angir molekyler som har egenskapen å være ikke-superponerbare på sin speilbildepartner, mens betegnelsen "achiral" angir molekyler som er superponerbare på sin speilbildepartner.

- 10 **[0049]** Betegnelsen "stereoisomerer" angir forbindelser som har identisk kjemisk sammensetning, men avviker med hensyn til arrangementet av atomene eller grupper i rommet.

- 15 **[0050]** "Diastereomer" angir en stereoisomer med to eller flere chirale sentere og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerene har forskjellige fysiske egenskaper, f.eks. smeltepunkt, kokepunkt, spektralegenskaper og reaktivitet. Blandinger av diastereomerer kan separeres under høy oppløsnings analytiske prosedyrer så som elektroforese og kromatografi.

- 20 **[0051]** "Enantiomerer" refererer til to stereoisomerer av en forbindelse som er ikke-superponerbare speilbilder av hverandre.

- [0052]** Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner anvendt her følger generelt S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; og Eliel, E. og Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", 25 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan inneholde asymmetriske eller chirale sentere og eksisterer derfor i ulike stereoisomere former. Det er ment at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfattende men ikke begrenset til, diastereomerene, enantiomerer og atropisomerer, så vel som blandinger derav så som racemiske blandinger, utgjør en del av foreliggende 30 oppfinnelse. Mange organiske forbindelser eksisterer i optisk aktive former, dvs. de har evnen til å rotere planet til plan-polarisert lys. Ved beskrivelse av en optisk aktiv forbindelse anvendes forstavelene D og L eller R og S og betyr den absolutte konfigurasjon til molekylet rundt dens chirale senter(e). Forstavelene d og l eller (+) og (-) anvendes for å designere tegnet for rotasjonen av plan-polarisert lys av forbindelsen, 35 hvor (-) eller l betyr at forbindelsen er venstredreie. En forbindelse med forstavelsen (+) eller d er høyredreie. For en gitt kjemisk struktur er disse stereoisomerer identiske bortsett fra at de er speilbilder av hverandre. En spesifikk stereoisomer kan også refereres til som en enantiomer og en blanding av slike isomerer betegnes ofte en

enantiomer blanding. En 50:50 blanding av enantiomerer refereres til som en racemisk blanding eller en racemat, som kan forekomme hvor det ikke er noen stereoseleksjon eller stereospesifisitet under en kjemisk reaksjon eller prosess. Betegnelsene "racemisk blanding" og "racemat" refererer til en ekvimolar blanding av to enantiomere specier uten optisk aktivitet.

[0053] Betegnelsen "tautomer" eller "tautomer form" angir strukturelle isomerer med ulike energier som er konverterbare seg imellom via en lav energibarriere. For eksempel omfatter proton tautomerer (også kjent som prototropiske tautomerer) interomdannelse via migrering av et proton, så som keto-enol og imin-enamin isomeriseringer. Valenstautomerer omfatter interomdannelses gjennom forflytning av noen av bindingselektronene.

[0054] Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" som anvendt her, angir farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske salter av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Eksempler på salter omfatter, men er ikke begrenset, til sulfat, citrat, acetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, syre fosfat, isonikotinat, laktat, salicylat, syre citrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, askorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glucuronat, saccharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat "mesylat", etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat og pamoat (dvs. 1,1' -metylen-bis(2-hydroksy-3-naftoat)) salter. Et farmasøytisk akseptabelt salt kan involvere inklusjonen av et annet molekyl så som et acetation, et succination eller andre motioner. Motionet kan være hvilken som helst organisk eller uorganisk gruppe som stabiliserer ladningen på stamforbindelsen. Videre kan et farmasøytisk akseptabelt salt ha mer enn ett ladet atom i sin struktur. Tilfeller hvor multiple ladede atomer er en del av det farmasøytisk akseptable saltet kan ha multiple motioner. Således kan et farmasøytisk akseptabelt salt ha én eller flere ladede atomer og/eller én eller flere motioner.

[0055] Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en base kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hvilken som helst egnet metode tilgjengelig på området, f.eks. behandling av den frie basen med en uorganisk syre, så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, metansulfonsyre, fosforsyre og lignende eller med en organisk syre, så som eddiksyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre, ravsyre, mandelsyre, fumarsyre, malonsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, glykolsyre, salicylsyre, en pyranosidylsyre, så som glucuronsyre eller galakturonsyre, en alfahydroksysyre, så som sitronsyre eller vinsyre, en aminosyre, så som asparaginsyre eller glutaminsyre, en aromatisk syre, så som benzosyre eller kanelsyre, en sulfonsyre, så som p-toluensulfonsyre eller etansulfonsyre eller lignende.

[0056] Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en syre kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hvilken som helst egnet metode, f.eks. behandling av den frie syren med en uorganisk eller organisk base, så som et amin (primær, sekundær eller tertiær), et alkalimetallhydroksid eller jordalkalimetallhydroksid eller lignende. Illustrative eksempler på egnede salter omfatter, men er ikke begrenset til, organiske salter avledet fra aminosyrer, så som glycin og arginin, ammoniakk, primære, sekundære og tertiære aminer og cykliske aminer, så som piperidin, morfolin og piperazin og uorganiske salter avledet fra natrium, kalsium, kalium, magnesium, mangan, jern, kobber, sink, aluminium og litium.

[0057] Uttrykket "farmasøytisk akseptable" indikerer at substansen eller preparat må være kompatibelt kjemisk og/eller toksikologisk, med de andre bestanddeler i en formulering og/eller med pattedyret som behandles med denne.

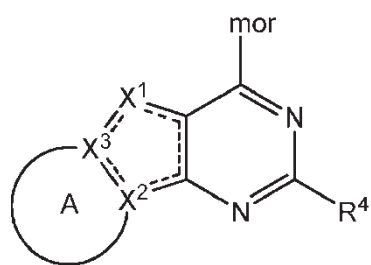
[0058] Et "solvat" angir en assosiasjon eller kompleks med én eller flere løsningsmiddel-molekyler og en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Eksempler på løsningsmidler som danner solvater omfatter, men er ikke begrenset til, vann, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etylacetat, eddiksyre og etanolamin.

[0059] Betegnelsene "forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse," og "forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse" og "forbindelser med formel I" omfatter forbindelser med formel I og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer, solvater, metabolitter og farmasøytisk akseptable salter og prodrug deriv.

[0060] Hvilken som helst formel eller struktur gitt her, omfattende Forbindelser med formel I, er også ment å representere hydrater, solvater og polymorfer av slike forbindelser og blandinger derav.

FORMEL I TRICYKLISKE PI3K INHIBITORFORBINDELSER

[0061] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer tricykliske PI3K inhibitorforbindelser med formel I og farmasøytiske formuleringer derav, som er potensielt anvendelige ved behandling av sykdommer, tilstander og/eller lidelser modulert av PI3 kinaser. Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I:



I

og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

de stiplede linjene indikerer en eventuell dobbeltbinding og minst én stiplet linje er en dobbeltbinding;

X^1 er S, O, N, NR^a , CR^1 , $C(R^1)_2$ eller $-C(R^1)_2O-$;

X^2 er C, CR^2 eller N;

X^3 er C, CR^3 eller N;

A er en 5, 6 eller 7-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring kondensert med X^2 og X^3 , eventuelt substituert med én eller flere R^5 grupper;

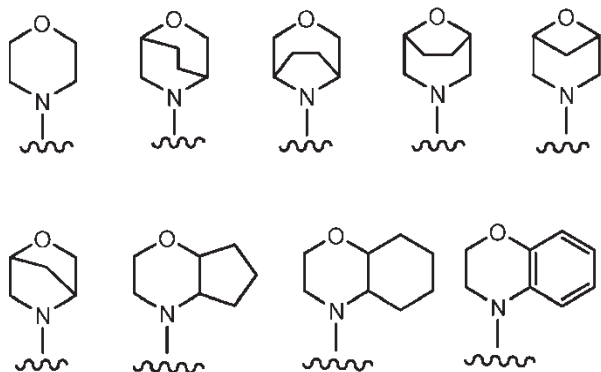
R^a er H, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, $-(C_1$ - C_{12} alkyl)-(C_3 - C_{12} karbocyklyl), $-(C_1$ - C_{12} alkyl)-(C_3 - C_{12} heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), $-(C_1$ - C_{12} alkyl)- $C(=O)$ -(C_3 - C_{12} heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), $-(C_1$ - C_{12} alkyl)-(C_6 - C_{20} aryl) og $-(C_1$ - C_{12} alkyl)-(C_6 - C_{20} heteroaryl som har 5-20 ringatomer), hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

R^1 , R^2 og R^3 er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

R^4 er valgt fra C_6 - C_{20} aryl, heterocyklyl som har 3-20 ringatomer og heteroaryl som har 5-20 ringatomer som hver eventuelt er substitueret med én eller flere grupper R^6 grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $NHCOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-SH$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$, $-S(O)_2CH_3$, benzyl, benzyloxy, morfolinyl, morfolinometyl og 4-metylpiperazin-1-yl; og

R^5 er uafhængig valgt fra C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, $-(C_1-C_{12}$ alkyl)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), $-(C_1-C_{12}$ alkyl)-(heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), $-(C_1-C_{12}$ alkyl)-C(=O)-(heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), $-(C_1-C_{12}$ alkyl)-(C₆-C₂₀ aryl) og $-(C_1-C_{12}$ alkyl)-(heteroaryl som har 5-20 ringatomer); eller to geminale R^5 grupper danner en 3, 4, 5 eller 6-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COC(CH_3)_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

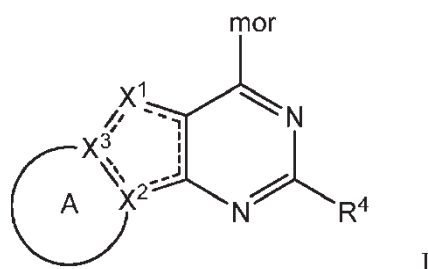
mor er valgt fra:



eventuelt substitueret med én eller flere R^7 grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_2CH_3)F$, $-C(CH_2CH_3)_2F$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CON(CH_2CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, $-NHCOCH_2OH$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$,

-SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -CH₂S(O)₂CH₃.

[0062] Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I:



- 5 og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

de stiplede linjene indikerer en eventuell dobbeltbinding og minst én stiplet linje er en dobbeltbinding;

X¹ er S, O, N, NR^a, CR¹, C(R¹)₂ eller -C(R¹)₂O- ;

- 10 X² er C, CR² eller N;

X³ er C, CR³ eller N;

A er en 5, 6 eller 7-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring kondensert med X² og X³, eventuelt substituert med én eller flere R⁵ grupper; R^a er H, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), - (C₁-C₁₂ alkyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₆-C₂₀ aryl) og -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₁-C₂₀ heteroaryl), hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

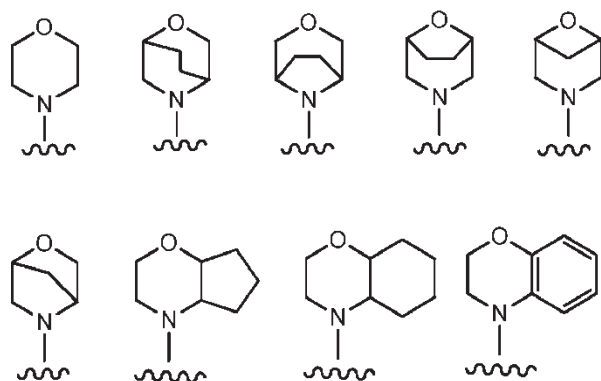
- 25 R¹, R² og R³ er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -

OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

R⁴ er valgt fra C₆-C₂₀ aryl, C₂-C₂₀ heterocyklyl og C₁-C₂₀ heteroaryl som hver eventuelt er substitueret med én eller flere grupper R⁶ grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₃, -CH₂CN, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -NHC(=O)NHCH(CH₃)₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂CH₃, benzyl, benzyloksy, morfolinyl, morfolinometyl og 4-metylpiperazin-1-yl; og

R⁵ er uafhængig valgt fra C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₆-C₂₀ aryl) og -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₁-C₂₀ heteroaryl); eller to geminale R⁵ grupper danner en 3, 4, 5 eller 6-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

mor er valgt fra:



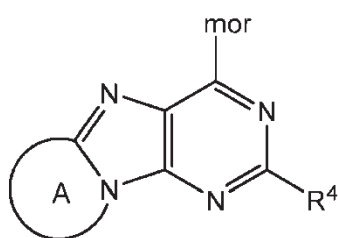
eventuelt substitueret med én eller flere R⁷ grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -

NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -CH₂S(O)₂CH₃.

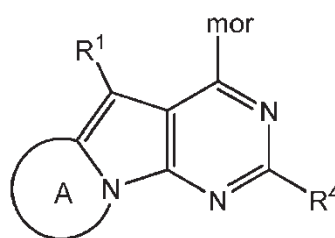
[0063] Videre skal det forstås at hver utførelsesform er relatert til en spesifikk rest X¹, X², X³, A, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og mor som beskrevet her kan kombineres med hvilken som helst andre utførelsesformer relatert til en annen rest X¹, X², X³, A, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og mor som beskrevet her.

[0064] Eksempler på utførelsesformer av forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter

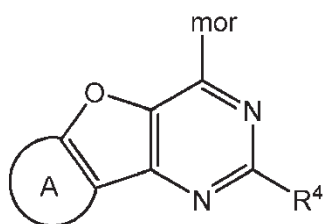
10 Formlene Ia-n:



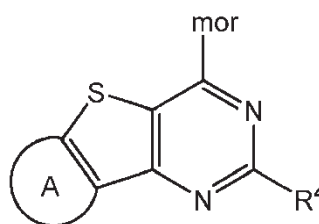
Ia



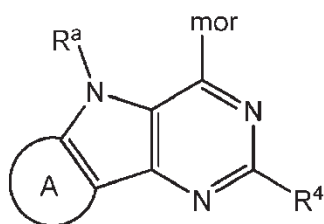
Ib



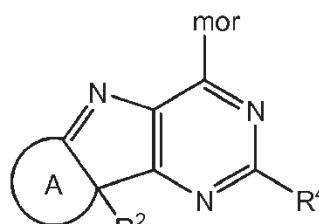
Ic



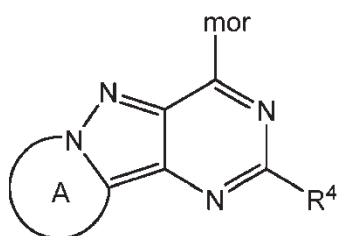
Id



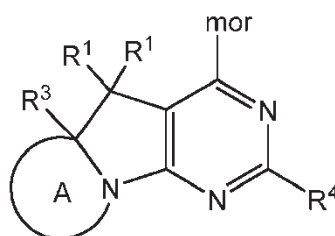
Ie



If

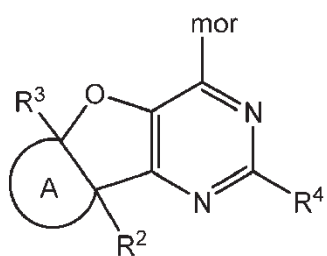


Ig

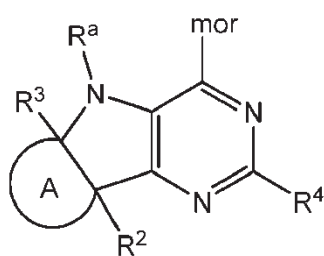


Ih

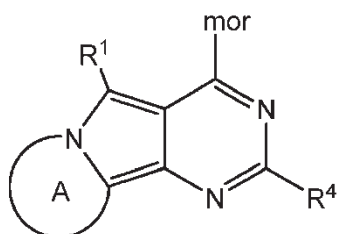
15



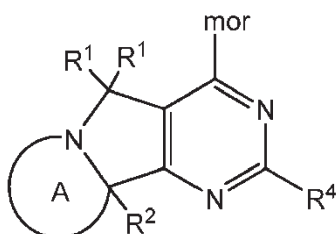
Ii



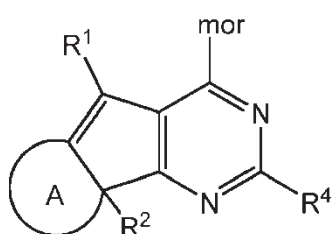
Ij



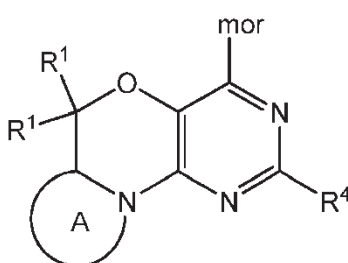
Ik



Il



Im

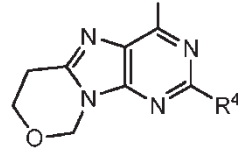
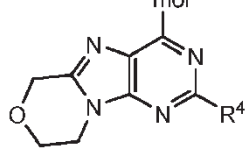
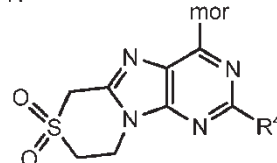
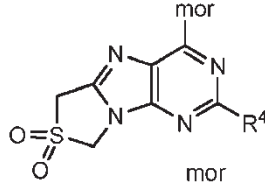
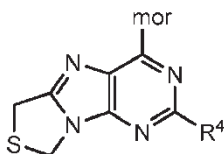
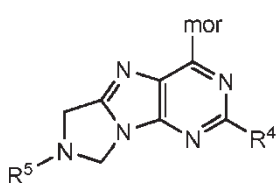
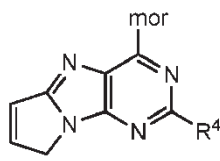
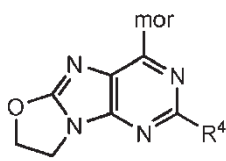
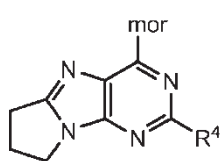


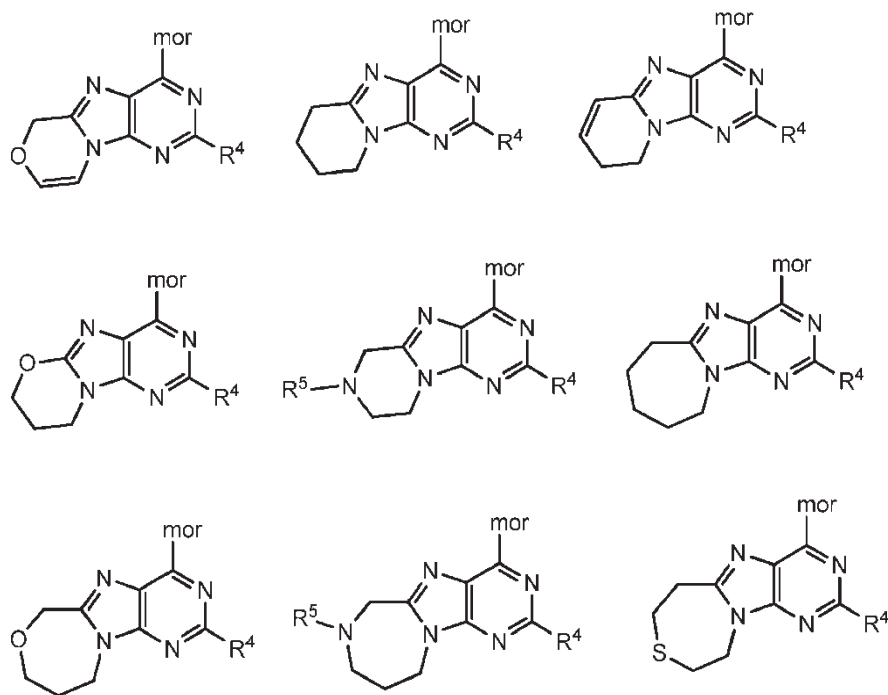
In

5

[0065] Eksempler på utførelsesformer av forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter Formlene Ia, Ib, Id, Ij og I.

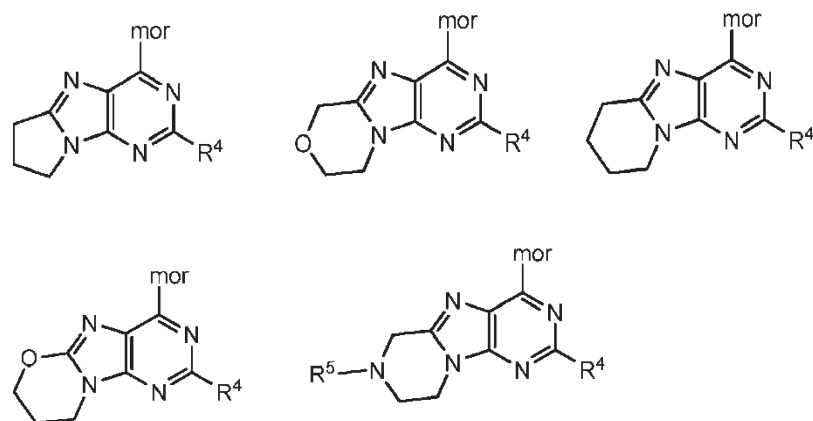
10 **[0066]** Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter:





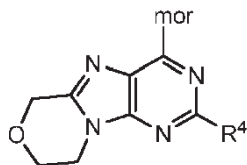
10 hvor heterocyklylringen A eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

[0067] Eksempler på utførelsesformer med formel Ia forbindelser omfatter:



hvor heterocyklylringen A eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

[0068] En eksemplforbindelse med formel Ia omfatter:



hvor heterocyklylringen A eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

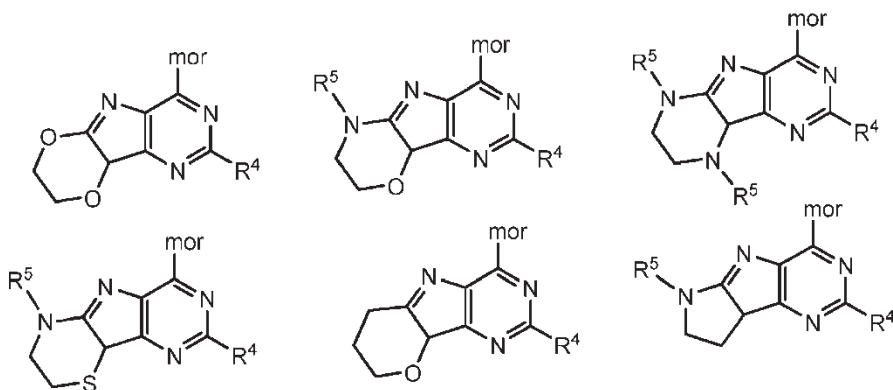
5

[0069] I eksemplforbindelser med formel I er heterocyklylringen A eventuelt substituert med én, to eller tre R^5 grupper.

[0070] I eksemplforbindelser med formel I er heterocyklylringen A eventuelt substituert med to R^5 grupper.

10

[0071] Eksempler på Forbindelser med formel I omfatter:



hvor heterocyklylringen A eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

15

[0072] Eksemplforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor R^4 er fenyl substituert med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, NHCOCH_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ og $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

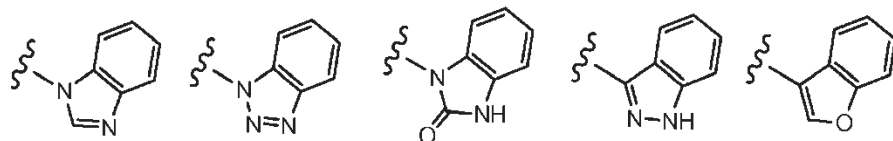
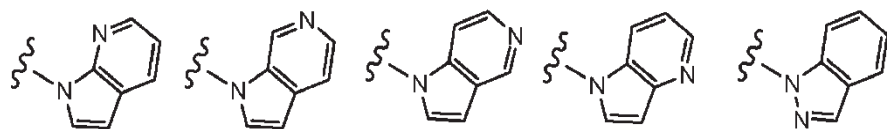
20

[0073] Eksemplforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor R^4 er en eventuelt substituert bicyklisk heteroarylgruppe valgt fra 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-on, 1-(indolin-1-yl)etanon, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on, 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin, 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin, 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 7H-purin, 1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin, 2-amino-1H-purin-6(9H)-on, kinolin, kinazolin, kinoksalin, isokinolin,

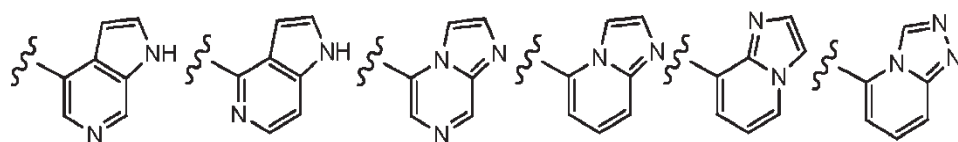
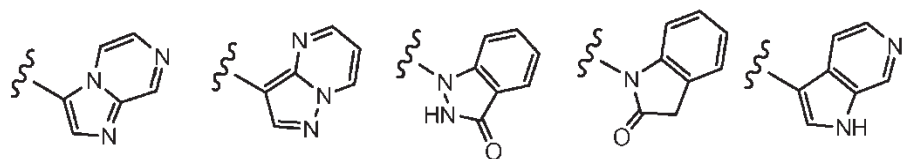
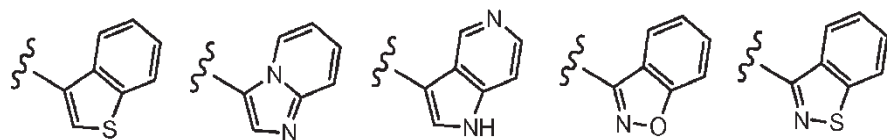
25

isokinolin-1(2H)-on, 3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on, 3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on, kinazolin-2(1H)-on, kinoksalin-2(1H)-on, 1,8-naftyridin, pyrido[3,4-d]pyrimidin og pyrido[3,2-b]pyrazin.

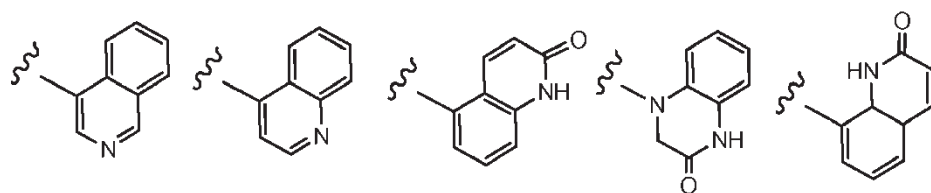
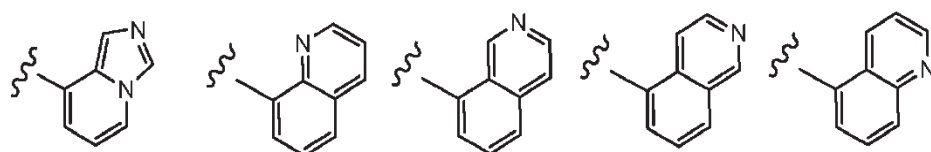
- 5 **[0074]** Eksempelforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor eventuelt substitueret R^4 er valgt fra:



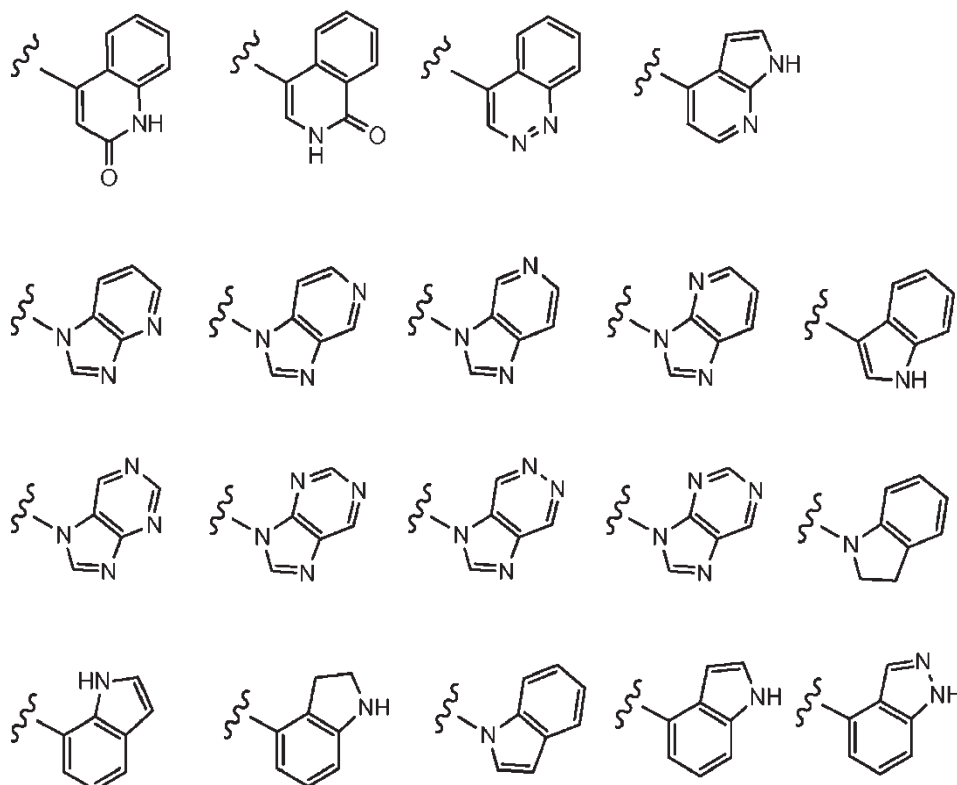
10



15

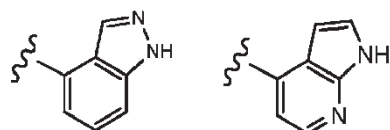


20



hvor den bølgede linjen indikerer forbindingspunktet.

- 10 **[0075]** Eksempelforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor eventuelt substituert R^4 er valgt fra:



hvor den bølgede linjen indikerer forbindingspunktet.

- 15 **[0076]** I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er R^4 1H-indazol-4-yl.

[0077] Eksempelforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor R^4 er en eventuelt substituert monocyklisk heteroarylgruppe valgt fra pyridyl, pyrimidinyl eller pyrazolyl.

20

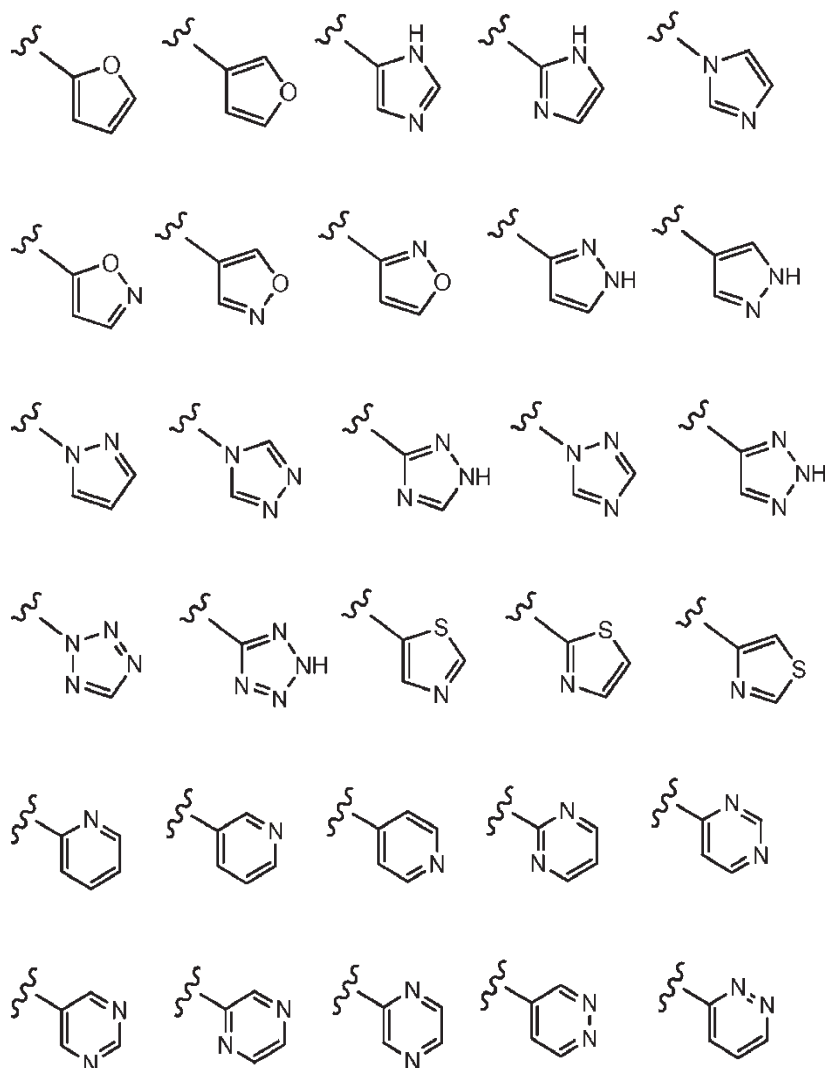
[0078] Eksempelforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor R^4 er en eventuelt substituert pyrimidinyl.

- 25 **[0079]** Eksempelforbindelser med formel I omfatter forbindelser hvor R^4 er en eventuelt substituert monocyklisk heteroarylgruppe valgt fra 2-furanyl, 3-furanyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 3-isoksazolyl, 4-isoksazolyl, 5-isoksazolyl, 2-oksazolyl, 4-oksazolyl, 5-oksazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl,

5-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 5-tetrazolyl, 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl, 5-tiazolyl, 3-triazolyl og 1-triazolyl.

5 **[0080]** I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er R^4 2-aminopyrimidin-5-yl.

[0081] Eksempelforbindelser med formel I omfatter eventuelt substituerte forbindelser hvor R^4 er valgt fra:

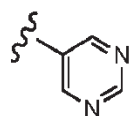


10

15

20 hvor den bølgede linjen indikerer forbindingspunktet.

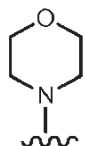
[0082] Eksempler på Forbindelser med formel I omfatter eventuelt substituert R^4 :



hvor den bølgede linjen indikerer forbindingspunktet.

[0083] Eksempler på Forbindelser med formel I omfatter to geminal R⁵ grupper som danner cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidyl, piperaziny, cykloheksyl, morfolino eller 1,1-diokso-tiopyran-4-yl.

[0084] Eksempler på Forbindelser med formel I omfatter mor:



hvor den bølgede linjen indikerer bindingspunktet, eventuelt substituert med én eller

10 flere R⁷ grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -CH₂S(O)₂CH₃.

20 **[0085]** I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er én eller flere R⁵ grupper C₁-C₁₂ alkyl eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl.

30 **[0086]** I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er R⁵ metyl eventuelt substituert med én eller flere grupper som definert her. I én utførelsesform er slike substituenten F, OH og =O.

[0087] I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er én eller flere R⁵ grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -

$S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, syklopropyl, syklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-dioenso-tiopyran-4-yl.

[0088] Forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen kan inneholde asymmetriske eller chirale sentere og eksisterer derfor i forskjellig stereoisomere former. Det er ment at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfattende men ikke begrenset til, diastereomerene, enantiomerer og atropisomerer, så vel som blandinger derav så som racemiske blandinger, utgjør en del av foreliggende oppfinnelse.

[0089] I tillegg omfatter foreliggende oppfinnelse alle geometriske og posisjonelle isomerer. For eksempel, hvis en forbindelse med formel I omfatter en dobbeltbinding eller en kondensert ring, er cis- og transformene, så vel som blandinger derav, omfattet av omfanget ifølge oppfinnelsen. Både de enkle posisjonelle isomerer og blandinger av posisjonelle isomerer er også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

[0090] I strukturene vist her, hvor stereokjemien til hvilket som helst spesielle chirale atom ikke er spesifisert er alle tenkelige stereoisomerer også omfattet som forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Der stereokjemien er definert gjennom en binding eller en stiplet linje som representerer en spesiell konfigurasjon er stereoisomene på denne måten spesifisert og definert.

[0091] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere i usolvatiserte så vel som solvatiserte former med farmasøytisk akseptable løsningsmidler så som vann, etanol og lignende og det er ment at oppfinnelsen omfatter både solvatiserte og usolvatiserte former.

[0092] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også eksistere i forskjellig tautomere former og alle slike former er omfattet innenfor omfanget ifølge oppfinnelsen. Betegnelsen "tautomer" eller "tautomere form" angir strukturelle isomerer med ulike energitilstander som er omdannbare seg imellom via en lav energibarriere. For eksempel omfatter protontautomerer (også kjent som prototropiske tautomerer) forbindelser som er omdannbare seg imellom via migrering av et proton, så som keto-enol og imin-enamin isomerisering. Valenstautomerer omfatter interomdannelser gjennom reorganisering av noen av bindingselektronene.

[0093] Foreliggende oppfinnelse omfatter også isotopisk-merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som er identisk med de her angitt, men der én eller flere atomer erstattes med et atom som har en atommasse eller massetall forskjellig fra de naturlige

atommasser eller massetall. Alle isotoper av hvilket som helst spesielt atom eller element som spesifisert her er omfattet innenfor omfanget av forbindelsene ifølge oppfinnelsen så vel som anvendelsen av dem. Eksempler på isotoper som kan innføres i forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, 5 svovel, fluor, klor og jod, så som ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I og ^{125}I . Visse isotop-merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (f.eks. de merket med ^3H og ^{14}C) er anvendelige i forbindelse med og/eller substrat-vev distribusjonsforsøk. Tritierte (^3H) og karbon-14 (^{14}C) isotoper er 10 anvendelige for deres letthet ved fremstilling og deres detekterbarhet. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper så som deuterium (dvs. ^2H) gi visse terapeutiske fordeler som er et resultat av større metabolsk stabilitet (f.eks. øket *in vivo* halveringstid eller reduserte dosekrav) og kan således være foretrukket i noen tilfeller. Positronemitterende isotoper så som ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C og ^{18}F er anvendelige for 15 positronemisjonstomografi (PET) undersøkelser for å undersøke substrat-reseptor binding. Isotopisk merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan generelt fremstilles ved følgende prosedyrer analog med de beskrevet i skjemaene og/eller i eksemplene under, ved substitusjon med en isotopisk merket reagens av en ikke-isotopisk merket reagens.

BIOLOGISK EVALUERING

20 **[0094]** Bestemmelse av PI3 kinaseaktiviteten til en forbindelse med formel I er mulig gjennom flere direkte og indirekte deteksjonsmetoder. Visse eksempler på forbindelser beskrevet her ble undersøkt for deres p110 α (alfa) og andre isoformer, PI3K bindingsaktivitet (Eksempel 901) og *in vitro* aktivitet mot tumorceller (Eksempel 902). Visse eksempler på forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde PI3K bindingsaktivitet IC₅₀ 25 verdier mindre enn 10 nM. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde tumorcelle-basert aktivitet EC₅₀ verdier mindre enn 100 nM.

[0095] Den cytotoksiske eller cytostatiske aktivitet med formel I eksemplforbindelser ble målt ved: etablering av en prolifererende pattedyr-tumorcellelinje i et 30 celledyrkningsmedium, tilsetning av en forbindelse med formel I, dyrkning av cellene over et tidsrom på fra ca. 6 timer til ca. 5 dager; og måling av cellelevedyktighet (Eksempel 902). Celle-baserte *in vitro* forsøk ble anvendt for å måle levedyktighet, dvs. proliferasjon (IC₅₀), cytotoksisitet (EC₅₀) og induksjon av apoptose (kaspaseaktivering).

35 **[0096]** *In vitro* potensen av formel I eksemplforbindelser ble målt ved celleproliferasjonsforsøk, CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay, kommersielt tilgjengelig fra Promega Corp., Madison, WI (Eksempel 902). Denne homogenitets

forsøksmetode er basert på rekombinant ekspresjon av *Coleoptera* luciferase (US 5583024; US 5674713; US 5700670) og bestemmer antallet levedyktige celler i kultur basert på kvantifisering av tilstedeværende ATP, en indikator for metabolsk aktive celler (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). CellTiter-Glo® Forsøk
 5 ble utført i 96 eller 384 brønners format, som gjør den anvendelig for automatisert «high-throughput screening» (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). Homogenitets forsøksprosedyren involverer tilsetning av enkeltreagenset (CellTiter-Glo® Reagens) direkte til celler dyrket i serum-supplert medium. Cellevasking, fjerning av medium og multiple pipetteringstrinn er ikke nødvendig. Systemet detekterer så få som
 10 15 celler/brønn i et 384-brønners format over 10 minutter etter tilsetning av reagens og blanding.

[0097] Homogenitets "add-mix-measure" formatet resulterer i celle lyse og dannelse av et luminiserende signal proporsjonalt med mengden av tilstedeværende ATP . Mengden
 15 av ATP er direkte proporsjonalt med antallet celler til stede i kulturen. CellTiter-Glo® Forsøket genererer et "glow-type" luminiserende signal, produsert av luciferasereaksjonen, som har en halveringstid som normalt er lengre enn fem timer, avhengig av celletype og det anvendte mediet. Levedyktige celler reflekteres i relative luminescensenheter (RLU). Substratet, Beetle Luciferin, dekarboksyleres oksidativt ved
 20 rekombinant ildflue luciferase med ledsagende omdannelse av ATP til AMP og dannelse av fotoner. Den forlengede halveringstiden eliminerer behovet å anvende reagensinjektorer og tilveiebringer fleksibilitet for kontinuerlig eller batch modus prosessering av multiple plater. Dette cellenproliferasjonsforsøket kan anvendes med forskjellige multibrønnformater, f.eks. 96 eller 384 brønners format. Data kan registreres
 25 ved luminometer eller CCD kamera-avbildningsanordninger. Luminescens output presenteres som relative lysenheter (RLU), målt over tid.

[0098] Anti-proliferative effekter med formel I eksempleforbindelser ble målt gjennom CellTiter-Glo® Forsøk (Eksempel 902) mot mange tumorcellelinjer. Potens EC_{50} verdier
 30 ble etablert for de testede forbindelser. Området med in vitro cellepotensaktivitet var ca. 100 nM til ca. 10 μ M. Visse testede forbindelser hadde EC_{50} verdier på mindre enn 1 mikromolar (1 μ M) for å stoppe proliferasjon av visse tumorcellelinjer.

[0099] Visse ADME egenskaper ble målt for visse eksempleforbindelser gjennom forsøk
 35 omfattende: Caco-2 Permeabilitet (Eksempel 903), Hepatocyt Utskilling (Eksempel 904), Cytochrome P450 Hemning (Eksempel 905), Cytochrome P450 Induksjon (Eksempel 906), Plasma Protein Binding (Eksempel 907) og hERG kanal blokkering (Eksempel 908).

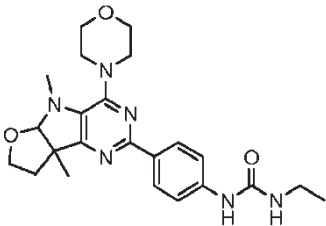
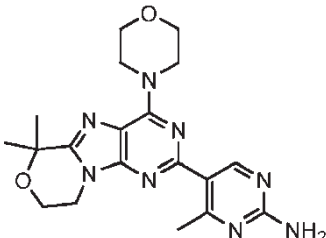
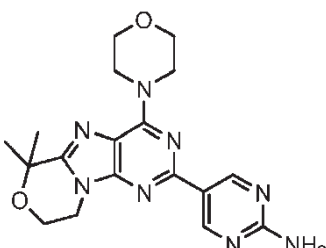
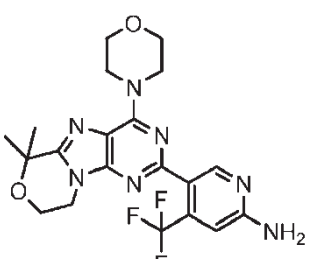
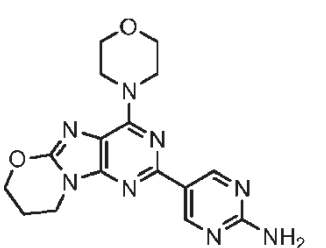
[0100] Visse eksempleforbindelser ble testet for effektivitet i dose
 eskaleringsundersøkelser i tumor-som bærer Taconic NCR nakenmusmodeller (Eksempel
 909). U-87 MG Merchant (en intern variant avledet fra U-87 MG celler fra ATCC,
 5 Manassas, VA) subkutan xenograftmusmodell ble anvendt for å teste Forbindelser med
 formel I i eskalerende doser sammen med konstituent (MCT, negativ kontroll).
 Tumorvekstforsinkelse ble målt etter én gangs daglig oral dosering over <28 dager.
 Kroppsvektsforandring over behandlingsforløpet ble målt som en sikkerhetsindikator.
 Dose- og tidsavhengig farmakokinetikk og farmakodynamisk respons av medikament
 10 administrering i den samme subkutane tumor xenograftmodellen ble også undersøkt
 (Eksempel 913).

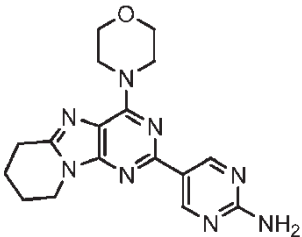
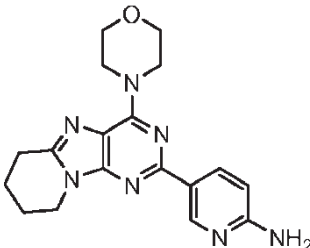
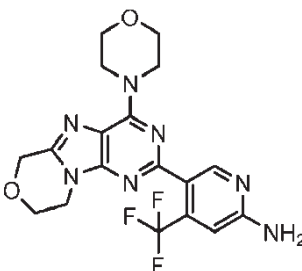
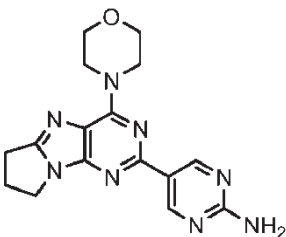
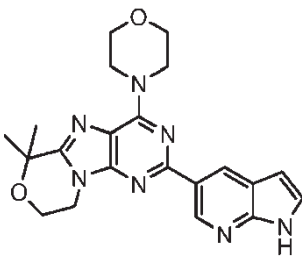
[0101] Blod-hjerne barrierepenetrerende [egenskaper] potensialet ble *bedømt in vitro*
 ved anvendelse av MDCK celler stabilt transfektert med P-glykoprotein (MDR1) eller
 15 bcrp1 (Eksempel 911). Hjernepenetrasjon ble bestemt *in vivo* ved å måle
 forbindelseskonsentrasjoner (Eksempel 912) og/eller ved å måle modulering av PI3K
 mekansimen (Eksempel 913) i mushjernen etter en enkel IV eller oral dose. Hjernetumor
 effektivitet ble målt i Eksempel 914 ved GS-2 (human glioblastoma muliforme (GBM)
 konstruert for å uttrykke luciferase). Effekten av én gangs daglig oral dosering på
 20 veksten av GS-2 intrakranielle implantater ble evaluert ved magnetisk resonans
 avbildning (MRI). Mus med tumor xenografts av U-87 MG celler ble dosert med
 medikament eller konstituent og prøver ble analysert for PK, PD og/eller IHC analyse
 (Eksempel 915).

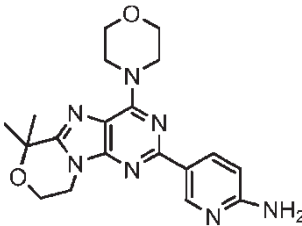
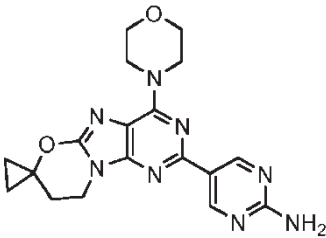
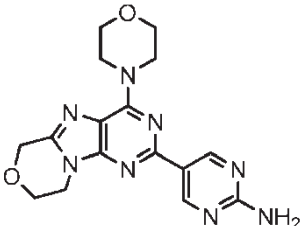
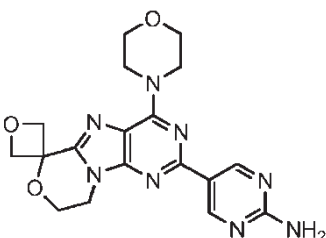
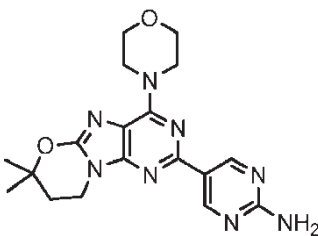
[0102] Eksempler på Forbindelser med formel I nr. 101-177 i Tabell 1 ble fremstil,
 karakterisert og testet for hemning av PI3K alfa (IC_{50} eller K_i binding til p110 alfa mindre
 enn 1 mikromolar, μM) og selektivitet i henhold til metodene ifølge foreliggende
 oppfinnelse og har følgende strukturer og tilsvarende navn (ChemBioDraw Ultra, Versjon
 11,0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

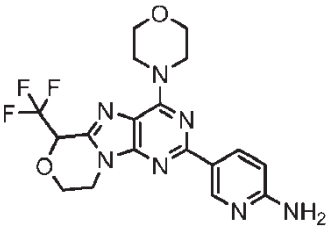
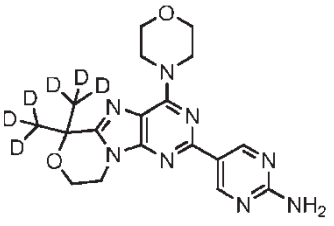
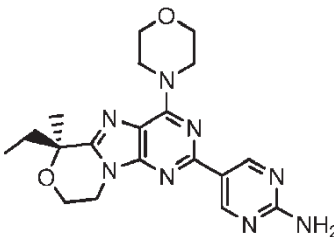
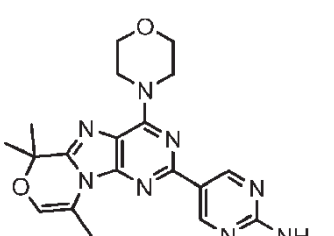
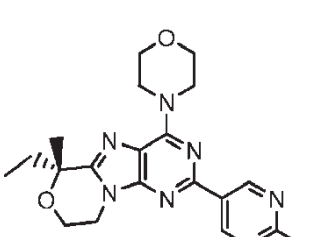
Tabell 1.

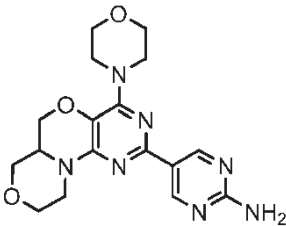
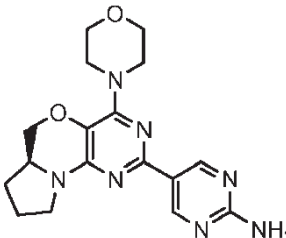
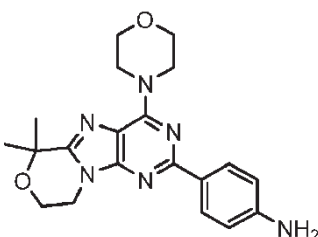
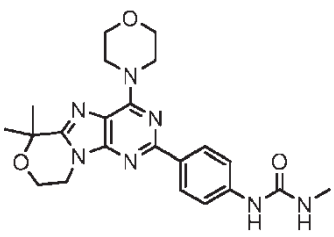
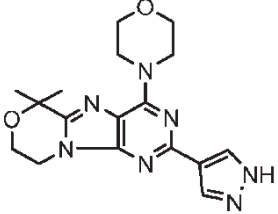
nr.	Struktur	Navn	IC_{50} , K_i (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
101		1-[4-(3a,8-dimetyl-7-morfolin-4-yl- 3,3a,8,8a-tetrahydro-2 timer-1-oksa- 4,6,8-triaza-cyklopenta[a]inden-5- yl)-fenyl]-3-etyl-urinstoff	2,1

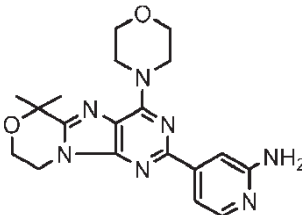
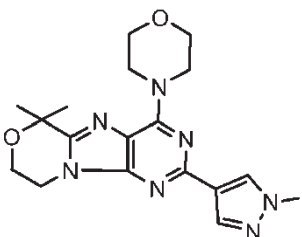
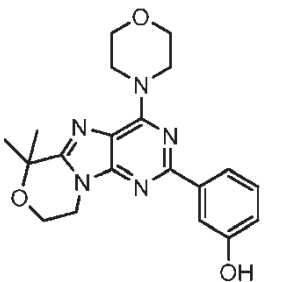
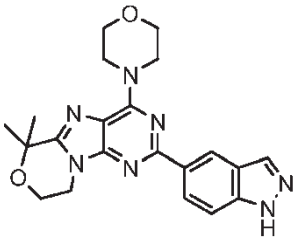
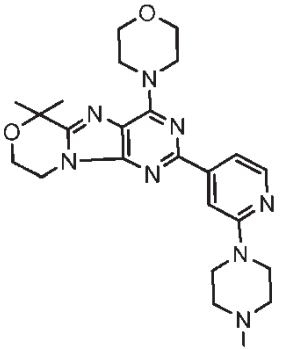
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
102		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-metylpyrimidin-2-amin	0,0018
103		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00209
104		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin	0,00389
105		5-(4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00684
106		5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-	0,00388

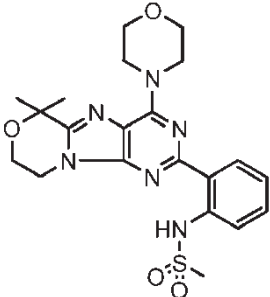
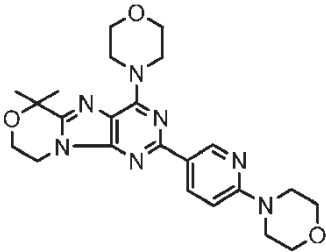
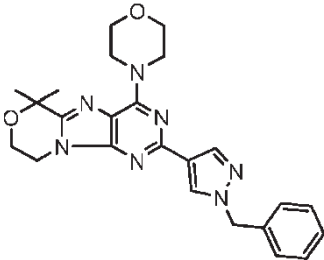
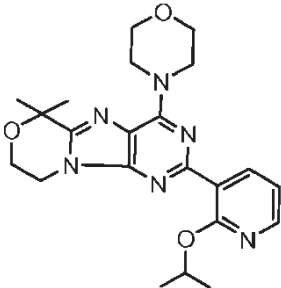
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		yl)pyrimidin-2-amin	
107		5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin	0,0507
108		5-(4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin	0,0112
109		5-(4-morfolino-7,8-dihydro-6 timer-pyrrolo[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00826
110		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	0,0140
111		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-	0,0186

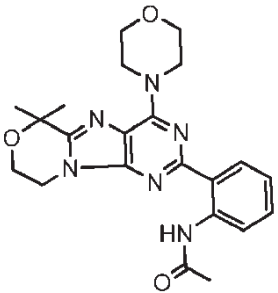
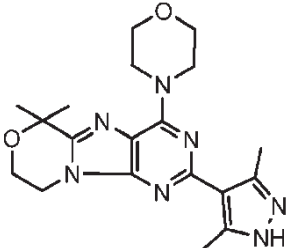
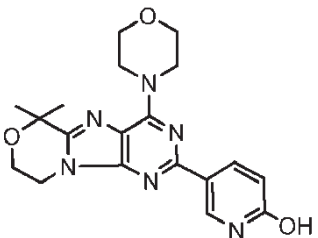
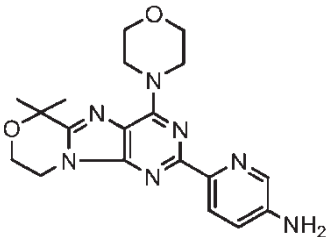
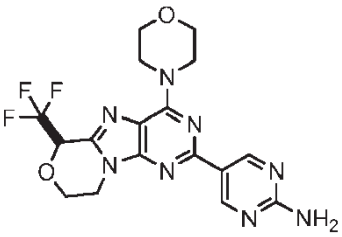
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		e]purin-2-yl)pyridin-2-amin	
112		5-(4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyklopropan]-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00137
113		5-(4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00432
114		5-(4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan]-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00245
115		5-(7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00509
116		5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin	0,0452

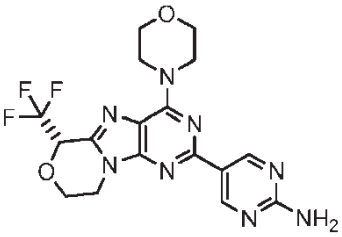
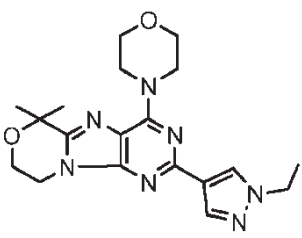
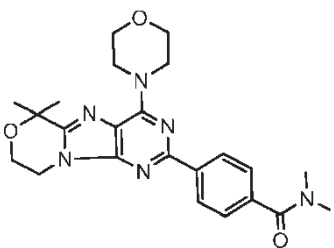
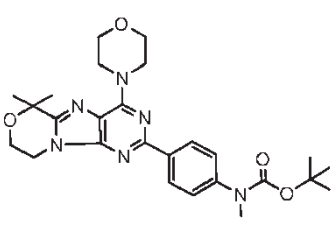
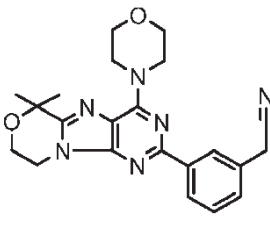
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
117		5-(6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00259
118		(S)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00311
119		5-(6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00473
120		(R)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00596
121		5-(1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8 timer-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl)-	0,00572

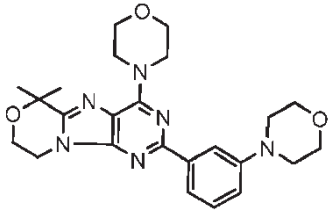
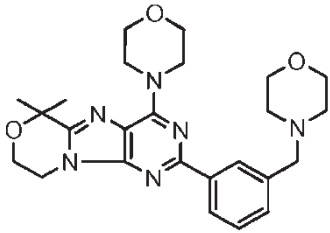
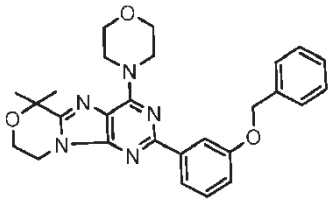
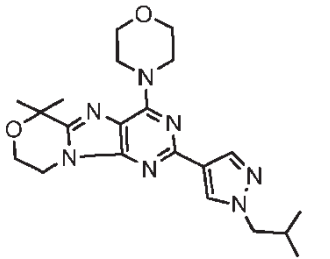
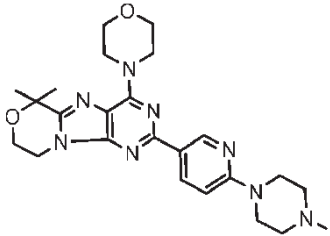
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (µmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		pyrimidin-2-ylamin	
122		5-((S)-6-Morfolin-4-yl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oxa-7,9,9b-triazacyclopenta[a]naftalen-8-yl)-pyrimidin-2-ylamin	0,0779
123		4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)anilin	0,541
124		1-(4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-metylurea	0,00671
125		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrazol-4-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	0,382
126		4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin	0,685

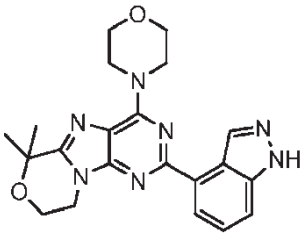
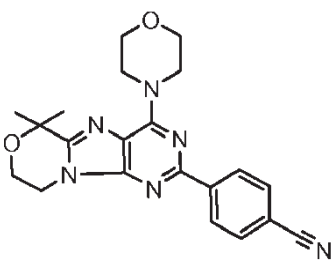
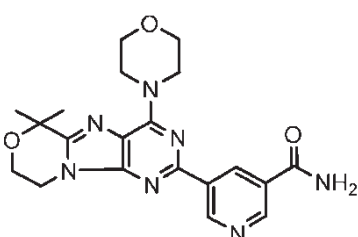
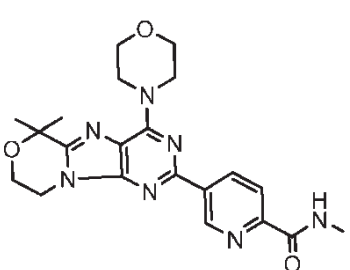
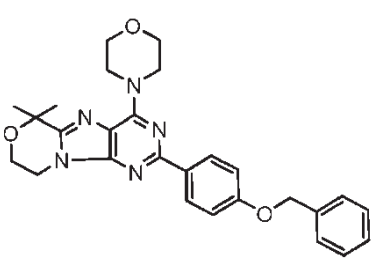
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
127		6,6-dimetyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
128		3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol	0,00458
129		2-(1H-indazol-5-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
130		6,6-dimetyl-2-(2-(4-metyl piperazin-1-yl) yridin-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695

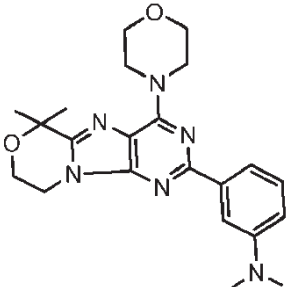
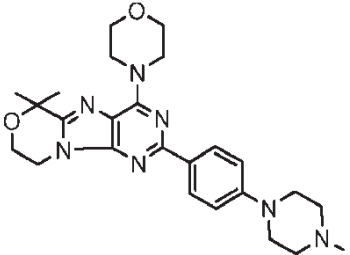
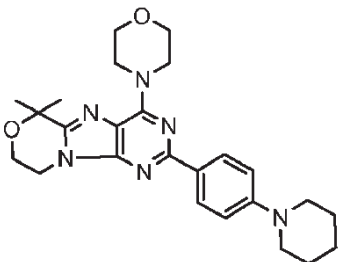
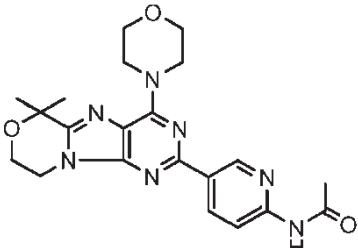
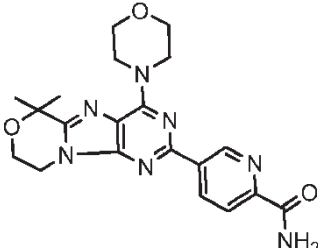
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
131		N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)metansulfonamid	0,638
132		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(6-morfolinopyridin-3-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
133		2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
134		2-(2-isopropoksypyridin-3-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
135		N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetamid	>0,695

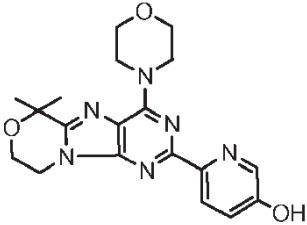
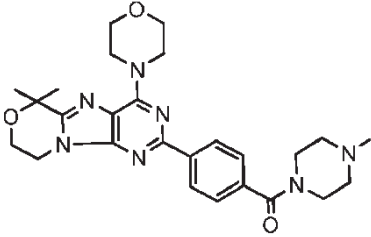
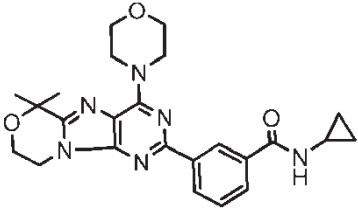
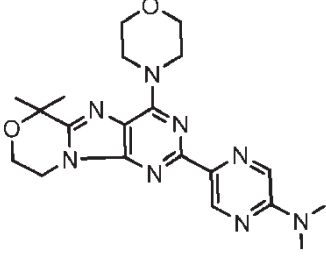
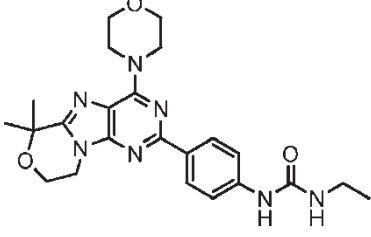
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
136		2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
137		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-ol	>0,695
138		6-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-amin	>0,695
139		(R)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00357
140		(S)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-	0,00345

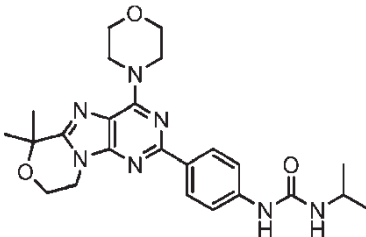
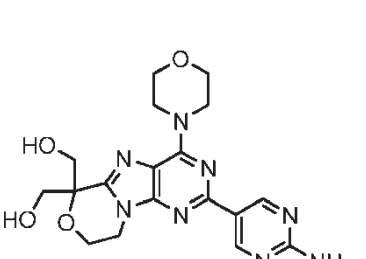
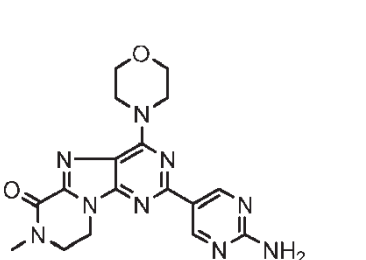
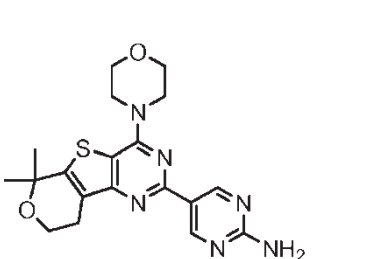
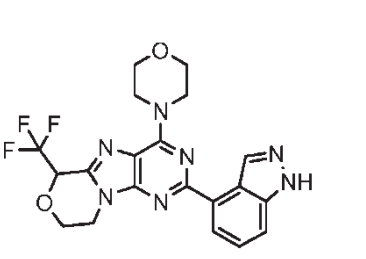
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	
141		2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
142		4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylbenzamid	>0,695
143		tert-butyl 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl(metyl)karbamat	>0,695
144		2-(3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetonitril	>0,695
145		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-morfolinofenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695

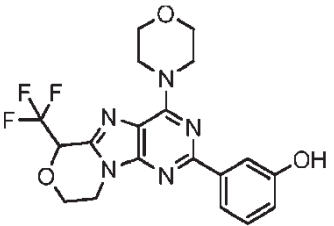
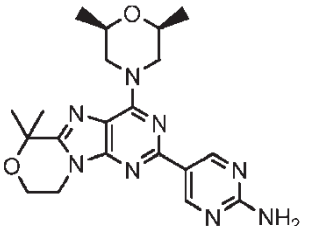
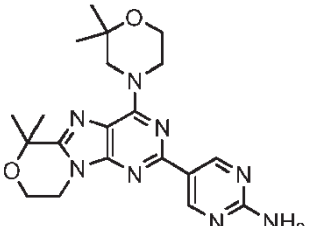
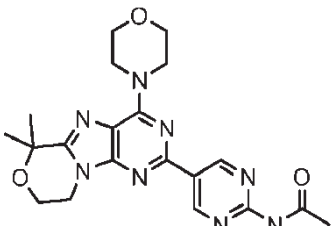
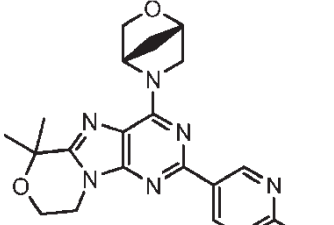
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
146		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-(morpholinometyl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
147		2-(3-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
148		2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
149		6,6-dimetyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl) yridin-3-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
150		2-(1H-indazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	0,0198

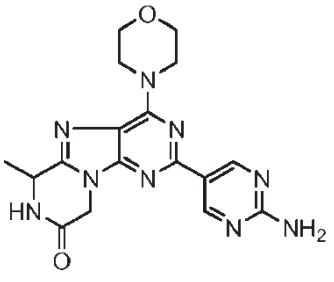
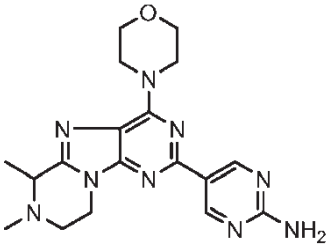
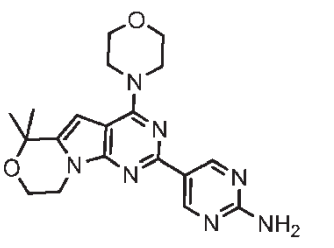
nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
151		4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzonitril	>0,695
152		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)nikotinamid	0,0352
153		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N-metylpikolinamid	>0,695
154		2-(4-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
155		3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-	>0,695

nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (µmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		e]purin-2-yl)-N,N-dimetylanilin	
156		6,6-dimetyl-2-(4-(4-metylperazin-1-yl)fenyl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
157		6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-yl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	>0,695
158		N-(5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid	0,0490
159		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pikolinamid	-

nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (µmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
160		6-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-ol	-
161		(4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon	>0,695
162		N-cyklopropyl-3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzamid	>0,695
163		5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-amin	>0,695
164		1-(4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-etylurea	0,0417
165		1-(4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-	0,337

nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		e]purin-2-yl)fenyl)-3-isopropylurea	
166		(2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,6-diyl)dimetanol	0,0128
167		2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-7-metyl-4-morfolino-8,9-dihidropyrazino[2,1-e]purin-6(7H)-on	0,0215
168		5-(8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,8-dihydro-6H-7-oksa-9-tia-2,4-diaza-fluoren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin	0,00100
169		2-(1H-indazol-4-yl)-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin	0,0452
170		3-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol	0,0797

nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
			
171		5-(4-((2S,6R)-2,6-dimethylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,01398
172		5-(4-(2,2-dimethylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,201
173		N-(5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-yl)acetamid	0,242
174		5-(4-((1S,4S)-2-oksa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,394
175		2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-6-metyl-4-morfolino-6,7-dihydropyrazino[2,1-	0,00428

nr.	Struktur	Navn	IC ₅₀ , Ki (μmol) PI3K, p110 alfa bindingsforsøk
		e]purin-8(9H)-on	
176		5-(6,7-dimetyl-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrazino[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin	0,00689
177		5-(8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triazafluoren-3 -yl)-pyrimidin-2-ylamin	0,000831

ADMINISTRERING av forbindelser med formel I

[0103] Forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen kan administreres ved hvilken som helst veier passende til lidelsen som skal behandles. Egnede måter omfatter oral, parenteral (omfattende subkutan, intramuskulært, intravenøst, intraarterielt, intradermalt, intratekalt og epiduralt), transdermal, rektalt, nasalt, topisk (omfattende bukkalt og sublinguall), vaginalt, intraperitonealt, intrapulmonalt og intranasalt. For lokal immunosuppressiv behandling kan forbindelsene administreres ved intralesional administrering, omfattende perfusering eller på annen måte å kontakte implantatet med inhibatoren før transplantasjon. Det vil forstås at den foretrukne metoden kan variere med f.eks. tilstanden til mottageren. Om forbindelsen administreres oralt kan den formuleres som en pille, kapsel, tablett, etc. med en farmasøytisk akseptabel bærer eller tilsetningsmiddel. Om forbindelsen blir administrert parenteralt kan den formuleres med

en farmasøytisk akseptabel parenteral konstituent og i en enhetsdose injiserbar form, som detaljert nedenfor.

[0104] En dose for å behandle humane pasienter kan være i området fra ca. 10 mg til ca. 1000 mg med formel I forbindelse. En typisk dose kan være ca. 100 mg til ca. 300 mg av forbindelsen. En dose kan administreres én gang pr. dag (QID), to ganger pr. dag (BID) eller oftere, avhengig av de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper, omfattende absorpsjon, fordeling, metabolisme og utskilling av den spesielle forbindelse. I tillegg kan toksisitetsfaktorer innvirke på dosen og administrasjonsregimet. Når administrert oralt kan pillen, kapselen eller tablettene inntas daglig eller sjeldnere over en spesifisert tidsperiode. Regimet kan gjentas med flere terapicykler.

METODER FOR BEHANDLING MED FORBINDELSER MED FORMEL I

[0105] Forbindelser med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige for behandling av hyperproliferative sykdommer, tilstander og/eller lidelser omfattende, men ikke begrenset til, de karakterisert ved overekspresjon av lipidkinaser, f.eks. PI3 kinase. Følgelig omfatter et aspekt av foreliggende oppfinnelse metoder for behandling eller forhindring av sykdommer eller lidelser som kan behandles eller forhindres ved å hemme lipidkinaser, omfattende PI3. I én utførelsesform omfatter metoden administrering til et pattedyr med behov for dette en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller en stereoisomer, geometrisk isomer, tautomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0106] En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter en metode for behandling av kreft hos en pasient omfattet administrering til nevnte pasient en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse hvor kreften er bryst, eggstokk, livmorhals, prostata, testikkel, urogenitalsystemet, spiserør, strupehode, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoacanthom, lunge, epidermoid karsinom, stor celle karsinom, ikke-små celle lungekarsinom (NSCLC), små celle karsinom, lunge adenokarsinom, ben, kolon, adenom, bukspyttkjertel, adenokarsinom, thyroid, follikulær karsinom, udifferensiert karsinom, papillær karsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarsinom, leverkarsinom og galleveier, nyrekarsinom, nyre-, pankreatisk, myeloide lidelser, lymfom, hårceller, munnhule, nese-svelg, svelg, leppe, tunge, munn, tynntarm, kolon-endetarm, tykktarm, endetarm, hjerne og sentralnervesystem, Hodgkins eller leukemi.

[0107] I én utførelsesform er kreften hjernekreft.

[0108] I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter metoden videre administrering til pasienten av et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et kjemoterapeutisk middel, et anti-angiogenese terapeutisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et

5 immunomodulerende middel, en nevrotropisk faktor, et middel for behandling av kardiovaskulær sykdom, et middel for behandling av leversykdom, et anti-viralt middel, et middel for behandling av blodlidelser, et middel for behandling av diabetes og et middel for behandling av immundefektlidelser.

10 **[0109]** I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er det ytterligere terapeutiske middel bevacizumab.

[0110] I én utførelsesform blir en menneskepasient behandlet med en forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller konstituent, hvor nevnte
15 forbindelse med formel I er til stede i en mengde som målbart hemmer PI3 kinaseaktivitet.

[0111] Forbindelser med formel I kan også anvendes for behandling av hyperproliferative sykdommer karakterisert ved overekspresjon av proteinkinaser så som
20 de kodet for av PIM; genene Pim-1, Pim-2 og Pim-3 (Proviral Insersjon, Moloney) som er implisert i lymfom og fast stoff-tumorutvikling (Cuypers et al. (1984) *Celle*, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten et al. (1985) *EMBO J.* vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt et al. (1995) *EMBO J.* vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers et al. (2002) *Nature Genetics*, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen et al. (1991) *Celle*, vol. 65 (5) pp. 737-52.

25 **[0112]** Kreft som kan behandles i henhold til metodene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, bryst, eggstokk, livmorhals, prostata, testikkel, urogenitalsystemet, spiserør, strupehode, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoacanthom, lunge, epidermoid karsinom, stor celle karsinom, ikke-små celle
30 lungekarsinom (NSCLC), små celle karsinom, lunge adenokarsinom, ben, kolon, adenom, bukspyttkjertel, adenokarsinom, thyroid, follikulært karsinom, uddifferensiert karsinom, papillær karsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarisnom, lever karsinom og galleveier, nyrekarsinom, myeloide lidelser, lymfoide lidelser, hår celler, munnhule og svelg (oral), leppe, tunge, munn, svelg, tynntarm, kolon-endetarm, tykktarm, endetarm,
35 hjerne og sentralnervesystem, Hodgkins og leukemi.

[0113] Forbindelser med formel I kan være anvendelige for *in vitro*, *in situ* og *in vivo* diagnose eller behandling av pattedyrceller, organismer eller assosierte patologiske

tilstander, så som systemisk og lokal inflammasjon, immun-inflammatoriske sykdommer så som revmatoid artritt, immunundertrykkelse, organtransplantatavvisning, allergier, ulcerativ kolitt, Crohns sykdom, dermatitt, astma, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens Syndrom, multippel sklerose, sklerodermi/systemisk sklerose, idiopatisk

5 trombocytopen purpura (ITP), anti-nøytrofil cytoplasmatisk antistoffer (ANCA) vaskulitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), psoriasis og for generelle leddbeskyttende effekter.

[0114] Forbindelser med formel I kan anvendes for behandling av lidelser i hjernen og sentralnervesystem som krever transport over blod-hjernebarrieren. Visse Forbindelser med formel I har fordelaktig penetrerende egenskaper over blod-hjernebarrieren for levering til hjernen. Lidelser i hjernen som effektivt kan behandles med Forbindelser med formel I omfatter metastatiske og primære hjernetumorer, så som glioblastom og melanom.

[0115] Forbindelser med formel I kan anvendes for behandling av okulære lidelser så som våt og tørr Aldersrelatert Makuladegenerasjon (AMD) og retina ødem, gjennom lokalisert levering til øyet. Visse Forbindelser med formel I har fordelaktige egenskaper for levering til og opptak i øyet. Visse Forbindelser med formel I kan forbedre effekten og forlenge varighet av respons for behandling av våt AMD i kombinasjon med ranibizumab (LUCENTIS®, Genentech, Inc.) og bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.).

[0116] Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av sykdommene eller tilstandene beskrevet her hos et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av slik sykdom eller lidelse. Også tilveiebrakt er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av et medikament for behandling av sykdommene og tilstandene beskrevet her hos et varmblodig dyr, så som et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av slik lidelse.

[0117] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

[0118] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for behandling av kreft.

[0119] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av et medikament for behandling av kreft.

[0120] Et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen er en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandling av kreft.

5 **[0121]** I et annet aspekt ved oppfinnelsen er kreften bryst, eggstokk, livmorhals, prostata, testikkel, urogenitalsystemet, spiserør, strupehode, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoacanthom, lunge, epidermoidt karsinom, stor celle karsinom, ikke-små
 10 celle lungekarsinom (NSCLC), små celle karsinom, lunge adenokarsinom, ben, kolon, adenom, bukspyttkjertel, adenokarsinom, thyroid, follikulært karsinom, uddifferensiert
 karsinom, papillært karsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarsinom,
 leverkarsinom og galleveier, nyrekarsinom, nyre-, pankreatisk, myeloide lidelser,
 lymfom, hårceller, munnhule, nese-svelg, svelg, leppe, tunge, munn, tynntarm, kolon-
 endetarm, tykktarm, endetarm, hjerne og sentralnervesystem, Hodgkins eller leukemi.

15 **[0122]** I et annet aspekt ved oppfinnelsen er kreften hjernekreft.

FARMASØYTISKE FORMULERINGER

[0123] For å anvende en forbindelse med formel I for terapeutisk behandling (omfattende profylaktisk behandling) av pattedyr omfattende mennesker formuleres det normalt i henhold til standard farmasøytisk praksis som et farmasøytisk preparat. I
 20 henhold til dette aspekt ifølge oppfinnelsen tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

[0124] En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter et farmasøytisk preparat
 25 omfattende av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer, glidemiddel, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel.

[0125] En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat som omfattende en kombinasjon av en
 30 forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer.

[0126] En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter et farmasøytisk preparat som beskrevet ovenfor videre omfattende et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et
 35 kjemoterapeutisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et immunomodulerende middel, en nevrotropisk faktor, et middel for behandling av kardiovaskulær sykdom, et middel for behandling av leversykdom, et anti-viralt middel, et middel for behandling av

blodlidelser, et middel for behandling av diabetes og et middel for behandling av immundefektlidelser.

[0127] En typisk formulering fremstilles ved blanding av en forbindelse med formel I og en bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel. Egnede bærere, fortynningsmidler og tilsetningsmidler er velkjent for fagfolk på området og omfatter materialer så som karbohydrater, vokser, vannoppløselig og/eller svellbare polymerer, hydrofile eller hydrofobe materialer, gelatin, oljer, løsningsmidler, vann og lignende. Den spesielle anvendte bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel vil avhenge av målet med og hensikten som forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse skal anvendes. Løsningsmidler er generelt valgt basert på løsningsmidler kjent for fagfolk på området som sikre (GRAS) for administrering til et pattedyr. Generelt er sikre løsningsmidler ikke-toksiske vandige løsningsmidler så som vann og andre ikke-toksiske løsningsmidler som er oppløselige eller blandbare med vann. Egnede vandige løsningsmidler omfatter vann, etanol, propylenglykol, polyetylenglykoler (f.eks. PEG 400, PEG 300), etc. og blandinger derav. Formuleringene kan også omfatte én eller flere buffere, stabiliserende midler, overflateaktive midler, fuktemidler, smøremidler, emulgeringsmidler, suspenderingsmidler, konserveringsmidler, antioksidanter, ugjennomsiktighets midler, flytfremmende midler, prosesseringshjelpemidler, fargestoffer, søtningsmidler, parfymer, smaksgivende midler og andre kjente additiver for å gi en elegant presentasjon av medikamentet (dvs. en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk preparat derav) eller hjelpemiddel for fremstilling av det farmasøytiske produktet (dvs. medikamentet).

[0128] Formuleringene kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle oppløsnings og blandeprosedyrer. For eksempel blir medikamentsubstansen (dvs. forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller stabilisert form med Formel I forbindelse (f.eks. kompleks med et cyclodekstrinderivat eller andre kjente komplekseringsmidler) oppløst i et egnet løsningsmiddel i nærvær av én eller flere av tilsetningsmidlene beskrevet ovenfor. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er typisk formulert i farmasøytiske doseformer for å gi en lett kontrollerbar dose av medikamentet og for å gjøre pasienten lett i stand til å følge det foreskrevne behandlingsregimet.

[0129] Det farmasøytiske preparatet (eller formulering) kan pakkes på en rekke måter avhengig av metoden for administrering av medikamentet. Generelt omfatter en artikkel for fordeling en beholder som har deponert deri den farmasøytiske formulering i en passende form. Egnede beholdere er velkjent for fagfolk på området og omfatter materialer så som flasker (plast og glass), doseposes, ampuller, plastposer,

metallsylindere og lignende. Beholderen kan også omfatte tuklesikker anordning for å forhindre ubetenksom tilgang til innholdet av pakningen. I tillegg har beholderen en etikett som beskriver innholdet av beholderen. Etiketten kan også omfatte passende advarsler.

5

[0130] Farmasøytiske formuleringer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles for forskjellige metoder og typer av administrering. For eksempel kan en forbindelse med formel I som har den ønskede grad av renhet eventuelt blandes med farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, bærere, tilsetningsmidler eller

10 stabiliseringsmidler (Remington's Pharmaceutical sciences (1980) 16th utgave, Osol, A. Ed.), i form av en lyofilisert formulering, malt pulver eller en vandig løsning. Formulering kan utføres ved blanding av disse ved omgivelsestemperatur med passende pH og med den ønskede grad av renhet, med fysiologisk akseptable bærere, dvs. bærere som er ikke-toksiske for mottagere ved de anvendte dosene og konsentrasjoner. pH i

15 formuleringe avhenger hovedsakelig av den spesielle anvendelsen og konsentrasjonen av forbindelsen, men kan være i området fra ca. 3 til ca. 8. Formulering i en acetatbuffer ved pH 5 er en egnet utførelsesform.

[0131] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse her er fortrinnsvis sterile. Spesielt må formuleringer som skal anvendes for *in vivo* administrering være sterile. Slik sterilisering oppnås lett ved filtrering gjennom sterilfiltreringmembraner.

20

[0132] Forbindelsen kan vanligvis lagres som et fast preparat, en lyofilisert formulering eller som en vandig løsning.

25

[0133] De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen omfattende en forbindelse med formel I formuleres, doseres og administreres på en måte, dvs. i mengder, konsentrasjoner, tidsmessig, metoder, konstituenten og administreringsveier, i overensstemmelse med god medisinsk praksis. Faktorer for betraktning i denne sammenheng omfatter den spesielle lidelse som behandles, det spesielle pattedyr som behandles, den kliniske tilstanden for den individuelle pasient, årsaken til lidelsen, steden for levering av midlet, administreringsmetoden, frekvensen ved administrering og andre faktorer kjent for legen. Den "terapeutisk effektive mengde" av forbindelsen som skal administreres vil være styrt av slike betraktninger og er den minimale mengde som er

30 nødvendig for å forhindre, forbedre eller behandle den koagulasjonsfaktor medierte lidelsen. Slike mengder er fortrinnsvis lavere enn mengden som er toksisk for verten eller som gjør verten betydelig mer mottagelig for blødning.

35

[0134] Som et utgnagspunkt vil den innledende farmasøytisk effektive mengde med Formel I forbindelse administrert parenteralt pr. dose være i området ca. 0,01-100 mg/kg, dvs. ca. 0,1 til 20 mg/kg av pasientens kroppsvekt pr. dag, med et typisk
5 innledende område av anvendt forbindelse på 0,3 til 15 mg/kg/dag.

[0135] Akseptable fortynningsmidler, bærere, tilsetningsmidler og stabiliseringsmidler er ikke toksisk for mottagere ved anvendte doser og konsentrasjoner og omfatter buffere så som fosfat, citrat og andre organiske syrer; antioksidanter omfattende askorbinsyre
10 og metionin; konserveringsmidler (så som oktaedecyldimetylbenzyl ammoniumklorid; heksamethoniumklorid; benzalkoniumklorid, benzethoniumklorid; fenol, butyl eller benzylalkohol; alkyl parabener så som metyl eller propyl paraben; katekol; resorcinol; cykloheksanol; 3-pentanol; og m-cresol); lavmolekylvekts (mindre enn ca. 10 residues) polypeptider; proteiner, så som serum albumin, gelatin eller immunoglobuliner; hydrofile
15 polymerer så som polyvinylpyrrolidon; aminosyrer så som glycin, glutamin, asparagin, histidin, arginin eller lysin; monosakkarider, disakkarider og andre karbohydrater omfattende glukose, mannose eller dekstriner; chelaterende midler så som EDTA; sukkere så som sukrose, mannitol, trehalose eller sorbitol; salt-dannende motioner så som natrium; metallkomplekser (f.eks. Zn-protein komplekser); og/eller ikke-ioniske
20 overflateaktive midler så som TWEEN™, PLURONICS™ eller polyetylen glykol (PEG). De aktive farmasøytiske bestanddeler kan også være innkapslet i mikrokapsler, f.eks. ved koacerveringsteknikker eller gjennom grenseflatepolymerisasjon, f.eks. hydroksymetylcellulose eller gelatin-mikrokapsler og poly-(metylmethacrylat) mikrokapsler, henholdsvis, i kolloidale medikamentleveringssystemer (f.eks. liposomer,
25 albumin mikrokuler, mikroemulsjoner, nano-partikler og nanokapsler) eller i makroemulsjoner. Slike teknikker er beskrevet i Remington's Pharmaceutical sciences 16th utgave, Osol, A. Ed. (1980).

[0136] Preparater med forlenget frigjøring med forbindelser med formel I kan
30 fremstilles. Egnede eksempler på preparater med forlenget frigjøring omfatter semipermeable matrikser med faststoff hydrofobe polymerer inneholdende en forbindelse med formel I, hvilke matrikser er i form av formede artikler, f.eks. filmer eller mikrokapsler. Eksempler på forlenget-frigjøringsmatrikser omfatter polyestere, hydrogeler (f.eks. poly(2-hydroksyetyl-metakrylat) eller poly(vinylalkohol)), polylactider
35 (US 3773919), kopolymerer av L-glutaminsyre og gamma-etyl-L-glutamat, ikke-nedbrytbar etylen-vinylacetat, nedbrytbar melkesyre-glykolsyre kopolymerer så som LUPRON DEPOT™ (injiserbare mikrokuler sammensatt av melkesyre-glykolsyre kopolymer og leuprolidacetat) og poly-D-(-)-3-hydroksysmørsyre.

[0137] Formuleringene omfatter de egnet for administrasjonsmetoder detaljert her. Formuleringene kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseform og kan fremstilles ved hvilken som helst av metodene velkjent på farmasiområdet. Teknikker og formuleringer finnes i i Remington's Pharmaceutical sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Slike metoder omfatter trinnet å bringe den aktive bestanddel i kontakt med bæreren som utgjør én eller flere tilleggsbestanddeler. Generelt fremstilles formuleringene ved uniformt og nært å bringe den aktive bestanddel i kontakt med flytende bærere eller findelte faste bærere eller begge og deretter, hvis nødvendig, forme produktet.

[0138] Formuleringer av en forbindelse med formel I egnet for oral administrering kan fremstilles som adskilte enheter så som piller, kapsler, pulverkapsler eller tabletter hver inneholdende en forutbestemt mengde av en forbindelse med formel I.

[0139] Sammenpressede tabletter kan fremstilles ved sammenpressing i en egnet maskin av den aktive bestanddel i en fri-strømmende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, glattemiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, overflate aktivt eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan fremstilles ved støping i en egnet maskin en blanding av den pulveriserte aktive bestanddel fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt belegges eller lages med hakkog eventuelt formuleres for langsom eller kontrollert frigjøring av den aktive bestanddel.

[0140] Tabletter, drops, pastiller, vandige eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, f.eks. gelatinkapsler, siruper eller eliksirer kan fremstilles for oral anvendelse. Formuleringer av forbindelser med formel I for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode kjent på området for fremstilling av farmasøytiske preparater og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler omfattende søtningsmidler, smaksgivende midler, fargestoffer og konserveringsmidler, for å gir et tiltalende preparat. Tabletter inneholdende den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable tilsetningsmiddel er egnet for fremstilling av tabletter er akseptable. Disse tilsetningsmidler kan være, f.eks. inerte fortynningsmidler, så som kalsium eller natriumkarbonat, laktose, kalsium eller natriumfosfat; granulering og desintegreringsmidler, så som maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, så som stivelse, gelatin eller akasie; og smøremidler, så som magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tabletter kan være ubelagt eller kan belegges ved kjente teknikker omfattende mikroinnkapsling til forsinke desintegrering og adsorpsjon i mave-tarm-kanalen og derved gir en forlenget virkning over en lengre

period. For eksempel kan et tidsforsinkende materiale så som glyceryl-monostearat eller glyceryl-distearat alene eller med en voks anvendes.

[0141] For behandling av øyet eller andre ytre vev, f.eks. munn og hud kan

5 formuleringene anvendes som en topisk salve eller krem inneholdende den aktive bestanddel(er) i en mengde på, f.eks. 0,075 til 20% vekt/vekt. Når formulert i en salve kan de aktive bestanddelene anvendes enten med en paraffinisk eller en vann-blandbar salvebase. Alternativt kan de aktive bestanddelene formuleres i en krem med en olje-i-vann krembase.

10

[0142] Om ønskelig kan den vandige fasen i krembasen omfatte en polyhydrisk alkohol, dvs. en alkohol som har to eller flere hydroksylgrupper så som propylenglykol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol og polyetylenglykol (omfattende PEG 400) og blandinger derav. De topiske formuleringer kan fortrinnsvis omfatte en forbindelse som

15 forbedrer absorpsjon eller penetrering av den aktive bestanddel gjennom huden eller andre aktuelle områder. Eksempler på slike dermale penetrerings-forbedrere omfatter dimetylsulfoksid og relaterte analoger.

[0143] Den oljeaktige fasen av emulsjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være sammensatt fra kjent bestanddeler på en kjent måte. Fasen kan omfatte kun ett emulgeringsmiddel, men mer foretrukket en blanding av minst ett emulgeringsmiddel med et fett eller en olje eller med både et fett og en olje. Fortrinnsvis er et hydrofilt emulgeringsmiddel kombinert med et lipofilt emulgeringsmiddel som virker som en stabilisator. Sammen utgjør emulgeringsmidlet(ene) med eller uten stabilisator(er) den

20 såkalte emulgeringsvoks og voksen sammen med en olje og fett utgjør den såkalte emulgering salvebasen som danner den oljeaktige dispergerte fasen i kremformuleringene. Emulgeringsmidler og emulsjonsstabiliseringsmidler egnet for anvendelse i formuleringene ifølge oppfinnelsen omfatter Tween® 60, Span® 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glyceryl mono-stearat og

25 natriumlaurylsulfat.

30

[0144] Vandige suspensjoner med forbindelser med formel I inneholder de aktive materialer i blanding med tilsetningsmidler egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike tilsetningsmidler omfatter et suspenderingsmiddel, så som

35 natriumkarboksymetylcellulose, croscarmellose, povidon, metylcellulose, hydroksypropyl metylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummi tragant og gummi akasie og dispergerings- eller fuktemidler så som et naturlig forekommende fosfatid (f.eks. lecitin), et kondensasjonsprodukt av et alkyleneoksid med en fettsyre (f.eks. polyoksyetylen

stearat), et kondensasjonsprodukt mellom etylenoksid og en langkjedet alifatisk alkohol (f.eks. heptadecaetylenoksycetanol), et kondensasjonsprodukt mellom etylenoksid og en partiell ester avledet fra en fettsyre og et heksitolanhydrid (f.eks. polyoksyetylen sorbitan-monooleat). Den vandige suspensjonen kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler så som etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, én eller flere smaksgivende midler og ett eller flere søtningsmidler, så som sukrose eller sakkarin.

[0145] De farmasøytiske preparater av forbindelser med formel I kan være i form av et sterilt, injiserbart preparat, så som en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved anvendelse av de egnede dispergerings eller fuktemidler og suspenderingsmidler som er nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, så som en løsning i 1,3-butandiol eller fremstilt som et lyofilisert pulver. Blant de akseptable konstituenten og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumklorid-løsning. I tillegg kan sterile fikserte oljer konvensjonelt anvendes som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst blandet fiksert olje anvendes omfattende syntetisk mono- eller diglycerider. I tillegg kan fettsyrer så som oleinsyre likeledes anvendes ved fremstilling av injiserbare løsninger:

[0146] Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærer materialet for å produsere en enkel doseform vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administreringsmetode. For eksempel kan en forsinket-frigjøringsformulering ment for oral administrering til mennesker innehold omtrent 1 til 1000 mg aktivt materiale formulert med en passende og hensiktsmessig mengde av bærer materiale som kan variere fra ca. 5 til ca. 95% av det totale preparatet (vekt:vekt). Det farmasøytiske preparatet kan fremstilles for å gi lett målbare mengder for administrering. For eksempel kan en vandig løsning ment for intravenøs infusjon inneholde fra ca. 3 til 500 µg av den aktive bestanddel pr. milliliter løsning for infusjon av et egnet volum med en hastighet på ca. 30 ml/time.

[0147] Formuleringer egnet for parenteral administrering omfatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostatisk midler og løsemidler som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tilsiktede mottager; og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspenderingsmidler og fortykningsmidler.

[0148] Formuleringer egnet for topisk administrering til øyet omfatter også øyedråper hvor den aktive bestanddel blir oppløst eller suspendert i en egnet bærer, spesielt et vandig løsningsmiddel for den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel er fortrinnsvis til stede i slike formuleringer i en konsentrasjon på ca. 0,5 til 20% vekt/vekt, ca. 0,5 til 10% vekt/vekt eller ca. 1,5% vekt/vekt.

[0149] Formuleringer egnet for topisk administrering i munnen omfatter pastiller omfattende den aktive bestanddel i en smakssatt basis, vanligvis sukrose og akasie eller tragant; pastiller omfattende den aktive bestanddel i en inert basis så som gelatin og glycerin eller sukrose og akasie; og munnvann omfattende den aktive bestanddel i en egnet flytende bærer.

[0150] Formuleringer for rektal administrering kan presenteres som et suppositorium med en egnet base omfattende f.eks. kakaosmør eller et salicylat.

[0151] Formuleringer egnet for intrapulmonal eller nasal administrering har en partikkelstørrelse f.eks. i området 0,1 til 500 mikron (omfattende partikkelstørrelser i et område mellom 0,1 og 500 mikron i økende mikron-områder så som 0,5, 1, 30 mikron, 35 mikron, etc.), som administreres ved rask inhalering gjennom den nasale passasje eller ved inhalering gjennom munnen for å nå de alveolære sekker. Egnede formuleringer omfatter vandige eller oljeaktige løsninger av den aktive bestanddel. Formuleringer egnet for aerosol eller tørrpulver administrering kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder og kan leveres med andre terapeutiske midler så som forbindelser hittil anvendt i behandlingen eller forebygging av lidelser som beskrevet nedenfor.

[0152] Formuleringer egnet for vaginal administrering kan presenteres som pessarier, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer inneholdende, i tillegg til den aktive bestanddel, slike bærere som er kjent som passende på området .

[0153] Formuleringene kan pakkes i enhetsdose eller multidose beholdere, f.eks. forseglede ampuller og medisinglass og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetning av den sterile flytende bærer, f.eks. vann, for injeksjon umiddelbart før anvendelse. Ekstemporan injeksjonsløsninger og suspensjoner fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av typen tidligere beskrevet. Foretrukne enhetsdoseformuleringer er de som inneholder en daglig dose eller enhetsdaglig underdose, som her ovenfor angitt eller en passende fraksjon derav, av den aktive bestanddel.

[0154] Oppfinnelsen tilveiebringer videre veterinærpreparater omfattende minst én aktiv bestanddel som ovenfor definert sammen med en veterinærbærer for disse.

Veterinærbærere er materialer anvendelige for administrering av preparatet og kan være faststoff, væske eller gassformige materialer som på annen måte er inerte eller akseptable i veterinærmedisin og er kompatible med den aktive bestanddel. Disse veterinærpreparater kan administreres parenteralt, oralt eller ved hvilken som helst annen ønsket vei.

KOMBINASJONSTERAPI

[0155] Forbindelsene med formel I kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler for behandling av en sykdom eller lidelse beskrevet her, så som en hyperproliferativ lidelse (f.eks. kreft). I visse utførelsesformer er en forbindelse med formel I kombinert i en farmasøytisk kombinasjonsformulering eller doseringsregimen som kombinasjonsterapi, med en andre forbindelse som har anti-hyperproliferative egenskaper eller som er anvendelige for behandling av en hyperproliferativ lidelse (f.eks. kreft). Den andre forbindelse i den farmasøytiske kombinasjonsformulering eller doseringsregime har fortrinnsvis komplementær aktiviteter til forbindelsen med formel I slik at de ikke negativt påvirker hverandre. Slike forbindelser er hensiktsmessig til stede i kombinasjonen i mengder som er effektive for det tilsiktede formål. I én utførelsesform omfatter et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I, i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel så som beskrevet her.

[0156] Kombinasjonsterapien kan administreres som et samtidig eller sekvensielt regime. Når administrert sekvensielt kan kombinasjonen administreres i to eller flere administreringer. Den samlede administrering omfatter koadministrering, ved anvendelse av separate formuleringer eller som en enkel farmasøytisk formulering og påfølgende administrering i vilkårlig rekkefølge, hvor det fortrinnsvis er et tidsrom hvor begge (eller alle) aktive midler samtidig utøver sin biologiske aktivitet.

[0157] Egnede doser for hvilken som helst av de ovenfor koadministrerte midler er de som normalt anvendes og kan reduseres på grunn av den samlede virkning (synergi) med de nylige identifiserte midler og andre kjemoterapeutiske midler eller behandlinger.

[0158] Kombinasjonsterapien kan gi "synergi" og være "synergistisk", dvs. at effekten oppnådd når de aktive bestanddelene anvendes sammen er større enn summen av effektene som er et resultat av anvendelse av forbindelsene separat. En synergistisk effekt kan oppnås når de aktive bestanddelene er: (1) ko-formulert og administrert eller

levert samtidig i en kombinert, enhetsdoseformulering; (2) levert ved alternerende eller parallelt som separate formuleringer; eller (3) ved andre regimer. Når levert i alternerende terapi kan en synergistisk effekt oppnås når forbindelsene blir administrert eller levert sekvensielt, f.eks. ved forskjellige injeksjoner i separate sprøyter, separate piller eller kapsler eller separate infusjoner. Generelt, og under alternerende terapi, blir en effektiv dose av hver aktiv bestanddel administrert sekvensielt, dvs. serielt, mens i kombinasjonsterapi blir effektive doser av to eller flere aktive bestanddeler administrert samtidig.

- 10 **[0159]** I en spesiell utførelsesform ved anti-kreft terapi kan en forbindelse med formel I eller en stereoisomer, geometrisk isomer, tautomer, solvat, metabolitt eller farmasøytisk akseptabelt salt eller prodrug derav, kombineres med andre kjemoterapeutiske, hormonelle eller antistoffmidler så som de beskrevet her, så vel som kombinert med kirurgisk terapi og radioterapi. Kombinasjonsterapier ifølge foreliggende oppfinnelse
- 15 omfatter således administrering av minst én forbindelse med formel I eller en stereoisomer, geometrisk isomer, tautomer, solvat, metabolitt eller farmasøytisk akseptabelt salt eller prodrug derav og anvendelse av minst én annen kreftbehandlingsmetode. Mengdene av forbindelsen(e) med formel I og det andre farmasøytisk aktive kjemoterapeutiske middel (midler) og tidsforløpet ved administrering
- 20 velges for å oppnå de ønskede kombinerte terapeutiske effekter.

METABOLITTER av forbindelser med formel I

- [0160]** Også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse er de *in vivo* metabolske produkter med formel I beskrevet her. Slike produkter kan f.eks skyldes oksidasjonen, reduksjon, hydrolyse, amidering, deamidation, forestring, deesterifisering, enzymatisk
- 25 spaltning og lignende, av den administrerte forbindelse. Følgelig omfatter oppfinnelsen metabolitter av forbindelser med formel I, omfattende forbindelser produsert gjennom en fremgangsmåte omfattende å kontakte en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med et pattedyr over et tilstrekkelig tidsrom, hvilket gir et metabolsk produkt derav.
- 30 **[0161]** Typiske metabolittprodukter identifiseres ved tillaging av en radioaktivt merket (f.eks. ^{14}C eller ^3H) isotop av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrering av dette parenteralt i en detekterbar dose (f.eks. større enn ca. 0,5 mg/kg) til et dyr så som rotte, mus, marsvin, ape eller mennesker, tillate tilstrekkelig tid for metabolisme (typisk ca. 30 sekunder til 30 timer) og isolering av dens omdannelsesprodukter fra urin, blod
- 35 eller andre biologisk prøver. Disse produkter isoleres lett ettersom de er merket (andre isoleres ved anvendelse av antistoffer i stand til å binde overlevende epitoper i metabolitten). Metabolittstrukturer bestemmes på konvensjonell måte, f.eks. ved MS,

LC/MS eller NMR analyse. Generelt utføres analyse av metabolitter på samme måte som konvensjonelle medikament metabolismeundersøkelser velkjent for fagfolk på området. Metabolittproduktene, så lenge de ikke på annen måte finnes *in vivo*, kan være anvendelige i diagnostiske forsøk for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

ARTIKLER OF FREMSTILLING

[0162] I en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en artikkel for anvendelse eller "sett", inneholdende materialer anvendelige for behandling av sykdommene og lidelser beskrevet ovenfor . Settet omfatter en beholder omfattende en forbindelse med formel I. Settet kan videre omfatte en etikett eller pakningsvedlegg, på eller forbundet med beholderen. Betegnelsen "pakningsvedlegg" anvendes for å referere til instruksjoner normalt omfattet i kommersielle pakninger med terapeutiske produkter, som inneholder informasjon om indikasjoner, anvendelse, doser, administrering, kontraindikasjoner og/eller advarsler angående anvendelse av slike terapeutiske produkter.

[0163] En utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter et sett for behandling av en PI3K-mediert tilstand, omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og instruksjoner for anvendelse.

[0164] Egnede beholdere omfatter, f.eks. flasker, medisinglass, sprøyter, blisterpakninger, etc. Beholderen kan fremstilles fra en rekke materialer så som glass eller plast. Beholderen kan inneholde en forbindelse med formel I eller en formulering derav som er effektiv for behandling av tilstanden og kan ha en steril tilgangsport (f.eks. kan beholderen være en intravenøs løsningspose eller et medisinglass som har en perforebar hette som kan perforeres med en hypodermisk injeksjonsnål). Minst ett aktivt middel i preparatet er en forbindelse med formel I. Etiketten eller pakningsvedlegget indikerer at preparatet anvendes for behandling av en valgt tilstand så som kreft. I tillegg, kan etiketten eller pakningsvedlegget indikere at pasienten som skal behandles er én som har en lidelse så som en hyperproliferativ lidelse, nevrodegenerasjon, hjertehypertrofi, smerte, migrene eller en nevrotraumatisk sykdom eller hendelse. I én utførelsesform indikerer etiketten eller pakningsvedlegget at preparatet omfattende en forbindelse med formel I kan anvendes for å behandle en lidelse som er et resultat av unormal cellevekst. Etiketten eller pakningsvedlegget kan også indikere at preparatet kan anvendes for å behandle andre lidelser. Alternativt eller i tillegg kan produktet videre omfatte en andre beholder omfattende en farmasøytisk akseptabel buffer, så som bakteriostatisk vann for injeksjon (BWFI), fosfat-bufret saltløsning, Ringers løsning og

dekstroseløsning. Den kan videre omfatte andre materialer ønskelig fra et kommersielt og brukerståsted, omfattende andre buffere, fortynningsmidler, filtere, nåler og sprøyter.

[0165] Settet kan videre omfatte retningslinjer for administrering av forbindelsen med formel I og, hvis til stede, den andre farmasøytiske formulering. For eksempel hvis settet omfatter et første preparat omfattende en forbindelse med formel I og en andre farmasøytisk formulering, kan settet videre omfatte retningslinjer for den samtidige, sekvensielle eller separate administrering av det første og det andre farmasøytiske preparater til en pasient med behov for dette.

[0166] I en annen utførelsesform er settet egnet for leveringen av faststoff orale former av en forbindelse med formel I, så som tabletter eller kapsler. Et slikt sett omfatter fortrinnsvis flere enhetsdoser. Slike sett kan omfatte et kort som har dosene orientert i rekkefølge etter deres tilsiktede anvendelse. Et eksempel på et slikt sett er en "blisterpakning". Blisterpakninger er velkjent i pakningsindustrien og er utstrakt anvendt for pakking av farmasøytiske enhetsdoseformer. Om ønsket kan hukommelseshjelp være påført, f.eks. i form av tall, bokstaver eller andre markeringer eller med et kalendervedlegg, hvor dagene i behandlingsregimet og hvor dosene som administreres er innført.

[0167] I henhold til én utførelsesform kan et sett omfatte (a) en første beholder med en forbindelse med formel I inneholdt deri; og eventuelt (b) en andre beholder med en andre farmasøytiske formulering inneholdt deri, hvor den andre farmasøytiske formulering omfatter en andre forbindelse med anti-hyperproliferativ aktivitet. Alternativt eller i tillegg kan settet videre omfatte en tredje beholder omfattende en farmasøytisk akseptabel buffer, så som bakteriostatisk vann for injeksjon (BWHI), fosfat-bufret saltløsning, Ringers løsning og dektroseløsning. Det kan videre omfatte andre materialer ønskelig fra et kommersielt og brukerståsted, omfattende andre buffere, fortynningsmidler, filtere, nåler og sprøyter.

[0168] I visse andre utførelsesformer hvor settet omfatter et preparat med formel I og et andre terapeutisk middel, kan settet omfatte en beholder inneholdende de separate preparater så som en avdelt flaske eller en avdelt folieforpakning. Imidlertid kan de separate preparater også være inneholdt i en enkel, ikke-oppdelt beholder. Typisk omfatter settet retningslinjer for administrering av de separate komponenter. Settets form er spesielt fordelaktig når de separate komponenter fortrinnsvis administreres i ulike doseformer (f.eks. oral og parenteral), administrertes i ulike doseintervaller eller

når titrering av de individuelle komponenter i kombinasjonen er ønsket av foreskrivende lege.

PREPARATER med forbindelser med formel I

- [0169]** Tricykliske forbindelser med formel I kan syntetiseres ved synteseveier som omfatter prosesser analoge med de velkjent innen det kjemiske området, spesielt i lys av beskrivelsen inneholdt her. Utgangsmaterialene er generelt tilgjengelig fra kommersielle kilder så som Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) eller fremstilles lett ved anvendelse av metoder velkjent for fagfolk på området (f.eks. fremstilt ved metoder generelt beskrevet i Louis F. Fieser og Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.) eller Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, omfattende supplementer (også tilgjengelig via the Beilstein online database).
- [0170]** I visse utførelsesformer kan forbindelser med formel I lett fremstilles ved anvendelse av velkjente prosedyrer for å fremstille purinforbindelser (Hammarstrom et al (2007) *Tetrahedron Lett.* 48(16):2823-2827; Cerna et al (2006) *Organic Letters* 8(23):5389-5392; Chang et al (2006) *J. Med. Chem.* 49(10):2861-2867; Yang et al (2005) *J. Comb. Chem.* 7:474-482; Liu et al (2005) *J. Comb. Chem.* 7:627-636; Hocek et al (2004) *Synthesis* 17:2869-2876; Hammarstrom et al (2003) *Tetrahedron Lett.* 44:8361-8363; Hammarstrom et al (2002) *Tetrahedron Lett.* 43:8071-8073; Booth et al (1987) *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1: Organisk og Bio-Organic Chem.* 7:1521-1526; Booth et al (1981) *J. Chem. Soc., Chemical Communications* 15:788-789; Yoneda et al (1976) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Orgnic and Bio-Organic Chem.* 14:1547-1550; Taylor et al (1971) *J. Org. Chem.* 36(21):3211-3217; Lister, J. H.; Fenn, M. D. *The Purines*, Supplementary 1, John Wiley & Sons, 1996, Volum 54; *The Chemistry of Heterocyclic compounds*, Ed. Weissberger, A.; Taylor E. C., Wiley Interscience, 1971, Volum 24; Legraverend, M.; Grierson, D. S. (2006) *Bioorg. Med. Chem.* 14:3987-4006; Hocek, M. (2003) *Eur. J. Org. Chem.* 245-254; US 7122665; US 6743919; US 5332744; US 4728644; US 3016378; US 2008/0058297; US 2003/0139427; WO 2008/043031); og andre heterocykliske grupper, som er beskrevet i: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed. Katritzky og Rees, Elsevier, 1997, f.eks. Volum 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990).
- [0171]** Forbindelser med formel I kan fremstilles som sådanne eller som forbindelsesbiblioteker omfattende minst 2, f.eks. 5 til 1,000 forbindelser eller 10 til 100 forbindelser. Biblioteker av forbindelser med formel I kan fremstilles ved en

kombinatorisk 'split og mix' tilnærming eller gjennom multippel parallellsynteser ved anvendelse av enten løsningsfase eller fastfase kjemi, ved prosedyrer kjent for fagfolk på området. Således i henhold til et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen tilveiebringes et forbindelsesbibliotek omfattende minst 2 forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav.

[0172] For illustrative formål viser de generelle prosedyrer generelle metoder som kan anvendes for fremstilling av forbindelser med formel I, så vel som

nøkkelmellomprodukter. Skjemaene og Eksempeldelen inneholder mer detaljert

beskrivelse av individuelle reaksjonstrinn. Fagfolk på området vil forstå at andre

synteseveier kan anvendes for å syntetisere de foreliggende forbindelser. Selv om visse

utgangsmaterialer og veier er vist i skjemaene, kan Generelle Prosedyrer og Eksempler,

andre lignende utgangsmaterialer og veier anvendes for å gi en rekke derivater og/eller

reaksjonsbetingelser. I tillegg kan mange av forbindelsene fremstilt ved metodene

beskrevet nedenfor modifiseres ytterligere i lys av denne beskrivelsen ved anvendelse av konvensjonell kjemi velkjent for fagfolk på området.

[0173] Ved fremstilling av forbindelser med formel I kan beskyttelse av fjerntliggende funksjonalitet (f.eks. primært eller sekundært amin) i mellomprodukter være nødvendig.

Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av typen av den fjerntliggende

funksjonalitet og betingelsene ved fremstillingsmetodene. Egnede amino-

beskyttelsesgrupper omfatter acetyl, trifluoracetyl, t-butoksykarbonyl (BOC),

benzyloksykarbonyl (CBz) og 9-fluorenylmetylenoksykarbonyl (Fmoc). Behovet for slik

beskyttelse bestemmes lett av fagfolk på området. For en generell beskrivelse av

beskyttelsesgrupper og anvendelse av dem, se T. W. Greene, Protective Groups in

Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, Tredje Ed., 1999.

METODER FOR SEPARASJON

[0174] Ved metodene for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan det være fordelaktig å separere reaksjonsprodukter fra hverandre og/eller fra

utgangsmaterialer. De ønskede produkter i hvert trinn eller serie av trinn separeres

og/eller renses (nedenfor separeres) til den ønskede grad av homogenitet gjennom

teknikkene kjent på området. Typisk involverer slike separasjoner multifase ekstraksjon,

krystallisering fra et løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, destillering, sublimering

eller kromatografi. Kromatografi kan involvere hvilken som helst antall av metoder

omfattende, f.eks.: omvendt-fase og normal-fase; størrelseseksklusjon; ionebytter; høyt,

medium og lav trykks væskekromatografi metoder og apparater; små skala analytisk;

simulert moving bed (SMB) og preparativ tynn eller tykk sjiktskromatografi, så vel som teknikker med anvendelse av små skala tynn sjikts og flash kromatografi.

[0175] En annen klasse av separasjonsmetoder involverer behandling av en blanding med et reagens valgt for å bindes til eller på annen måte gjøre separasjon av ønsket produkt, uomsatt utgangsmateriale, reaksjon av produktet eller lignende, mulig. Slike reagenser omfatter adsorberende midler eller absorbenter så som aktivert karbon, molekylsikter, ionebytte media eller lignende. Alternativt kan reagensene være syrer i tilfellet av et basisk materiale, baser i tilfellet av et surt materiale, bindingsreagenser så som antistoffer, bindingsproteiner, selektiv chelatorer så som kroneetere, væske/væske ioneekstraksjonsreagenser (LIX) eller lignende.

[0176] Seleksjon av passende metoder for separasjon avhenger av typen av involverte materialer . For eksempel kokepunkt og molekylvekt ved destillering og sublimering, tilstedeværelse eller fravær av polare funksjonelle grupper i kromatografi, stabilitet av materialer i sure og basiske media i multifase ekstraksjon og lignende. Fagfolk på området vil anvende teknikker som er mest sannsynlig for å oppnå den ønskede separasjon.

[0177] Diastereomere blandinger kan separeres til deres individuelle diastereomere på basis av deres fysikalsk kjemiske forskjeller ved metoder velkjent for fagfolk på området, så som ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisering. Enantiomerer kan separeres ved omdannelse av en antiomer blanding til en diastereomer blanding ved omsetning med en passende optisk aktiv forbindelse (f.eks. chiralt hjelpestoff- så som en chiral alkohol eller Mosher's syreklorid), separasjon av diastereomerene og omdannelse av (f.eks. hydrolysering av) de individuelle diastereoisomerer til de tilsvarende rene enantiomerer. Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være atropisomerer (f.eks. substituerte biaryler) og betraktes som del av foreliggende oppfinnelse. Enantiomerer kan også separeres ved anvendelse av en chiral HPLC kolonne.

[0178] En enkel stereoisomer, f.eks. en enantiomer, hovedsakelig fri for dens stereoisomer kan oppnås ved spaltning av den racemiske blanding ved anvendelse av en metode så som dannelsen av diastereomerene ved anvendelse av optisk aktive oppløsningsmidler (Eliel, E. og Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Racemiske blandinger av chirale forbindelser ifølge oppfinnelsen kan separeres og isoleres ved hvilken som

helst egnet metode, omfattende: (1) dannelse av ioniske, diastereomere salter med chirale forbindelser og separasjon ved fraksjonert krystallisering eller andre metoder, (2) dannelse av diastereomere forbindelser med chirale derivatiseingsreagenser, separasjon av diastereomerene og omdannelse til de rene stereoisomerer og (3) separasjon av de

5 hovedsakelig rene eller anrikede stereoisomerer direkte under chiral betingelser. Se: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[0179] Under metode (1), kan diastereomere salter dannes ved omsetning av

10 enantiomert rene chirale baser så som brucin, kinin, efedrin, strychnin, α -metyl- β -fenyletylamin (amfetamin) og lignende med asymmetriske forbindelser som bærer sur funksjonalitet, så som karboksylsyre og sulfonsyre. Diastereomere salter kan induseres til separasjon gjennom fraksjonert krystallisering eller ionisk kromatografi. For separasjon av de optiske isomerer av aminoforbindelser kan tilsetning av chiral

15 karboksylsyre eller sulfonsyrer, så som kamfersulfonsyre, vinsyre, mandelsyre eller melkesyre resultere i dannelse av diastereomere salter.

[0180] Alternativt, ved metode (2), blir substratet som skal oppløses omsatt med én enantiomer av en chiral forbindelse for å danne et diastereomert par (E. og Wilen, S.

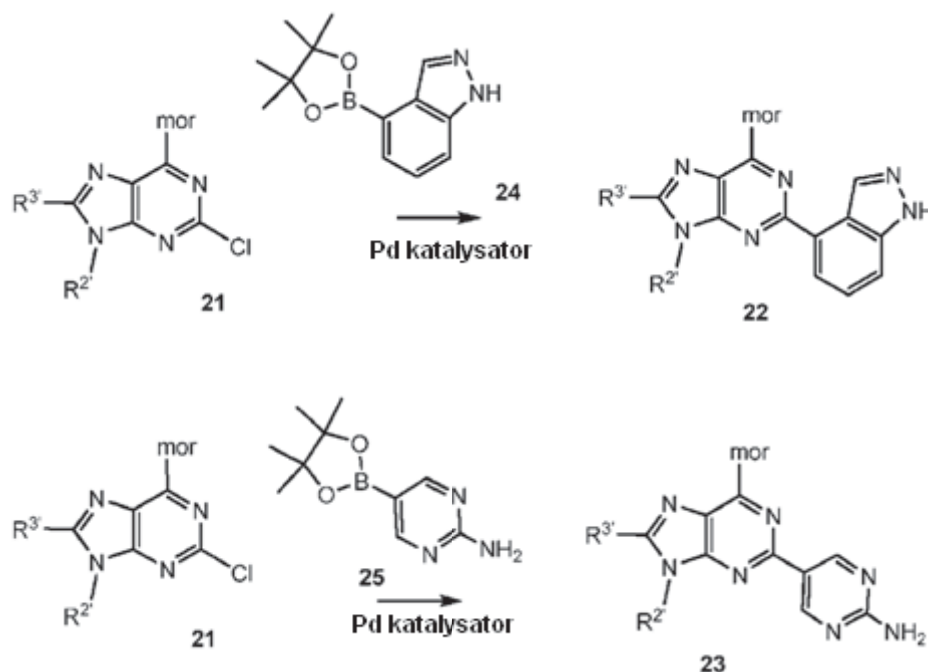
20 "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Diastereomere forbindelser kan dannes ved omsetning av asymmetriske forbindelser med enantiomert rene chirale derivatiseringsreagenser, så som menthyl-derivater, fulgt av separasjon av diastereomerene og hydrolyse, hvilket gir ren eller anriket enantiomer. En metode for å bestemme optisk renhet involverer fremstilling av chirale estere av den

25 racemiske blanding, så som en menthylester, for eksempel med (-) menthylklorformiat, i nærvær av base eller Mosher's ester, α -metoksy- α -(trifluormetyl)fenylacetat (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165) og analysere ^1H NMR spektret for tilstedeværelsen av de to atropisomere enantiomerer eller diastereomerene. Stabile diastereomere av atropisomerie forbindelser kan separeres og isoleres ved normal- og omvendt-fase

30 kromatografi ved metoder for separasjon av atropisomere naftyl-isokinoliner (WO 1996/015111). Ved metode (3), kan en racemisk blanding av to enantiomerer separeres ved kromatografi ved anvendelse av en chiral stasjonær fase ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman og Hall, New York; Okamoto, J. Kromatogr., (1990) 513:375-378). Anrikede eller rensede enantiomerer kan være

35 atskilles og bestemmes ved metoder anvendt for å bestemme andre chirale molekyler med asymmetriske karbonatomer, så som optisk rotasjon og sirkulær dichroisme.

GENERELLE PREPARATIVE PROSEDYRER

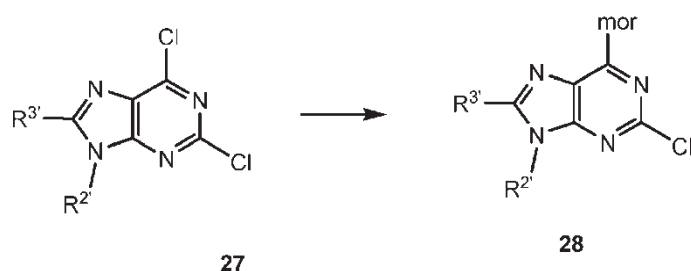
Generell Prosedyre A Suzuki Kobling:**[0181]**

[0182] Suzuki-type koblingsreaksjon er anvendelige for å forbinde en monocyklisk heteroaryl, en kondensert bicyklisk heterocyklisk gruppe, en kondensert bicyklisk heteroaryl eller en fenyl i 2-stilling på pyrimidinringen til en 2-klor-purin **21**. For eksempel kan **21** kombineres med 1,5 ekvivalenter av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)1H-indazol **24** oppløst i ca. 3 ekvivalenter av natriumkarbonat som en omtrent 1 molar løsning i vann og omtrent et likt volum acetonitril. En katalytisk mengde eller mer, av et lav valent palladiumreagens, så som bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid tilsettes. En rekke boronsyrer eller boronsyreestere kan anvendes istedenfor den angitte indazol boronsyreester. Også alternativt kan nitrogenet på indazolen beskyttes, for eksempel som N-THP beskyttet forbindelse **41**. I noen tilfeller ble kaliumacetat anvendt istedenfor natriumkarbonat for å justere pH til den vandige fasen. Suzuki palladium koblingsreaksjon kan optimaliseres og/eller akselereres under mikrobølgebetingelser. Reaksjonen kan oppvarmes ved ca. 100-150 °C under trykk i en mikrobølgereaktor så som en Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) i ca.10 til 30 minutter. innholdet avkjøles, konsentreres og ekstraheres med etylacetat eller et annet organisk løsningsmiddel. Etter inndampning av den organiske fasen kan Suzuki koblingsprodukter, 6,8,9-substituert 2-(1H-indazol-4-yl)-purin **22** eller 6,8,9-substituert 2-(5-pyrimidin-2-amin)-purin **23**, renses på silika eller ved omvendt fase HPLC. Substituentene R^2 , R^3 kan være R^2 , R^3 som definert eller beskyttede former eller forløpere derav.

[0183] En rekke palladiumkatalysatorer kan anvendes under Suzuki koblingstrinnet for å danne forbindelser, omfattende eksempler på utførelsesformer **22** og **23**. Suzuki kobling er en palladiummediert krysskoblingsreaksjon mellom et arylhalogenid, så som **21**, med en boronsyre eller ester så som 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazole **24** eller 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin **25**. Lav valent, Pd(II) og Pd(0) katalysatorer kan anvendes i Suzuki koblingsreaksjonen, omfattende PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂, Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furyl)₃, Cl₂Pd[P(furyl)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂ og innkapslet katalysatorer Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 og Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066). En slik Suzuki palladiumkatalysator er [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II), kompleks med diklormetan, representert som Pd (dppf)Cl₂.

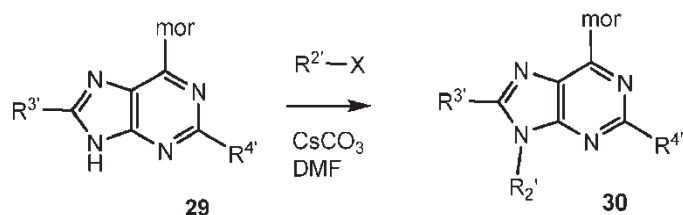
Generell Prosedyre B C-6 Nitrogensubstitusjon

[0184]



[0185] Til et 2,6-diklorpurin mellomprodukt **27** i et løsningsmiddel så som etanol tilsettes et morfolinoamin (mor, 1,1 ekv.) og en ikke-nukleofil base så som trietylamin (NEt₃, 1,5 ekv.). Alternativt kan acetonitril anvendes som løsningsmidlet og kaliumkarbonat kan anvendes som basen. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ca. 1 time eller natten over, flyktige forbindelser fjernet *in vakuum* og residue fordeles mellom DCM og saltvann. Hvis blandingen er uoppløselig kan den ultralydbehandles og det faste produktet oppsamles ved filtrering. Tørking med magnesiumsulfat og avdampning av løsningsmidlet gir N'-(2-klor purin-6-yl)-amin substituert mellomprodukt **28**, ofte som et krystallinsk, fast stoff eller ved utgnidning. Substituentene R^{2'} og R^{3'} kan være R² og R³ som definert eller beskyttede former eller forløpere deriv.

Generell Prosedyre C N-9 Nitrogenalkylering

[0186]

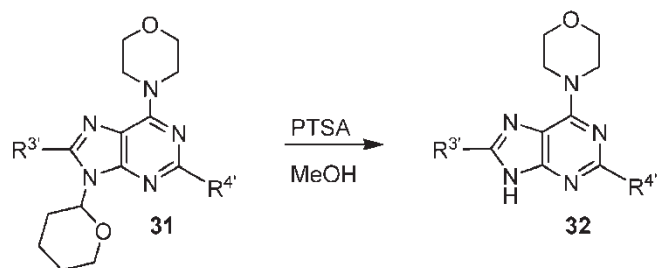
[0187] 9-H Purin mellomprodukt **29** blir overføres til DMF og 2 ekv cesiumkarbonat settes til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 50 °C hvoretter 3

5 ekvivalenter av et alkylhalogenid $\text{R}^{2'}-\text{X}$ settes til reaksjonsblandingen. Reaksjonen blir overvåket ved TLC eller LC/MS og omrøres til den er fullført, typisk mange timer.

Reaksjonsblandingen ekstraheres med EtOAc og vann og den organiske fasen tørkes, filtreres og konsentreres til rå 9-alkylert purin **30** som anvendes direkte i neste reaksjon

eller renses ved omvendt fase HPLC. Substituentene $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$ og $\text{R}^{4'}$ kan være R^2 , R^3 og R^4

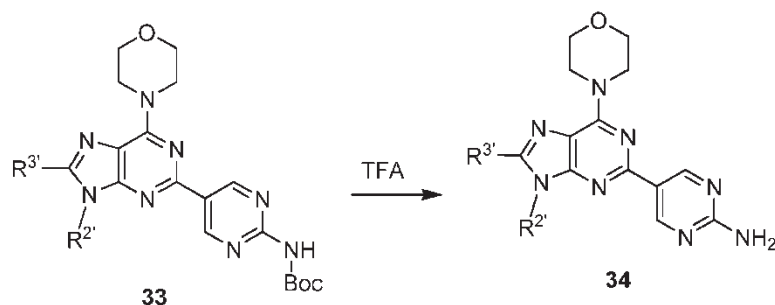
10 som definert eller beskyttede forms eller forløpere derav.

Generell Prosedyr D THP Avbeskyttelse**[0188]**

[0189] Generelt kan N-9-tetrahydropyranyl substituert **31** behandles med katalytiske mengder av para-toluensulfonsyre (PTSA) i en løsning av metanol og oppvarmes til ca. 50 °C til tetrahydropyran (THP) gruppen er fjernet, hvilket gir forbindelse **32**.

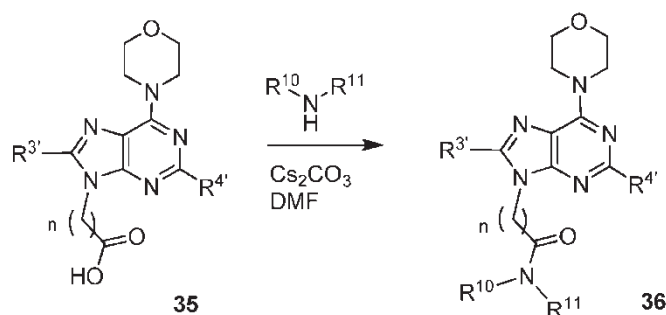
Reaksjonen kan overvåkes ved LC-MS eller TLC. Substituentene $\text{R}^{3'}$ og $\text{R}^{4'}$ kan være R^3 og R^4 som definert eller beskyttede former eller forløpere derav.

Generell Prosedyre E Boc Avbeskyttelse

[0190]

[0191] Generelt blir Boc-substituert **33** behandlet med TFA eller 4N HCl for å fjerne t-butoksykarbonylgruppe(ne) og reaksjonen overvåkes ved LC-MS for fullførelse.

- 5 Råproduktet blir deretter konsentrert og renses ved omvendt fase HPLC, hvilket gir produkt **34** som et rent fast stoff. Substituentene $R^{2'}$ og $R^{3'}$ kan være R^2 og R^3 som definert eller beskyttede former eller forløpere derav.

Generell Prosedyre F Amidkobling**[0192]**

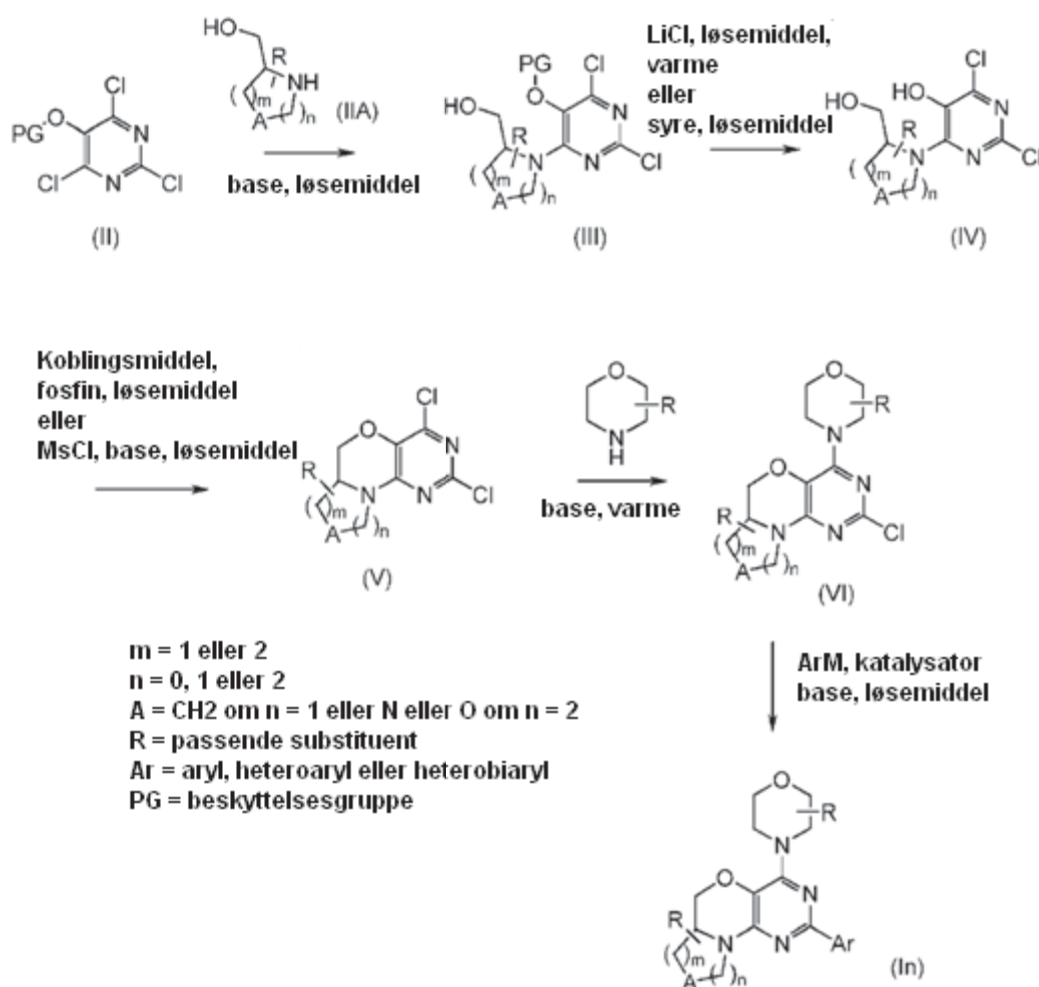
10

[0193] En 2,6,8 substituert 9-alkylkarboksyl purin **35**, hvor n er 1 til 3, behandles med 1,5 ekv HATU (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurionium heksafluorofosfat), et overskudd av (så som 3 ekv) av et alkylamin ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) og et overskudd av (så som 3 ekv) av cesiumkarbonat i dimetylformamid (DMF). Alternativt

15 kan andre koblingsreagenser anvendes. Reaksjonsblandingen omrøres for fullføres og ekstraheres i etylacetat med mettet bikarbonat-løsning. Den organiske fasen tørkes, filtreres og konsentreres, hvilket gir det acylerte, rå mellomprodukt, som renses ved omvendt fase HPLC, hvilket gir produkt **36**. Substituentene $R^{3'}$ og $R^{4'}$ kan være R^3 og R^4 som definert eller beskyttede former eller forløpere derav.

20

Generell Prosedyre G Pyrimidooksazin (Formel I) syntese**[0194]**



Skjema 1

[0195] Pyrimidooksazineer med formel (I) fremstilles i henhold til metodene beskrevet nedenfor i Skjema 1 ovenfor eller ved metoder kjent på området. Beskyttede

triklorpyrimidiner med formel (II) kan fremstilles ved anvendelse av metoder beskrevet i

5 litteraturen. Triklorider kan omsettes med et cyklisk amin med formel (IIA) i nærvær av en base så som trietylamin i et løsningsmiddel så som etanol ved omgivelsestemperatur, hvilket gir diklorider med formel (III). Metoksypyrimidin kan avbeskyttes ved anvendelse av et reagens så som LiCl i et løsningsmiddel så som DMF under mikrobølgebestråling for PG = Me eller ved behandling med en syre så som TFA i et løsningsmiddel så som DCM

10 når PG = p-metoksybenzyl, hvilket gir fenoler med formel (IV). Tricykliske pyrimidooksaziner med formel (V) kan deretter dannes fra dioler med formel (IV) med en azoforbindelse så som DIAD i nærvær av et fosfin så som trifenyfosfin i et

løsningsmiddel så som 1,4-dioksan. Alternativt kan dannelse av forbindelser (V) oppnås ved først transformering av hydroksylgruppen til en egnet utgående gruppe fulgt av en

15 intramolekylær substitusjonsreaksjon fasilitert ved omsetning med et reagens så som metansulfonylchlorid i nærvær av base så som trietylamin i et løsningsmiddel så som THF.

Forbindelser med formel (VI) kan fremstilles fra forbindelser (V) ved omsetning med et

morfolinderivat (som omfatter passende substituenten R) i nærvær av en base så som trietylamin i et løsningsmiddel så som etanol ved forhøyet temperatur. For $n = 2$, $A = O$, skjer tilsetning av morfolin på en regiospesifikk måte mens for $n = 1$, $A = CH_2$, kan denne reaksjonen også føre til dannelsen av den uønskede regioisomer.

- 5 Pyrimidooksaziner med formel (I) kan dannes ved reaksjon mellom forbindelser med formel (VI) og en aryl eller heteroarylmetallert reaktant så som en heteroarylboronsyre, boronsyreester eller et stannan i nærvær av en overgangsmetallkatalysator så som $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ og en base så som vandig natriumkarbonat i et løsningsmiddel så som acetonitril under mikrobølgebestråling ved en temperatur på opptil 150 °C.

10

[0196] Alternativt kan pyrimidooksaziner med formel (I) fremstilles i henhold til Skjema 2 nedenfor. Beskyttede triklorpyrimidiner med formel (II) kan oppnås fra forbindelser med formel (VII) (fremstilt i henhold til metoder beskrevet på området) ved omsetning med en alkohol så som p-metoksybenzylalkohol i nærvær av en

- 15 azoforbindelse så som DIAD i nærvær av et fosfin så som trifenyfosfin i et løsningsmiddel så som 1,4-dioksan. Alternativt kan dannelse av forbindelser (II)

gjennomføres ved behandling av forbindelse (VII) med et silylhalogenid så som tert-butylklordifenylsilan i nærvær av en base så som trietylamin med et additiv så som N,N-dimetylaminopyridin i et løsningsmiddel som DMF. Triklorpyrimidiner (II) kan omsettes

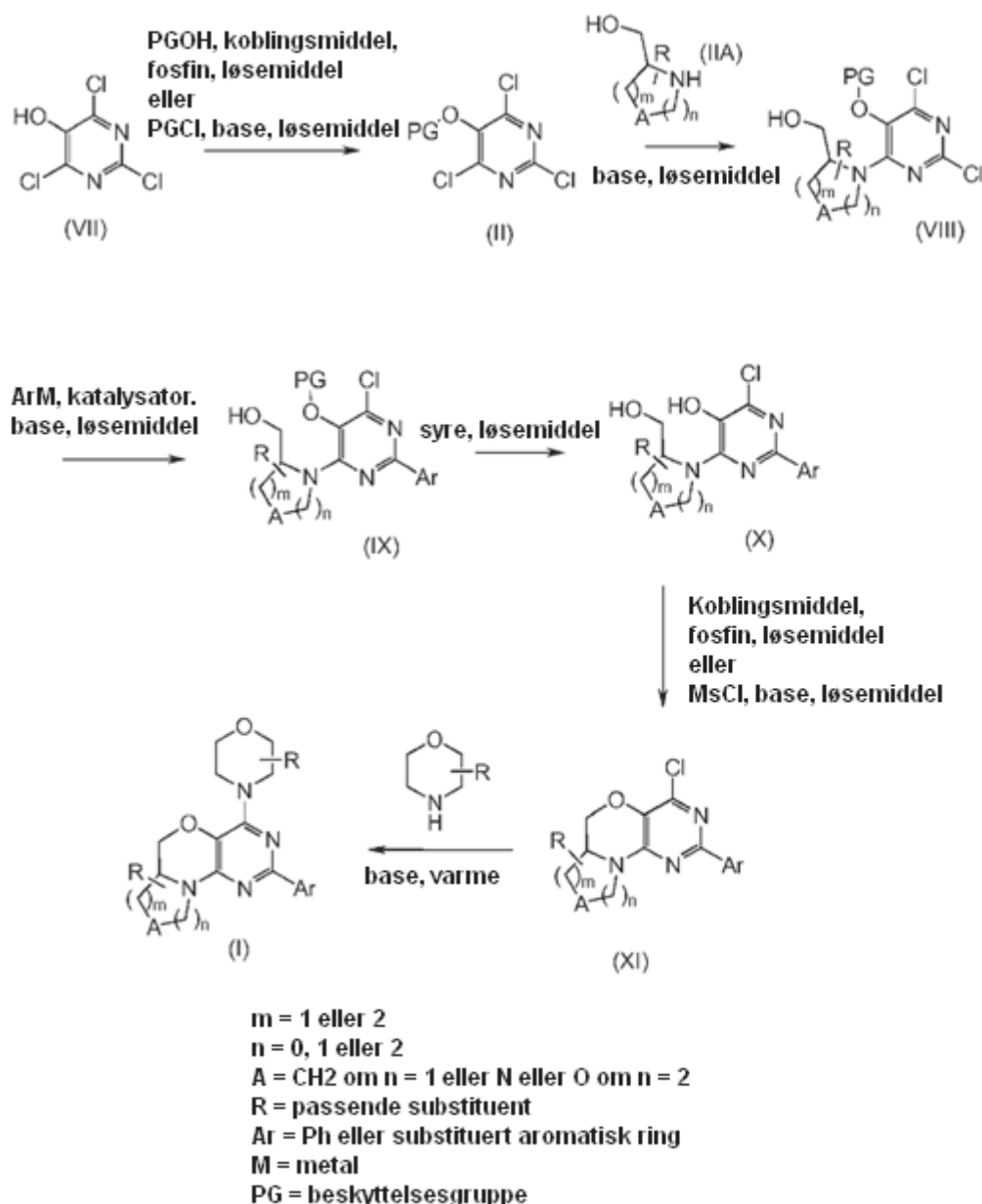
- 20 med et cyklisk amin med formel (IIA) i nærvær av en base så som trietylamin i et løsningsmiddel så som etanol ved omgivelsestemperatur, hvilket gir diklorider med formel (VII). Forbindelser med formel (IX) kan fremstilles ved reaksjon mellom

forbindelser med formel (VIII) og en aryl eller heteroarylmetallert reaktant så som en heteroarylboronsyre, boronsyreester eller et stannan i nærvær av en

- 25 overgangsmetallkatalysator så som $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ og en base så som vandig natriumkarbonat i et løsningsmiddel så som acetonitril under mikrobølgebestråling ved en temperaturer på opptil 150 °C. For voluminøse beskyttelsesgrupper, f.eks. PG = p-metoksybenzen eller PG = tert-butylidifenylsilan kan denne substitusjon skje med regiospesifikk kontroll hvilket gir 2-aryl eller 2-heteroarylforbindelser med formel (IX).

- 30 Fenoler med formel (X) kan dannes ved avbeskyttelse av forbindelser (IX) ved anvendelse av en syre så som TFA i et løsningsmiddel så som DCM ved omgivelsestemperatur. Forbindelser med formel (X) kan omdannes til forbindelser med formel (XI) ved anvendelse av metodene beskrevet for omdannelsen av forbindelser med formel (IV) til forbindelser med formel (V) i Skjema 1. Til slutt kan pyrimidooksaziner
- 35 med formel (I) dannes ved reaksjon av forbindelser med formel (XI) ved omsetning med en morfolin (som omfatter passende substituenten R) i nærvær av en base så som

trietylamin i et løsningsmiddel så som etanol ved temperaturer opptil tilbakebøl.



Skjema 2

EKSEMPLER

[0197] De kjemiske reaksjoner beskrevet i eksemplene kan lett tilpasses for å fremstille flere andre PI3K inhibitorer ifølge oppfinnelsen og alternative metoder for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er ansett å være innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. For eksempel kan syntese av ikke-eksemplifisert forbindelser ifølge oppfinnelsen med hell utføres ved modifikasjoner kjent for fagfolk på området, f.eks. ved passende beskyttelse av reaktive funksjonelle grupper, ved anvendelse av andre egnede reagenser kjent på området forskjellig fra de beskrevet og/eller ved rutinemessige modifikasjoner av reaksjonsbetingelser. Alternativt vil

andre reaksjoner enn de beskrevet her eller kjent på området være anvendelige for fremstilling av andre forbindelser ifølge oppfinnelsen.

[0198] I eksemplene beskrevet nedenfor, hvis ikke annet er angitt er alle temperaturer

- 5 angitt i grader Celsius. Reagenser ble anskaffet fra kommersielle leverandører så som Sigma Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge og ble anvendt uten ytterligere rensning hvis ikke annet er angitt. Reaksjonene angitt nedenfor ble utført generelt under et positivt trykk under nitrogen eller argon eller med et tørkerør (hvis ikke annet er angitt) i vannfrie løsningsmidler og reaksjonskolbene ble typisk utstyrt med
- 10 gummiseptum for innføring av substrater og reagenser via sprøyte. Glassutstyret ble ovntørket og/eller varm tørket. Kolonnekromatografi ble utført på et Biotage system (Produsent: Dyax Corporation) som har en silikagel-kolonne eller på en silika SEP PAK® patron (Waters). ¹H NMR spektra ble oppnådd ved 400 MHz i deuterert CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD eller d₆-acetonløsninger (angitt i ppm), ved anvendelse av kloroform som
- 15 referansestandard (7,25 ppm). Når toppmultiplisiteter er angitt anvendes følgende forkortelser: s (singlett), d (dublett), t (triplett), m (multippelt), br (bred topp), dd (dublett av dubletter), dt (dublett av tripletter). Koblingskonstanter, når gitt, er angitt i hertz (Hz).

- 20 **[0199]** HPLC ble utført ved følgende eksempler på metoder:

(A) LCMS kort metode - 10 min kjørt

HPLC-Agilent 1200

Mobil fase A	Vann med 0,05%TFA
Mobil fase B	Acetonitril med 0,05%TFA
Kolonne	Agilent ZORBAX SD-C18, 1,8µm, 2,1*30mm
Kolonne	
temperatur	40 grad C
LC gradient	3-95%B i 8,5 min, 95% i 2,5 min
LC Strømningshastighet	400µL/min
UV bølgelengde	220nm og 254nm

Masse Spec - Agilent quadrupole 6140

Ionisasjon	ESI positiv
Skonområde	110-800amu

- 25 (B) Waters Ackity/LCT lang metode - 20 min kjørt

Waters Ackity

UPLC

Mobil fase A	Waters med 0,05%TFA
Mobil fase B	Acetonitril med 0,05%TFA
Kolonne	Ackity UPLC BEH C18, 1,7µm, 2,1*50mm
Kolonne temperatur	40 grad C
LC gradient	2-98%B i 17,0 min, 98% i 1,5 min
LC Strømningshastighet	600µL/min
UV bølglengde	254nm

Masse Spec - Waters LCT Premier XE

5 (C) LCMS 2,5min Chiral metode

Mobil fase A: CO₂

Mobil fase B: metanol

Isokratiske betingelser: 25%B

Strømningshastighet: 5 ml/min

10 Utgangstrykk: 120 Bar

Temperatur: 40 grader C

Kolonne: ChiralCel OJ (4,6x50mm, 3µm)

Uv: 230nm

System: Berger Analytisk SFC/MS

15

Chiral rensning:

Betingelser A:

Mobil fase A: CO₂

Mobil fase B: metanol

20 Isokratiske betingelser: 25%B

Strømningshastighet: 60 ml/min

Utgangstrykk: 100 Bar

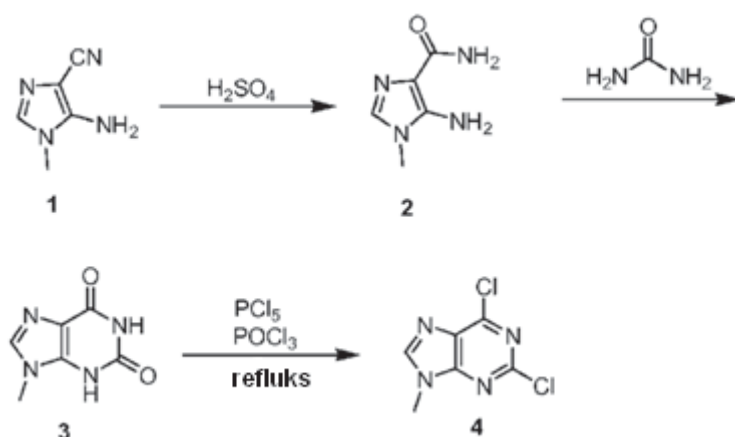
Temperatur: 40 grader C

Kolonne: ChiralCel OJ (21,2x250mm, 5µm)

25 Uv: 230nm

System: Berger MGII

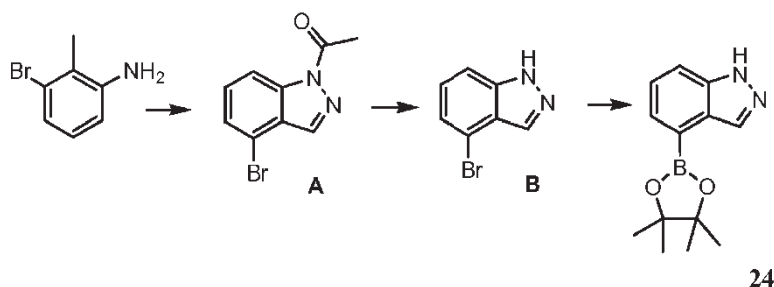
Eksempel 1 2,6-diklor-9-metyl-9H-purin 4

[0200]

[0201] Cyanogruppen med 5-amino-1-metyl-1H-imidazol-4-karbonitril **1** blir hydrolysert til amidet i svovelsyre, hvilket gir 5-amino-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid **2** som ble cyclisert med urinstoff til 9-metyl-1H-purin-2,6(3H,9H)-dion **3**. Klorering av **3** gir 2,6-diklor-9-metyl-9H-purin **4**.

Eksempel 2 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol 24 - metode 1

10 **[0202]**



[0203] Til en løsning av 3-brom-2-metyl anilin (5,0 g, 26,9 mmol) i kloroform (50 ml) ble tilsatt kaliumacetat (1,05 ekv., 28,2 mmol, 2,77 g). Eddiksyreanhydrid (2,0eq., 53,7 mmol, 5,07 ml) ble tilsatt med samtidig avkjøling i is-vann. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og et hvitt gelatinøst fast stoff ble dannet. 18-Krone-6 (0,2 ekv., 5,37 mmol, 1,42 g) ble tilsatt fulgt av *iso*-amyl nitritt (2,2 ekv., 59,1 mmol, 7,94 ml) og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølet og fordelt mellom kloroform (3 x 100 ml) og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (100 ml), separert og tørket (MgSO₄). Råproduktet ble inndampet på silika og renses ved kromatografi under eluering med 20% til 40% EtOAc-petrol, hvilket gir 1-(4-brom-indazol-1-yl)-etanon A (3,14 g, 49%) som et oransje, fast stoff og

4-brom-1H-indazol B (2,13 g, 40%) som et blekt oransje fast stoff. A ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$). B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,25 (1H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 7,46 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, br s).

5

[0204] Til en løsning av 1-(4-brom-indazol-1-yl)-etanon A (3,09 g, 12,9 mmol) i MeOH (50 ml) ble tilsatt 6N vandig HCl (30 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer. MeOH ble inndampet og blandingen fordelt mellom EtOAc (2 x 50 ml) og vann (50 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann (50 ml), separert og tørket (MgSO₄). Løsningsmidlet ble fjernet ved inndampning under redusert trykk, hvilket gir 4-brom-1H-indazol B (2,36 g, 93%).

10

[0205] Til en løsning av 4-brom-1H-indazol B (500 mg, 2,54 mmol) og bis(pinacolato)diboron (1,5 ekv., 3,81 mmol) i DMSO (20 ml) ble tilsatt kaliumacetat (3,0 ekv., 7,61 mmol, 747 mg; tørket med tørkepistol) og PdCl₂(dppf)₂ (3 mol%, 0,076 mmol, 62 mg). Blandingen ble avgasset med argon og oppvarmet ved 80 °C i 40 timer.

15

Reaksjonsblanding ble avkjølet og fordelt mellom vann (50 ml) og eter (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann (50 ml), separert og tørket (MgSO₄). Det rå materialet ble renset ved kromatografi under eluering med 30% til 40% EtOAc-petrol, hvilket gir en ikke sepparerbar 3:1 blanding av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-

20

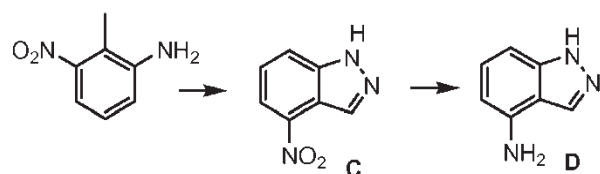
[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol **24** (369 mg, 60%) og indazol (60 mg, 20%), isolert som en gul gummi som stivnet ved henstand hvilket gir som et gråhvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, $J=8,4\text{Hz}$, 6,9Hz), 7,59 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=6,9\text{Hz}$), 10,00 (1H, br s), 8,45 (1H, s) og indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,09 (1H, s);

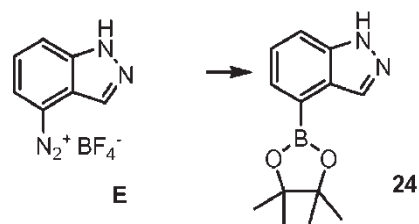
25

urenhet ved 1,25.

Eksempel 3 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol 24 - Metode

[0206]





[0207] Til en løsning av 2-metyl-3-nitroanilin (2,27 g, 14,91 mmol) i eddiksyre (60 ml) ble tilsatt en løsning av natriumnitritt (1,13 g, 1,1 ekv.) i vann (5 ml). Etter 2 timer ble
 5 den dyp røde løsning hellet over i is/ vann og det resulterende utfelte stoff oppsamlet ved filtrering, hvilket gir 4-nitro-1H-indazol C (1,98 g, 81%).

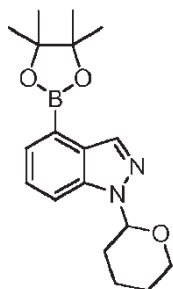
[0208] En blanding av 4-nitro-1H-indazol C (760 mg, 4,68 mmol), palladium på trekull (10%, katt.) og etanol (30 ml) ble omrørt under en ballong med hydrogen i 4 timer.

10 Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom celitt og løsningsmidlet fjernet *in vakuum*, hvilket gir 1H-indazol-4-ylamin D (631 mg, 100%).

[0209] En vandig løsning av natriumnitritt (337 mg, 4,89 mmol) i vann (2 ml) ble satt dråpevis til en suspensjon av 1H-indazol-4-ylamin D (631 mg, 4,74 mmol) i 6M saltsyre
 15 (7,2 ml) ved under 0 °C. Etter omrøring i 30 minutter ble natrium tetrafluorborat (724 mg) satt til reaksjonsblandingen. En viskøs løsning ble dannet, som ble filtrert og vasket raskt med vann, hvilket gir 1H-indazol-4-diazonium tetrafluorboratsalt E (218 mg, 20%) som et dyprødt fast stoff.

20 **[0210]** Tørr metanol (4 ml) ble spylt med argon i 5 minutter. Til dette ble tilsatt 1H-indazol-4-diazonium tetrafluorborat salt (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolatodiboron (239 mg, 1,0 ekv.) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II) klorid (20 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer og deretter filtrert gjennom celitt. Residuet ble renses ved anvendelse av flashkromatografi, hvilket gir 4-(4,4,5,5-tetrametyl-
 25 [1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol **24** (117 mg).

Eksempel 4 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol (Metode A)

[0211]**[0212]** Trinn A: Fremstilling av 4-klor-1*H*-indazol: Til en 250 ml kolbe med rørestav ble

tilsatt 2-metyl-3-kloranilin (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmol), kaliumacetat (8,3 g, 84,7 mmol)

5 og kloroform (120 ml). Denne blandingen ble avkjølt til 0 °C med omrøring. Til den

avkjølte blandingen ble dråpevis tilsatt eddiksyreanhydrid (20,0 ml, 212 mmol) over 2

minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 25 °C og omrørt i 1 time. På dette

tidspunkt ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 60 °C. Isoamyl nitritt (18,9 ml, 141

mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 60 °C. Når

10 fullstendig fullført ble vann (75 ml) og THF (150 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble

avkjølt til 0 °C. LiOH (20,7 g, 494 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt

ved 0 °C i 3 timer. Vann (200 ml) ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med EtOAc (300

ml, 100 ml). De organiske faser ble samlet, tørket med MgSO₄ og konsentrert *in vacuo*,

hvilket gir 4-klor-1*H*-indazol 11,07 g (100%) som et oransje, fast stoff. ¹H NMR (400

15 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz 1H), 7,31 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,17

(dd, *J* = 7 Hz, 1 Hz 1H). LCMS (ESI pos) *m/e* 153 (M+1).

[0213] Trinn B: Fremstilling av 4-klor-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol: Til en

1 L kolbe med mekanisk rører ble tilsatt 4-klor-1*H*-indazol (75,0 g, 0,492 mol),

20 pyridinium *p*-toluensulfonat (1,24 g, 4,92 mmol), CH₂Cl₂ (500 ml) og 3,4-dihydro-2*H*-

pyran (98,6 ml, 1,08 mol). Med omrøring ble denne blandingen oppvarmet til 45 °C i 16

timer. Analyse av reaksjonsblanding viser produksjon av begge isomerer av produktet.

Reaksjonen ble avkjølt til 25 °C og tilsatt CH₂Cl₂ (200 ml). Vasket løsningen med vann

(300 ml) og mettet NaHCO₃ (250 ml). Tørket de organiske faser med MgSO₄ og

25 konsentrert til tørrhet. Renset råproduktet ved oppløsning i EtOAc/heksaner (4:6, 1 L) og

tilsetning av SiO₂ (1,2 L). Blandingen ble filtrert og filterkaken vasket med

EtOAc/Heksaner (4:6, 2 L). De organiske faser ble konsentrert *in vacuo*, hvilket gir 4-

klor-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol 110,2 g (95%) som et oransje, fast stoff.

Isomer 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9 Hz, 1 Hz

30 1H), 7,29 (dd, *J* = 9 Hz, 8 Hz 1H), 7,15 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz 1H) 5,71 (dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz

1H) 4,02 (m, 1H) 3,55 (m, 1H) 2,51 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,55 (m, 3H). LCMS (ESI pos)

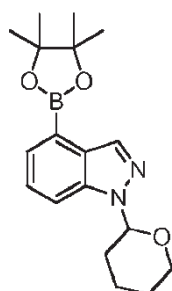
m/e 237 (M+1); Isomer 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,62 (dd,

$J = 9 \text{ Hz}$, 1 Hz 1H), 7,20 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 8 Hz 1H), 7,06 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 Hz 1H) 5,69 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 3 Hz 1H) 4,15 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 2,22 (m, 2H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1).

- 5 **[0214]** Trinn C: Fremstilling av 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol: Til en 500 ml kolbe med rørestav ble tilsatt 4-klor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol (10,0 g, 42,2 mmol), DMSO (176 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (6,2 g, 8,86 mmol), tricykloheksylfosfin (0,47 g, 1,69 mmol), bis(pinacolato)diboron (16,1 g, 63,4 mmol) og kaliumacetat (12,4 g, 0,127 mol). Med
- 10 omrøring ble blandingen oppvarmet til 130 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25 °C og EtOAc (600 ml) ble tilsatt og vasket med vann (2 x 250 ml). De organiske faser ble tørket med MgSO₄ og konsentrert *in vakuum* til tørrhet. Råproduktet ble rensed med SiO₂ plugg (120 g), under eluering med 10% EtOAc/Heksaner (1L) og 30% EtOAc/Heksaner (1 L). Filtratet ble konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 13,9 g
- 15 (100%) 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol som a 20% (vekt/vekt) løsning i etylacetat. ¹H NMR viser tilstedeværelsen av ca. 20 % (vekt/vekt) bis(pinacolato)diboron. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 14 \text{ Hz}$, 2 Hz 1H), 7,60 (dd, $J = 7 \text{ Hz}$, 1 Hz 1H), 7,31 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 7 Hz 1H) 5,65 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 3 Hz 1H) 4,05 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 2,59 (m, 1H) 2,15 (m, 1H)
- 20 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H) 1,34 (s, 12H). LCMS (ESI pos) m/e 245 (M+1).

Eksempel 5 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol (Metode B)

[0215]



25

- [0216]** Trinn A: Fremstilling av 4-nitro-1H-indazol: En blanding av 2-metyl-3-nitro anilin (200 g, 1,315 mol), eddiksyre (8000 ml) ble avkjølt til 15-20° C og en løsning av natriumnitritt (90,6 g, 1,315 mol) i vann (200 ml) ble langsomt tilsatt over 30 min. Etter tilsetningen ble reaksjons temp. øket til 25-30° C og reaksjonsblandingen ble omrørt ved
- 30 denne temp i 2-3 timer. Reaksjonsforløpet ble overvåket ved TLC og etter fullføring av reaksjon ble produkt filtrert og residuet ble vasket med eddiksyre (1000 ml). Eddiksyre

ble destillert under vakuum (550 mm Hg) under 80 °C og vann (8000 ml) ble tilsatt, avkjølt til 25-30 °C og omrørt i 30 min. Oppslemningen ble filtrert og vasket med vann (1000 ml). Råprodukt ble tørket under oppvarming ved 70-80 °C i 2 timer og deretter tatt opp i 5% etylacetat/n-heksan (100:2000 ml) løsning og omrørt i 1-1,5 timer ved

5 omgivelsestemperatur. Suspensjonen ble filtrert og vasket med 5% etylacetat/n-heksanblanding (25:475 ml). Det oppnådde produktet ble tørket under vakuum ved under 80 °C i 10 -12 timer, hvilket gir 4-nitro-1*H*-indazol som et brunt, fast stoff (150 g, 70%): Sm.p.: 200-203 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 13,4 (br, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2-7,95 (dd, 2H), 7,4 (m, 1H). ESMS m/z 164 (M+1). Renhet: 95% (HPLC)

10

[0217] Trinn B: Fremstilling av 4-amino-1*H*-indazol: En blanding av 4-nitro-1*H*-indazol (200 g, 1,22 mol) og 10% palladium på karbon (20,0 g,) i EtOH (3000 ml) ble hydrogenert ved omgivelsestemperatur (reaksjon var eksoterm og temperaturen økte til 50 °C). Etter fullføring av reaksjon ble katalysatoren fjernet ved filtrering. Løsningsmidlet

15 ble avdampet under vakuum ved under 80 °C og avkjølt til romtemperatur og n-heksan (1000 ml) ble satt til residuet og omrørt i 30 min. Isolert faststoff ble filtrert og vasket med n-heksan (200 ml). Produktet ble tørket under vakuum ved 70-80 °C i 10-12 timer, hvilket gir 4-amino-1*H*-indazol som et brunt, fast stoff (114 g, 70%), m. p.: 136-143 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12 (br, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,1-7,0 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 3,9

20 (m, 2H). ESMS m/z 134 (M+1). Renhet: 90-95% (HPLC)

[0218] Trinn C: Fremstilling av 4-jod-1*H*-indazol: En blanding av 4-amino-1*H*-indazol (50,0 g, 0,375 mol) i vann (100 ml) og kons. saltsyre (182 ml) ble avkjølt til -10 °C. Til dette ble en løsning av natriumnitritt (51,7 g, 0,75 mol) i vann dråpevis (75 ml) tilsatt

25 ved -10 °C over ca. 30 -60 min. (under tilsetning ble skumming observert). I en annen kolbe ble en blanding av kaliumjodid (311 g, 1,87 mol) i vann (3000 ml) fremstilt ved romtemperatur og til denne ble det ovenfor avkjølte diazoniumsalt ved 30-40 °C tilsatt over ca. 30-40 min. Reaksjonen ble holdt ved 30 °C i 1 time og etter fullføring av reaksjon ble etylacetat (500 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celitt.

30 Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 X 500 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med 5% hypoløsning (2 x 500 ml), saltvann (500 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Råprodukt ble rensset ved kromatografi (silikagel, heksan, 15-20% etylacetat/heksan) hvilket gir 4-jod-1*H*-indazol som et oransje, fast stoff (23,0 g, 25%). Sm.p.: 151 - 177 C: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12,4 (br, 1H), 8,0

35 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (d, 1H). ESMS m/z 245 (M+1). Renhet: 95-98% (HPLC).

[0219] Trinn D: Fremstilling av 4-jod-1- (2-tetrahydropyranyl) indazol: En blanding av 4-amino-1*H*-indazol (250,0 g, 1,024 mol), 3,4-dihydro-2H-pyran (126,0 g, 1,5 mol) og

PPTS (2,57 g, 0,01 mol) i CH_2Cl_2 (1250 ml) ble oppvarmet til 50 °C i 2 timer.

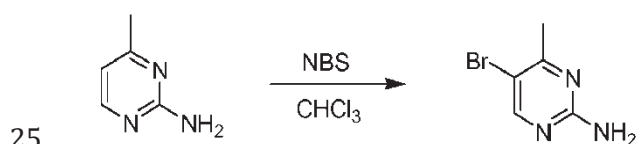
Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over i vann (625 ml), fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (250 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med vann (625 ml), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert.

- 5 Råresiduet ble rensert ved kromatografi (silikagel, heksan, 5-10% etylacetat/heksan) hvilket gir 4-jod-1- (2-tetrahydropyranyl) indazol som en olje (807,0 g, 60%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H). ESMS m/z 329 ($M+1$).

- 10 **[0220]** Trinn E: Fremstilling av 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol: En blanding av 4-jod-1- (2-tetrahydropyranyl) indazol (100 g, 0,304 mol), bispinacalotodiboran (96,4 g, 0,381 mol), PdCl_2 (dppf) (8,91 g, 0,012 mol) og kaliumacetat (85,97 g, 0,905 mol) i DMSO (500 ml) ble oppvarmet til 80 °C i 2-3 timer. Etter fullføring ble reaksjon avkjølt til romtemperatur og vann (1500
- 15 ml) ble tilsatt. Reaksjonsmassen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml) og kombinerte organiske faser ble inndampet, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Råprodukt ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, heksan, 5-10% etylacetat/heksan) for å oppnå 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol som viskøs brun olje (70,0 g, 70%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H) 1,4-1,2 (s, 12H). ESMS m/z 329 ($M+1$)
- 20

Eksempel 6 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl (1,3,2-dioksaborolan-2-yl)) pyrimidin-2-ylamin

[0221]



- [0222]** Til en løsning av 4-metylpyrimidin-2-ylamin (8,0 g, 0,073 mol) i kloroform (320 ml) ble tilsatt N-bromsuccinimid (13,7 g, 0,077 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i mørke i 18 timer. LC/MS anga fullføring av reaksjonen. Blandingen ble fortynnet med DCM, deretter vasket med 1N NaOH vandig løsning og saltvann, tørket over MgSO_4 ,
- 30 filtrert og konsentrert, hvilket gir 5-brom-4-metylpyrimidin-2-ylamin (12 g, Utbytte:

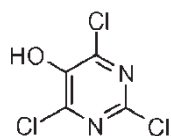
86%).



[0223] En blanding av 5-brom-4-metylpyrimidin-2-ylamin (5,0 g, 26 mmol), kaliumacetat (7,83 g, 79,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan (7,43 g, 29,2 mmol) i dioksan (140 ml) ble omrørt i 20 min under nitrogen. 1,1'-bis (difenylfosfino) ferrocen palladium (II) klorid diklormetanaddukt (1,08 g, 1,33 mmol) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 115 °C i 18 timer under nitrogen. Etter fullføring ble blandingen avkjølt og EtOAc ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble ultralydbehandlet og filtrert. Ytterligere EtOAc ble anvendt for vasking av det faste stoffet. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved kromatografi under eluering med 20~100% EtOAc/heksan, hvilket gir 4,5 g 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl (1,3,2-dioksaborolan-2-yl))pyrimidin-2-ylamin (utbytte: 74%). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 6,86 (br s, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,25 (s, 12 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 236,15, 154,07.

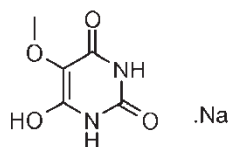
Eksempel 7 2,4,6-triklor-5-hydroksy-pyrimidin

[0224]



Trinn 1: 6-hydroksy-5-metoksy-1H-pyrimidin-2,4-dion, natriumsalt

[0225]

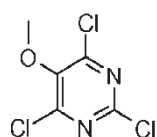


[0226] Under en atmosfære av nitrogen ble natriummetall (1,15 g, 0,05 mol) tilsatt porsjonsvis til etanol (tørket over 4 Å molekylsichter, 50 ml) ved 40°C og blandingen omrørt inntil en løsning ble dannet. Urinstoff (3,0 g, 0,05 mol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 100°C i 15 minutter for å fullføre oppløsningen . Reaksjonsblandingen ble

avkjølet noe og metoksymetylmalonat (8,1 g, 0,05 mol) tilsatt og et rosa/hvitt presipitat ble dannet nesten umiddelbart. ytterligere tørr etanol (10 ml) ble tilsatt for å opprettholde en rørbar blanding. Den resulterende suspensjon ble oppvarmet ved 100°C (tilbakeløp) i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vakuum* og residuet tørket under høyvakuum, hvilket gir 6-hydroksy-5-metoksy-1H-pyrimidin-2,4-dion, natriumsalt som et rosa/hvitt fast stoff anvendt i de påfølgende trinn uten analyse eller rensning.

Trinn 2: 2,4,6-triklor-5-metoksy-pyrimidin

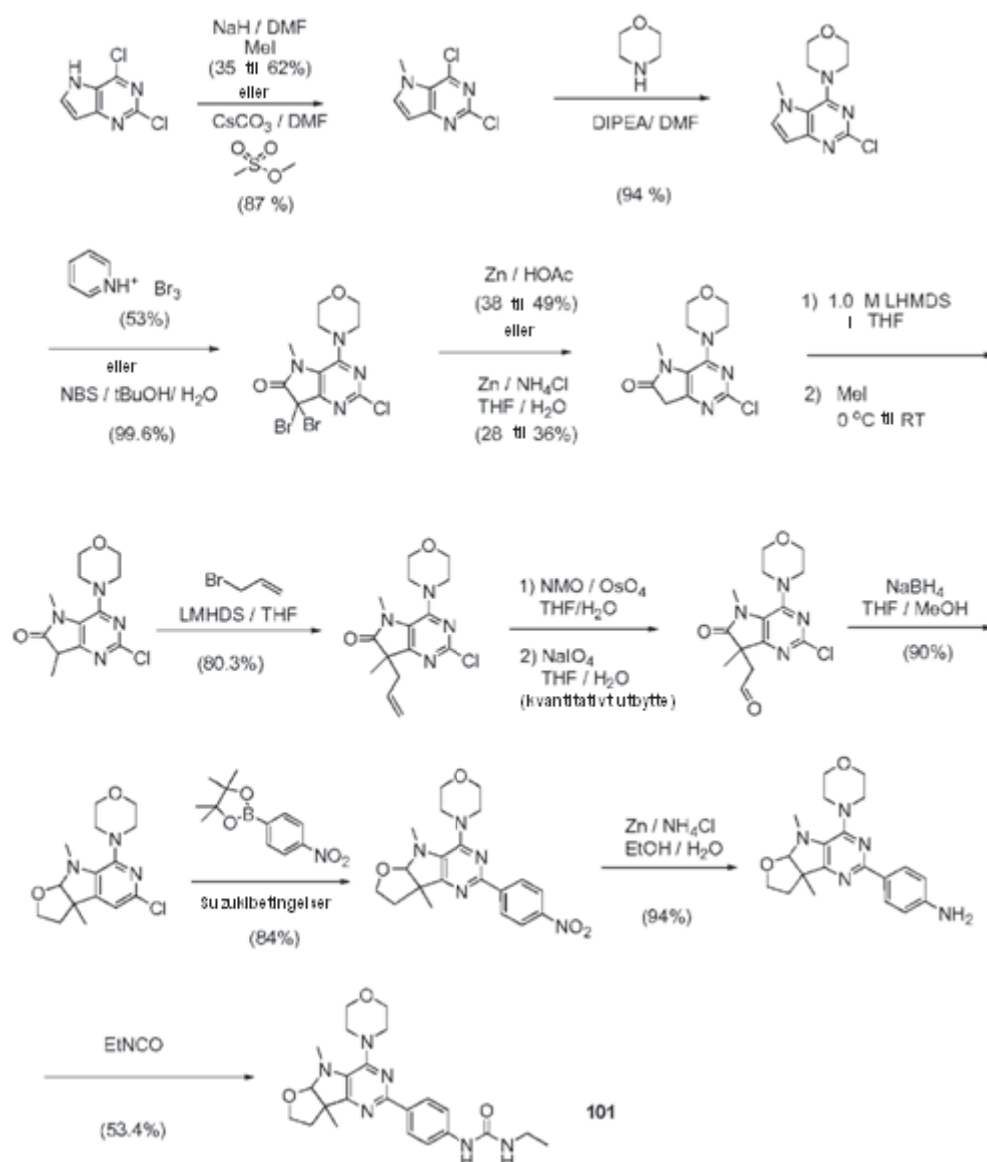
[0227]



[0228] 6-hydroksy-5-metoksy-1H-pyrimidin-2,4-dion, natriumsalt (21 mmol) ble suspendert i fosforoksyklorid (20 ml) og blandingen fordelt mellom to 20 ml mikrobølge reaksjon medisinglass. Reaksjonsblandinger ble oppvarmet ved 130-140°C (~10-12 bar) i 30 minutter ved anvendelse av mikrobølgebestråling (betydelig trykkøkning) De avkjølte reaksjonsblandinger ble forsiktig kombinert og hellet over i varmt (omtrent 40°C) vann og den resulterende blandingen ekstrahert to ganger med etylacetat, De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 2,4,6-triklor-5-metoksy-pyrimidin som et krystallinsk gul/brunt fast stoff (3,75 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃): 3,98 (3H, s).

[0229] Trinn 3: Under en atmosfære av nitrogen ble en løsning av 2,4,6-triklor-5-metoksy-pyrimidin (4,0 g, 18,7 mmol) i DCM (200 ml) avkjølt til 0°C og behandlet med borttribromid (ren, 6,6 ml, 65 mmol) dråpevis. Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur indikerte LCMS analyse fullstendig reaksjon. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og forsiktig fortynnet med metanol (25 ml) og reaksjonsblandingen fortynnet med vann (200 ml). Den vandige fasen ble vasket med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄) filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 2,4,6-triklor-5-hydroksy-pyrimidin som et blekt gyldenbrunt fast stoff (2,55 g, 71%). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 149,23 (C), 145,25 (C), 145,08 (C). LCMS: R_T = 2,65/2,77 [M-H]⁻ = 197/199.

Eksempel 101 1-[4-(3a,8-dimetyl-7-morfolin-4-yl-3,3a,8,8a-tetrahydro-2 timer-1-oksa-4,6,8-triaza-cyklopenta[a]inden-5-yl)-fenyl]-3-etyl-urinstoff 101

[0230]

[0231] Trinn 1: En blanding av 2,4-diklor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (2,67 g, 14,2 mmol), metansulfonsyre-metylester (1,26 ml, 14,9 mmol) og cesiumkarbonat (9,25 g, 28,4 mmol) i vannfri *N,N*-dimetylformamid (21 ml) ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og den organiske fasen ble vasket med 1:1 vann / saltvann (3X) og saltvann (1X), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råproduktet ble rensert ved silikagel kromatografi, hvilket gir 2,50 g (87,1 %) of 2,4-diklor-5-metyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin som et hvitt, fast stoff. MS(ESI) *m/z*: 202,2/204,1 [M+1]⁺.

[0232] Trinn 2: En blanding av 2,4-diklor-5-metyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (1,25 g, 6,19 mmol), morfolin (1,08 ml, 12,37 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (2,37 ml, 13,61

mmol) i *N,N*-dimetylformamid (36 ml) ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 1:1 dietyleter / etylacetat og den organiske fasen ble vasket med 1:1 vann / saltvann (3X) og saltvann (1X), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuum*. Råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi, hvilket gir 1,47 g (94,0%) of 4-(2-klor-5-metyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)morfolin som et hvitt, fast stoff. MS(ESI) *m/z*: 253,1/255,1 [M+1]⁺.

[0233] Trinn 3 Til en omrørt blanding av 4-(2-klor-5-metyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)morfolin (1,46 g, 5,78 mmol) i *tert*-butylalkohol (50 ml) og vann (20 ml) ved RT ble tilsatt NBS (3,08 g, 17,33 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 30 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuum*. Råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi, hvilket gir 2,45 g (99,4 %) 7,7-dibrom-2-klor-5-metyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on som et fast stoff. MS(ESI) *m/z*: 427 [M+1]⁺.

[0234] Trinn 4: Til 7,7-dibrom-2-klor-5-metyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on (1,70 g, 3,99 mmol) i 2M vandig ammoniumklorid-løsning (9,96 ml, 19,9 mmol) og THF (40 ml) ved 0 °C ble tilsatt sinkstøv (573,4 mg, 8,775 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og deretter fortynnet med DCM (40 ml). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ løsning, vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuum*. Råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi, hvilket gir 679 mg (63,4 %) of 2-klor-5-metyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on et fast stoff. MS(ESI) *m/z*: 269,2 [M+1]⁺.

[0235] Trinn 5: Til 2-klor-5-metyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on (466,0 mg, 1,73 mmol) i vannfri THF (25 ml) under N₂ ved -78 °C ble dråpevis tilsatt 1,0 M litium heksametyldisilazid i THF (3,8 ml, 3,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C under N₂ i 60 minutter. Metyljodid (0,32 ml, 5,20 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig NH₄Cl løsning og fortynnet med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuum*. Rensning ved silikagel kromatografi eluert med 20 til 100% etylacetat / heptan ga to forbindelser: 2-klor-5,7,7-trimetyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on (169,0 mg, 32,8%) med det første elueringsmiddel; MS(ESI) *m/z*: 297,0 [M+1]⁺ og 2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-

d]pyrimidin-6(7*H*)-on med det andre elueringsmiddel (63,8 mg, 13,0 %); MS(ESI) *m/z*: 283,2 [*M*+1]⁺.

[0236] Trinn 6: Til 2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on (92,0 mg, 0,32 mmol) i vannfri THF (5 ml) under N₂ ved -78 °C ble dråpevis tilsatt 1,0 M litium heksametyldisilazid i THF (0,65 ml, 0,65 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C under N₂ i 60 minutter. Allylbromid (0,062 ml, 0,72 mmol) oppløst i 0,5 ml THF ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig NH₄Cl løsning og fortynnet med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensning ved silikagelkromatografi eluert med 10 til 100% etylacetat / heptan ga 84,3 mg (80,3 %) of 7-allyl-2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on. MS(ESI) *m/z*: 323,1 [*M*+1]⁺.

[0237] Trinn 7: Til en omrørt løsning av 7-allyl-2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-on (80,0 mg, 0,25 mmol) i vannfri THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml) avkjølt til 0°C ble tilsatt *N*-metylmorfolin *N*-oksid (34,8 mg, 0,29 mmol), fulgt av 2,5% osmiumtetraoksid i *tert*-butanol. (0,033 ml, 0,025 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur under N₂ i 16 timer. Natriumsulfitt (312,4 mg, 2,48 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og deretter ekstrahert med etylacetat (2x). De kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Det rå mellomprodukt ble deretter fortynnet med vannfri THF (3,0 ml) og vann (1,0). Natrium periodat (79,5 mg, 0,372 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble ultralydbehandlet i 1 minutt og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*, hvilket gir 80,4 mg (99%) of 2-(2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-6-okso-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)acetaldehyd. MS(ESI) *m/z*: 325,1 [*M*+1]⁺.

[0238] Trinn 8: Til en omrørt løsning av 2-(2-klor-5,7-dimetyl-4-morfolino-6-okso-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)acetaldehyd (80,4 mg, 0,248 mmol) i THF (3,7 ml) og metanol (0,25 ml) ved 0 °C ble tilsatt natrium-borhydrid (20,6 mg, 0,55 mmol) i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur under N₂ i 5 timer og deretter fortynnet med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensning ved silikagelkromatografi eluert med 15 til 100% etylacetat / heptan ga 76 mg (99%) 4-(2-klor-5-

metyl- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-4-yl)morfolin.
MS(ESI) m/z : 311,2 $[M+1]^+$.

[0239] Trinn 9: I et mikrobølge medisinglass ble plassert 4-(2-klor-5-metyl- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-4-yl)morfolin (70,0 mg, 0,225 mmol), 4-nitrofenylboronsyre pinacol ester (70,1 mg, 0,281 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (18,2 mg, 0,016 mmol), natriumkarbonat (41,1 mg, 0,38 mmol) og kaliumkarbonat (49,8 mg, 0,36 mmol). Avgasset acetonitril (3,5 ml) og avgasset vann (1,0) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble underkastet mikrobølgebestråling ved 120°C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjon ble fortynnet med etylacetat og reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt for å fjerne overskudd av Pd. Den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Rensning ved silikagel kromatografi eluert med 10 til 100% etylacetat / heptan ga 75,3 mg (84,1 %) of 4-(5-metyl-2-(4-nitrofenyl)- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-4-yl)morfolin. MS(ESI) m/z : 398,3 $[M+1]^+$.

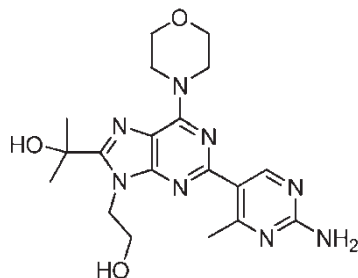
[0240] Trinn 10: Til en omrørt løsning av 4-(5-metyl-2-(4-nitrofenyl)- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-4-yl)morfolin (78,0 mg, 0,196 mmol) oppløst i etanol (4,7 ml) og vann (3,1 ml) ble tilsatt ammoniumklorid (210 mg, 3,93 mmol) fulgt av jern (54,8 mg, 0,982 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95°C i 2 timer og deretter fortynnet med 10% MeOH/DCM og mettet vandig NaHCO₃ løsning. Reaksjonsblandingen ble ultralydbehandlet og deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt for å fjerne jern. Filtratet ble ekstrahert med DCM (3x) og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å oppnå 68,0 mg (94,2%) of 4-(5-metyl-4-morfolino- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-2-yl)anilin som et hvitt skum. MS(ESI) m/z : 368,2 $[M+1]^+$.

[0241] Trinn 11: Til en omrørt løsning av 4-(5-metyl-4-morfolino- $\{3a,6\}$ -dimetylheksahydro- $2H$ -furo $[2,3-b]$ pyrrolo $\}[3,2-d]$ pyrimidin-2-yl)anilin (17,4 mg, 0,047 mmol) i vannfri 1,2-dikloretan (1,4 ml) ble tilsatt etylisocyanat (0,037 ml, 0,47 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50 °C under N₂ i 2 timer. Reaksjonen ble stanset med MeOH (1 ml). Flyktig løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og råproduktet ble rensert ved HPLC, hvilket gir 11,50 mg (55,4%) of **101** som dunaktig hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,81

(s, 3H), 2,15 (dd, $J = 12,2, 3,4$ Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS(ESI) m/z : 439,2 $[M+1]^+$.

Eksempel 102 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-metylpyrimidin-2-amin 102

5 **[0242]**

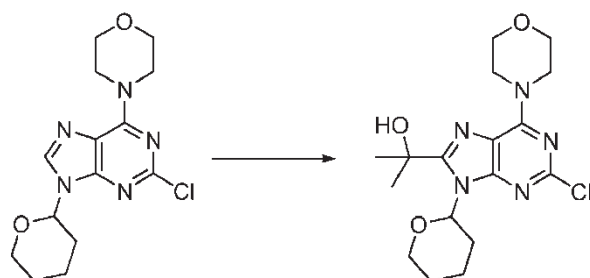


[0243] En blanding av 2-(2-(2-amino-4-metylpyrimidin-5-yl)-9-(2-hydroksyetyl)-6-morfolino-9H-purin-8-yl)propan-2-ol (550 mg, 1,3 mmol) og TFA (0,36 ml, 4,7 mmol) i toluen (9 ml) ble oppvarmet ved 110 °C og omrørt 4 timer. Reaksjonsblandingen ble
 10 avkjølt til romtemperatur og konsentrert i vakuum. Analytisk LC-MS indikerte omdannelse til det cykliske produkt samt eliminasjonsbiproduktet, 2-(2-(2-amino-4-metylpyrimidin-5-yl)-6-morfolino-8-(prop-1-en-2-yl)-9H-purin-9-yl)etanol. Det rå
 residuet ble oppløst i DMF (1 ml) og renses ved preparativ rp-HPLC. Denne prosessen ga
 302 mg (57% utbytte) **102**. MS (ESI⁺): m/z 397,4 ($M+H^+$). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ
 15 8,79 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,74 (s, 5H), 2,63 (s, 4H), 1,58 (s, 7H)

Eksempel 103 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 103

Trinn 1: 2-(2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)propan-2-ol
 20

[0244]

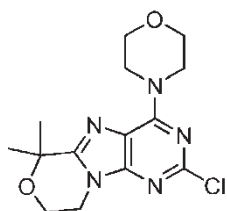


[0245] 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (20,0 g, 0,062 mol) ble avkjølt til -42 °C i THF (400 ml). En løsning av *n*-butyllitium (2,5 M i heksaner, 48 ml, 0,12 mol) ble tilsatt porsjonsvis over 10 min. Blandingen ble gradvis gul.

Reaksjonsblandingen ble deretter ble omrørt ved -42 °C i 30 minutter og deretter ble
 5 vannfri aceton (10 ml, 0,1 mol) tilsatt på én gang. Den resulterende reaksjonsblanding ble langsomt oppvarmet til 0 °C over en 2 tidsperiode. Blandingen ble deretter behandlet med vann, ekstrahert med EtOAc og tørket over MgSO₄. Oppslemningen ble filtrert og konsentrert i vakuum for å gi 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)propan-2-ol (23 g, 98%) som et gult, fast stoff. MS (ESI+): *m/z* 382,1
 10 (M+H⁺) 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)propan-2-ol.

Trinn 2: 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0246]



15 **[0247]** 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)propan-2-ol (23 g, 0,06 mol) ble suspendert i MeOH (270 ml) og en katalytisk mengde av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (1,22 g, 7,1 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C og omrørt i 16 timer. Løsningen ble homogen med forlenget oppvarmning. LC-MS indikerte fullstendig omdannelse til THP-avbeskyttet produkt.
 20 Reaksjonsblandingen ble konsentrert for å fullføre fjerning av MeOH og det resulterende faste stoffet ble deretter fortynnet med vann og EtOAc. Fasene ble fordelt og den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med EtOAc, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Rå 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)propan-2-ol (ca. 15,0 g, 50,4 mmol) ble behandlet med 1,2-dibrometan (8,7 ml, 100 mmol) og cesiumkarbonat (41,0 g, 126 mmol) i DMF
 25 (200 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90 °C i 1,5 timer. LC-MS indikerte fullstendig omdannelse til cyklisk produkt med ~10% av E2 eliminasjonsprodukt til stede. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over i en separasjonstrakt inneholdende 1 N HCl og EtOAc (50:50). Den vandige fasen ble ekstrahert mange ganger med EtOAc og de samlede organiske faser ble vasket én gang med vann. Påfølgende
 30 tørking over MgSO₄ ble fulgt av filtrering og konsentrasjon, hvilket gir et rått oljeaktig residu. Dette materialet ble lastet på en 300-g ISCO kolonne og renses ved langsomt gradient flash kolonnekromatografi (15-30% EtOAc i heptan). Fraksjoner inneholdende

det ønskede produkt ble konsentrert og tørket under høyvakuum trykk natten over, hvilket gir 14,3 g (88% utbytte) 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin. MS (ESI+): m/z 324,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4,07 (m, 8H), 3,72 (m, 4H), 1,57 (s, 6H)

5

[0248] Trinn 3: 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (180 mg, 0,56 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (5,1 ml) ble tilsatt 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin **25** (180 mg, 0,83 mmol) og 1,0 M of cesiumkarbonat i vann (1,7 ml). Reaksjonsblandingen ble avgasset i 5 min og

10

resirkulert med nitrogen-atmosfære. Deretter ble 1,1'-

bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium(II) klorid (54 mg, 0,067 mmol) tilsatt og blandingen ble avgasset og resirkulert igjen. Reaksjonsmedisinglass ble deretter underkastet mikrobølgebestråling i 20 minutter ved 140 °C. Faststoff presipitat dannet

15

tatt opp i DCM og rensset ved FCC (40 g, 0,5-4% MeOH i DCM, langsom gradient) for å isolere **103** som et gyldenbrunt pulver (56 mg, 27% utbytte). MS (ESI+): m/z 383,1 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 4,13 (m, 4H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 2,50 (s, 6H)

Eksempel 104 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-

20

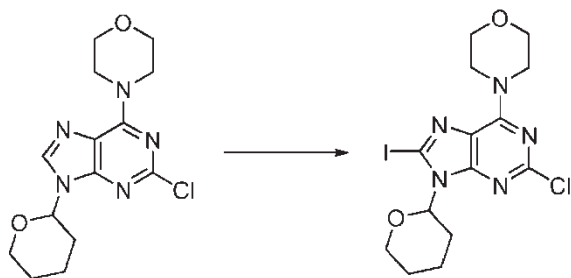
[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin 104

[0249] 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (180 mg, 0,56 mmol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (240 mg, 0,83 mmol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **104** (204 mg, 70% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 450 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,19 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,71 (s, 4H), 1,59 (s, 6H)

25

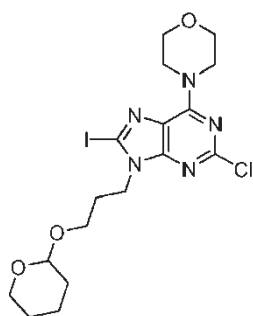
Eksempel 105 5-(4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 105

Trinn 1: 4-(2-klor-8-jod-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin

[0250]

[0251] Til en løsning av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (1,0 g, 3,1 mmol) og *N,N,N',N'*-tetrametylendiamin (0,7 ml, 4,6 mmol) i vannfri THF (23 ml) ved -42 °C ble dråpevis tilsatt 2,5 M *n*-butyllitium løsning i heksan (4,3 ml, 11,0 mmol) ned siden av reaksjonskolben. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved kald temperatur og holdt i 1 time før 1-klor-2-jodetan (1,4 ml, 15 mmol) ble innført. Omrøring ble fortsatt i en 1,5 timers periode. LC-MS indikerte at reaksjonen hadde nådd fullstendig omdannelse til det ønskede produkt. Reaksjonsblandingen ble deretter stoppet og opparbeidet med mettet NH₄Cl vandig løsning som ble ekstrahert med EtOAc (3 ganger), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum, hvilket gir 4-(2-klor-8-jod-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (1,4 g, 84% utbytte) bestemt ved LC-MS å være >90% renhet. MS (ESI⁺): *m/z* 450,1 (M+H⁺)

Trinn 2: 4-(2-klor-8-jod-9-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)-9H-purin-6-yl)morfolin

[0252]

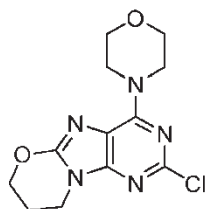
[0253] Til en suspensjon av 4-(2-klor-8-jod-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (0,655 g, 1,46 mmol) i metanol (6 ml) ble tilsatt en katalytisk mengde av *p*-toluensulfonsyre (25 mg, 0,14 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C for natten over. Etter denne tid ble blandingen avkjølt til romtemperatur og volumet av metanol redusert ved vakuuminndampning. Det resulterende residuet ble fortynnet med mettet vandig NaHCO₃ løsning. Den dannede fellingen ble oppsamlet ved filtrering. Totalt ble 295 mg (56%) 4-(2-klor-8-jod-9H-purin-6-yl)morfolin oppnådd som et hvitt, fast stoff som ble oppløst i vannfri DMF (2,5 ml). Cesiumkarbonat (0,53 g, 1,61 mmol) ble

tilsatt og blandingen omrørt i 10 min ved 23 °C. Deretter ble 1-(2H-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-yloksy)-3-brompropan (0,54 g, 2,42 mmol) innført til blandingen. Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet ved 50 °C i 2 timer. Fullstendig omdannelse ble observert ved slutten av denne perioden. Reaksjonen ble opparbeidet ved fortykning med 1 N HCl og EtOAc. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. De samlede organiske faser ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved FCC (40 g silikagel kolonne, 0-50% EtOAc i heptan), hvilket gir 385 mg (94% utbytte) 4-(2-klor-8-jod-9-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)-9H-purin-6-yl)morfolin som et blekgult, fast stoff.

MS (ESI⁺): m/z 508,0 (M+H⁺)

Trinn 3: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin

[0254]



[0255] Til 4-(2-klor-8-jod-9-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)propyl)-9H-purin-6-yl)morfolin (0,39 g, 0,8 mmol) i metanol (5 ml) ble tilsatt *p*-toluensulfonsyre (10 mg, 0,08 mmol). Reaksjonsblanding ble oppvarmet ved 50 °C i 30 min, hvorefter utfelling ble observert som tegn på fullføring av reaksjonen. Dette ble bekreftet ved analytisk LC-MS. Reaksjonsblanding ble konsentrert i vakuum, hvilket gir 3-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propan-1-ol. Kobber(I) jodid (9 mg, 0,05 mmol), pikolinsyre (10 mg, 0,09 mmol) og kaliumfosfat (0,4 g, 1,9 mmol) ble kombinert i en ovnstørket 50-ml rundbunnet kolbe og evakuert/resirkulert med N₂ atmosfære. Deretter ble 3-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propan-1-ol oppløst i vannfri dimetylsulfoksid (6,7 ml) og innført via sprøyte. Hele blanding ble oppvarmet ved 80 °C i 20 timer. LC-MS indikerte god omdannelse til det ønskede produkt. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann og EtOAc, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved FCC (40 g silikagel kolonne, 0-100% EtOAc i heptan), hvilket gir 112 mg 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin (40%). MS (ESI⁺): m/z 296,2 (M+H⁺)

[0256] Trinn 4: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin (112 mg, 0,38 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin **25** (0,1 g, 0,454 mmol), 1 M cesiumkarbonat i vann (0,8 ml, 0,8 mmol) og acetonitril (0,8 ml) ble

plassert i et 10-ml CEM mikrobølge reaksjonsmedisinglass og lukket. Kolben ble langsomt evakuert under vakuum og erstattet med en nitrogen-atmosfære.

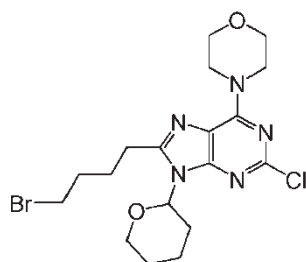
Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (43,8 mg, 0,038 mmol) ble innført og evakuering/N₂ syklus ble gjentatt. Reaksjonsblandingen ble bestrålet i mikrobølge ved 140 °C i 20 min.

- 5 LC-MS indikerte fullstendig omdannelse. Blandingen ble filtrert gjennom en kort plugg av Celite® under eluering med EtOAc og deretter konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved rp-HPLC for å gi **105** (62,3 mg, 46% utbytte). MS (ESI+): m/z 355,1 (M+H⁺)

Eksempel 106 5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 106

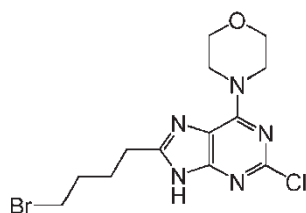
- 10 **Trinn 1: 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin**

[0257]



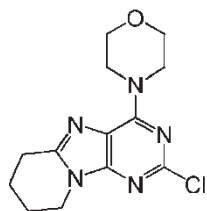
- [0258]** En løsning av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (Eksempel 118) (5,0 g, 15 mmol) og N, N, N', N'-tetrametyletyldiamin (3,5 ml, 23 mmol) i THF (110 ml) ble avkjølt til -42°C og behandlet med en løsning av 2,5M n-butyllitium i heksan (22 ml, 54 mmol) dråpevis over 5 minutter. Etter 30 minutter ved -42 °C ble 1, 4-dibrom-butan (8,9 ml, 75 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til 0 °C over 1 time og deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur i 90 minutter. Blandingen ble behandlet med en mettet løsning av NH₄Cl og fortynnet med etylacetat. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x) og De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin som et hvitt, fast stoff (1,1 g, 15%). LC/MS (ESI+): m/z 459 (M+H)
- 15
- 20
- 25

Trinn 2: 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9H-purin-6-yl)morfolin

[0259]

[0260] En suspensjon av 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (1,1 g, 2,4 mmol) i metanol (10 ml) ble behandlet med p-toluensulfonsyre (40 mg, 0,24 mmol) og oppvarmet natten over ved 50°C.

Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket gir 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9H-purin-6-yl)morfolin som et hvitt, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten noen ytterligere rensning (880 mg, kvantitativt). LC/MS (ESI+): m/z 375 (M+H)

Trinn 3: 4-(2-klor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-4-yl)morfolin**[0261]**

[0262] En suspensjon av 4-(8-(4-brombutyl)-2-klor-9H-purin-6-yl)morfolin (880 mg, 2,4 mmol) i DMSO (6,7 ml) ble behandlet med cesiumkarbonat (1,5 g, 4,7 mmol) og oppvarmet ved 50°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med vann og DCM og fæne separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 4-(2-klor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-4-yl)morfolin som et hvitt, fast stoff (460 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4,28 - 4,03 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 4H). LC/MS (ESI+): m/z 294 (M+H)

[0263] Trinn 4: Med Generell Prosedyre A ble 4-(2-klor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-4-yl)morfolin (310 mg, 1,0 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (300 mg, 1,4 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(O) (61 mg, 52 umol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (2,6 ml) og 1,0M Na₂CO₃ (2,0 ml) oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140 °C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensset ved HPLC, hvilket gir 106 som et hvitt, fast stoff (220 mg, 60%). ¹H NMR (500

MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,93 (s, 2H). LCMS: $R_T = 6,13$ min, $M+H^+ = 353,1$

Eksempel 107 5-(4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin 107

- 5 **[0264]** 4-(2-klor-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-4-yl)morfolin, fra Eksempel 106 (150 mg, 0,50 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (140 mg, 0,64 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(O) (29 mg, 25 μ mol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (1,2 ml) og 1,0M Na_2CO_3 (vandig) (0,94 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140 °C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble
- 10 konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensert ved HPLC, hvilket gir **107** som et hvitt, fast stoff (170 mg, 63%). 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,92 (s, 2H). LCMS: $R_T = 6,23$ min, $M+H^+ = 352,1$

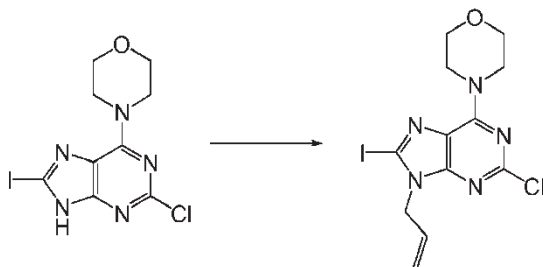
15 **Eksempel 108 5-(4-morfolino-8,9-dihydro-6H-timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin 108**

- [0265]** 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (80 mg, 0,0003 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (120 mg, 0,0004 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket
- 20 gir **108** (40 mg, 40% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 422 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,56 - 8,42 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,16 (d, $J = 20,6$ Hz, 8H), 3,80 - 3,58 (m, 4H)

Eksempel 109 5-(4-morfolino-7,8-dihydro-6H-timer-pyrrolo[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 109

25 **Trinn 1: 4-(9-allyl-2-klor-8-jod-9H-purin-6-yl)morfolin**

[0266]

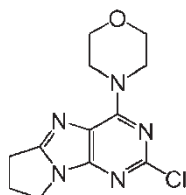


[0267] 4-(2-klor-8-jod-9H-purin-6-yl)morfolin (500 mg, 1,0 mmol) ble omrørt sammen med cesiumkarbonat (890 mg, 2,7 mmol) i DMF (4,2 ml) ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Allylbromid (0,36 ml, 4,1 mmol) ble innført og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50°C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med saltvann og DCM og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 4-(9-allyl-2-klor-8-jod-9H-purin-6-yl)morfolin som et hvitt skum (480 mg, 90%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5,94 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,73 (s, 4H).

LC/MS (ESI+): *m/z* 406 (M+H)

Trinn 2: 4-(2-klor-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-e]purin-4-yl)morfolin

[0268]



[0269] 4-(9-allyl-2-klor-8-jod-9H-purin-6-yl)morfolin (230 mg, 0,57 mmol) ble satt til en løsning av 0,50M 9-borabicyklo[3,3,1]nonan i heksan (1,7 ml) ved omgivelsestemperatur. THF ble satt til den oppløste reaksjonsblandingen. Ingen omdannelse trigget tilsetning av 0,50M 9-borabicyklo[3,3,1]nonan i heksan (1,7 ml) og reaksjonsblandingen omrørt i 15 timer. Kaliumfosfatmonohydrat (200 mg, 0,85 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (16 mg, 14 μmol, 2,5 mol%) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60°C i 15 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med vann og DCM og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flash kromatografi, hvilket gir 4-(2-klor-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-e]purin-4-yl)morfolin som et fast stoff (32 mg, 20%). LC/MS (ESI+): *m/z*

280 (M+H)

[0270] Trinn 3: 4-(2-klor-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2,1-e]purin-4-yl)morfolin (32 mg, 0,11 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (33 mg, 0,15 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (6,6 mg, 5,7 μmol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (0,28 ml) og 1,0M Na₂CO₃ (0,22 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140°C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensset ved HPLC, hvilket gir **109** som et hvitt, fast stoff (1,7 mg, 4,4%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H),

7,75 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,85 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 6H), 3,73 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LCMS: $R_T = 3,48$ min, $M+H^+ = 339,1$

Eksempel 110 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 110

[0271] 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (100 mg, 0,0003 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (110 mg, 0,00046 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **110** (54 mg, 50% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 406 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,60 - 7,41 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,17 (dd, $J = 18,0, 5,1$ Hz, 4H), 3,88 - 3,69 (m, 4H), 1,60 (s, 6H)

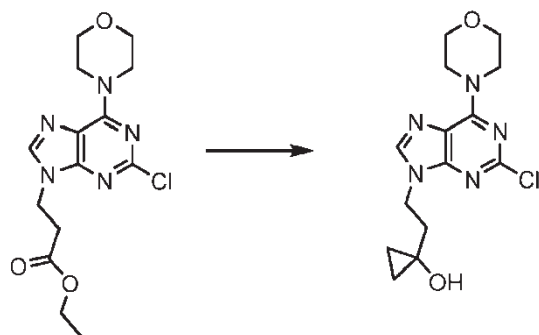
Eksempel 111 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin 111

[0272] 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (100 mg, 0,0003 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (110 mg, 0,0005 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **111** (75 mg, 70% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 382 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,86 - 3,65 (m, 4H), 1,57 (s, 6H)

Eksempel 112 5-(4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyklopropan]-2-yl)pyrimidin-2-amin 112

Trinn 1: 1-(2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyklopropanol

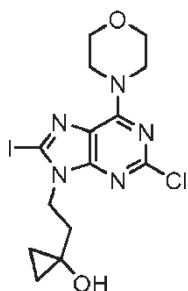
[0273]



[0274] En løsning av etyl 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat (500 mg, 1,5 mmol) i dietyleter (37 ml) ble behandlet med titan (IV) etoksid (31 μ L, 0,15 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av 3,0M etylmagnesiumbromid i eter (0,98 ml, 2,9 mmol) ved omgivelsestemperatur i 90 minutter. Partiell omdannelse trigget tilsetning av titan (IV) etoksid (31 μ L, 0,15 mmol) og 3,0M etylmagnesiumbromid i eter (0,98 ml, 2,9 mmol). Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen behandlet med en vandig 1,0M løsning av HCl (20 ml) og filtrert gjennom en plugg av celitt, vasking med etylacetat. Blandingen ble fortynnet med vann og etylacetat og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i EtOAc (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 1-(2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyklopropanol som en fargeløs olje (220 mg, 46%). LC/MS (ESI+): m/z 324 (M+H)

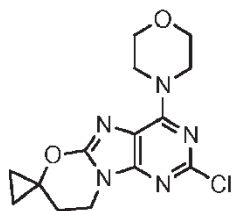
Trinn 2: 1-(2-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyklopropanol

[0275]



[0276] En løsning av 1-(2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyklopropanol (220 mg, 0,68 mmol) og N,N,N',N'-tetrametyletylen-diamin (0,15 ml, 1,0 mmol) i THF (4,9 ml) ble avkjølt til -42 °C og behandlet med en løsning av 2,5M n-butyllitium i heksan (1,5 ml, 3,7 mmol) dråpevis over 5 minutter. Etter 30 minutter ved -42 °C ble 1-klor-2-jodetan (0,31 ml, 3,3 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til 0°C over 1 time. Blandingen ble behandlet med en mettet løsning av NH₄Cl og fortynnet med etylacetat. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x) og de kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 1-(2-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyklopropanol som en fargeløs olje (220 mg, 71%). LC/MS (ESI+): m/z 450 (M+H)

Trinn 3: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyklopropan]

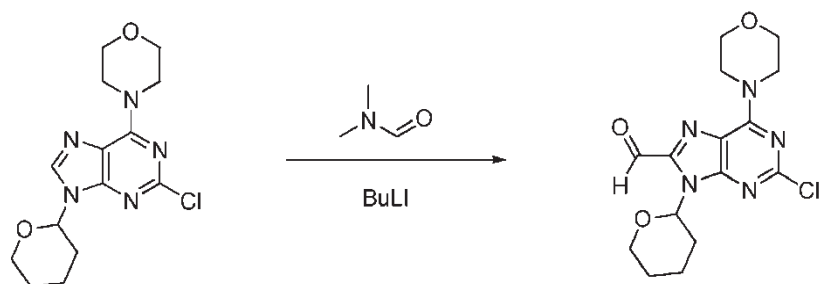
[0277]

[0278] Kobber (I) jodid (4,6 mg, 24 μmol), pikolinsyre (6,0 mg, 48 μmol) og kaliumfosfat (210 mg, 0,97 mmol) ble kombinert i en ovnstørket rundbunnet kolbe og evakuert/resirkulert med N_2 (3x). Deretter ble en løsning av 1-(2-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)etyl)cyclopropanol (220 mg, 0,48 mmol) oppløst i DMSO (3,4 ml) innført via sprøyte. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 °C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med vann og etylacetat og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i EtOAc (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyclopropan] som et gult, fast stoff (41 mg, 26%). LC/MS (ESI+): m/z 322 (M+H)

[0279] Trinn 4: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyclopropan] (37 mg, 0,11 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (33 mg, 0,15 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (6,6 mg, 5,7 μmol , 5,0 mol%) suspendert i MeCN (0,28 ml) og 1,0M Na_2CO_3 (0,22 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140°C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble renset ved HPLC, hvilket gir **112** som et hvitt, fast stoff (22 mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 2,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H). LCMS: R_T = 3,57 min, $M+H^+$ = 381,1.

Eksempel 113 5-(4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 113

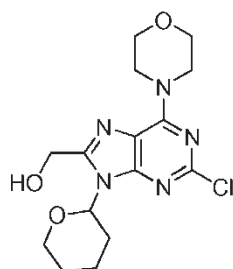
Trinn 1: 2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karbaldehyd

[0280]

[0281] Til en blanding av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (5 g, 20 mmol) i THF (100 ml) ved -78 °C ble tilsatt tetrametyletylendiamin (3,5 ml, 23 mmol) fulgt av 2,5 M of n-BuLi (9,3 ml, 23 mmol) dråpevis.

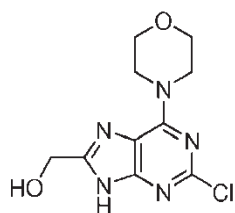
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time og deretter ble N,N-dimetylformamid (2,4 ml, 31 mmol) tilsatt og fortsette omrørt i 1 time ved -78 °C. Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet ble utgnidd med EtOAc, hvilket gir ren 2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karbaldehyd som et hvitt, fast stoff (4,5 g, 80% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 353 (M+H)

Trinn 2: (2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metanol

[0282]

[0283] 2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karbaldehyd (3,8 g, 11 mmol) i MeOH (22 ml) ble behandlet med natrium tetrahydroborat (0,817 g, 22 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet ble renset med isco med 0-80% EtOAc/heksan, hvilket gir ren (2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metanol (3,4 g, 89% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 354 (M+H)

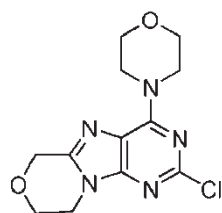
Trinn 3: (2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)metanol

[0284]

[0285] (2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metanol (3,4 g, 0,0096 mol) i MeOH (20 ml) ble behandlet med en katalytisk mengde av *p*-

- 5 toluensulfonsyre (0,25 g, 0,00144 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over og ble deretter konsentrert under redusere trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet, hvilket gir (2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)metanol (2,6 g, 100% utbytte). LC/MS (ESI+): *m/z* 271 (M+H)

10 **Trinn 4: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin**

[0286]

[0287] En blanding av (2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)metanol (1 g, 0,004 mol), 1,2-dibrometan (0,64 ml, 0,0074 mol) og cesiumkarbonat (3,6 g, 0,011 mol) i DMF (14 ml) ble oppvarmet ved 90 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved isco med 0-50% EtOAc/heksan, hvilket gir 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (0,7 g, 60%). LC/MS (ESI+): *m/z* 297 (M+H)

20

[0288] Trinn 5: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (160 mg, 0,00056 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (180 mg, 0,00083 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **113** (40 mg, 15% utbytte) sammen med noe biprodukt, (2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-6-morfolino-9-vinyl-9H-purin-8-yl)metanol (7 mg). LC/MS (ESI+): *m/z* 355 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,34 - 4,07 (m, 8H), 3,90 - 3,63 (m, 4H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 2H), 7,35 (dd, *J* = 15,9, 9,5 Hz, 1H),

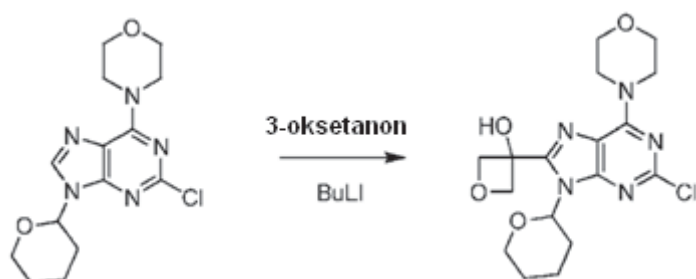
25

7,05 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,88 - 3,63 (m, 4H)

Eksempel 114 5-(4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan]-2-yl)pyrimidin-2-amin 114

5 Trinn 1: 3-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol

[0289]

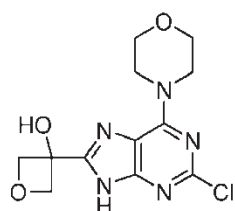


[0290] Til en blanding av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (2,9 g, 9 mmol) i THF (50 ml) ved -78°C ble tilsatt 2,5 M of *n*-BuLi (9 ml, 22 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og deretter ble 3-oxetanon (1,3 ml, 18 mmol) tilsatt og fortsatt omrørt i 2 timer ved -78°C .

Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Det rå materialet ble rensert ved Isco kromatografi med 0-100% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 3-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol som et hvitt, fast stoff (2,5 g, 70% utbytte). LC/MS (ESI⁺): m/z 397 ($M+H$)

20 Trinn 2: 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol

[0291]

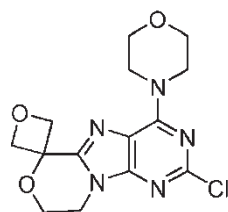


[0292] 3-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol (1,8 g, 0,0045 mol) i MeOH (50 ml) ble behandlet med katalytisk mengde av *p*-

toluensulfonsyre (78 mg, 0,00044 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over og ble deretter konsentrert under redusere trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet, hvilket gir 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol (1,2 g, 84% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 312 (M+H)

Trinn 3: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan]

[0293]

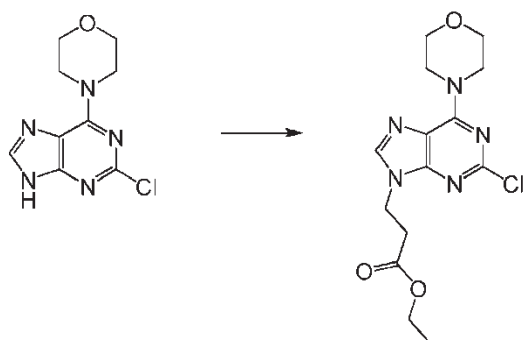


- 10 **[0294]** En blanding av 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)oxetan-3-ol (356 mg, 0,0011 mol), 1,2-dibrometan (0,21 ml, 0,0024 mol) og cesiumkarbonat (1,13 g, 0,0034 mol) i DMF (4 ml) ble oppvarmet ved 90°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved isco med 0-80%
 15 EtOAc/heksan, hvilket gir 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan] (0,34 g, 85%). LC/MS (ESI+): m/z 339 (M+H)

- [0295]** Trinn 4: 2-klor-4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan] (200 mg, 0,0006 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (210 mg, 0,00095 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki
 20 palladium betingelser, hvilket gir **114** (0,123 mg, 60% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 397 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,1 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 4,97 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 4,72 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,90 - 3,62 (m, 4H)

- Eksempel 115 5-(7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 115**

Trinn 1: etyl 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat

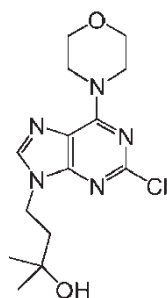
[0296]

[0297] En løsning av 4-(2-klor-9H-purin-6-yl)morfolin (3,0 g, 13 mmol) i DMF (39 ml) ble behandlet med cesiumkarbonat (8,2 g, 25 mmol) og omrørt ved

- 5 omgivelsestemperatur i 10 minutter. 3-brompropansyre, etylester (6,8 g, 38 mmol) ble innført og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50°C i 2 timer. Partiell omdannelse trigget tilsetning av cesiumkarbonat (8,2 g, 25 mmol) og 3-brompropansyre, etylester (6,8 g, 38 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med saltvann og DCM og fasene
- 10 separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flash kromatografi, hvilket gir etyl 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat som et hvitt, fast stoff (3,5 g, 83%). LC/MS (ESI+): m/z 340 (M+H)

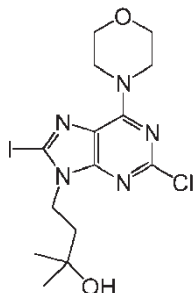
Trinn 2: 4-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol

15 **[0298]**

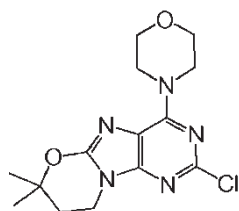


[0299] En løsning av etyl 3-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat (500 mg, 1,5 mmol) i THF (30 ml) ved 0 °C ble behandlet dråpevis med en løsning av 3,0M

- 20 metylmagnesiumklorid i THF (2,0 ml). Etter 90 minutter ved 0 °C, ble reaksjonsblandingen behandlet med en mettet løsning av NH₄Cl og fortynnet med saltvann og DCM og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 4-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol som et hvitt skum (452 mg, 94%). LC/MS (ESI+): m/z 326 (M+H)

Trinn 3: 4-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol**[0300]**

[0301] En løsning av 4-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol (360 mg, 1,1 mmol) og N, N, N', N'-tetrametyletylendiamin (0,25 ml, 1,7 mmol) i THF (8,1 ml) ble avkjølt til -42°C og behandlet dråpevis med en løsning av 2,5M n-butyllitium i heksan (BuLi, 2,0 ml, 5,0 mmol) over 5 minutter. Etter 30 minutter ved -42°C ble 1-klor-2-jodetan (0,51 ml, 5,4 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til 0°C over 1 time. Blandingen ble behandlet med en mettet løsning av NH₄Cl og fortynnet med etylacetat. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x) og de kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flash kromatografi, hvilket gir 4-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol som et hvitt skum (390 mg, 78%). LC/MS (ESI+): m/z 452 (M+H)

Trinn 4: 2-klor-7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin**[0302]**

[0303] Kobber (I) jodid (3,2 mg, 17 umol), pikolinsyre (4,1 mg, 33 umol) og kaliumfosfat (140 mg, 0,67 mmol) ble kombinert i en ovnstørket rundbunnet kolbe og evakuert/resirkulert med N₂ (3x). Deretter ble en løsning av 4-(2-klor-8-jod-6-morfolino-9H-purin-9-yl)-2-metylbutan-2-ol (150 mg, 0,33 mmol) oppløst i DMSO (2,4 ml) innført via sprøyte. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C i 20 timer. Partiell omdannelse trigget tilsetning av kobber (I) jodid (3,2 mg, 17 umol), pikolinsyre (4,1 mg, 33 umol) og kaliumfosfat (140 mg, 0,67 mmol) og reaksjonsblandingen fortsatt omrørt ved 80°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med vann og etylacetat og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert

inn i EtOAc (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flash kromatografi, hvilket gir 2-klor-7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin som et hvitt, fast stoff (61 mg, 56%). LC/MS (ESI+): m/z 324 (M+H)

5

[0304] Trinn 5: 2-klor-7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7H-[1,3]oksazino[2,3-e]purin (61 mg, 0,19 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (54 mg, 0,24 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (11 mg, 9,4 μ mol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (0,46 ml) og 1,0M Na₂CO₃(vandig) (0,36 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140°C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensert ved HPLC, hvilket gir **115** som et hvitt, fast stoff (27 mg, 37%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 6H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 2,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H). LCMS: R_T = 2,75 min, M+H⁺ = 383,1

10

15 **Eksempel 116 5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin 116**

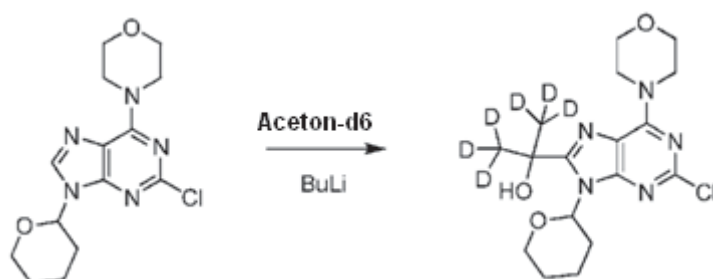
[0305] 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin, fra Eksempellene 139 og 140 (100 mg, 0,0003 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (120 mg, 0,00055 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **116** (56 mg, 56% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,87 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,10 (m, 8H), 3,75 (t, J = 4,6 Hz, 4H)

20

25 **Eksempel 117 5-(6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 117**

Trinn 1: 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol

[0306]

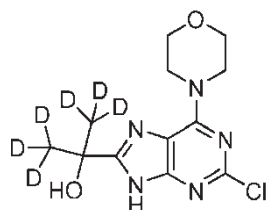


[0307] Til en blanding av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (5 g, 0,02 mol) i THF (100 ml) ved -78 °C ble dråpevist tilsatt 2,5 M of n-BuLi (12 ml, 0,031 mol) . Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 30 minutter og deretter ble aceton-d₆ (2,5 ml, 0,034 mol) tilsatt og fortsatt omrørt i 2 timer ved -78 °C.

5 Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet ble renset ved Isco kromatografi med 0-100% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol som et hvitt, fast stoff (5,7 g, 95% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 389 (M+H)

10 **Trinn 2: 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol**

[0308]



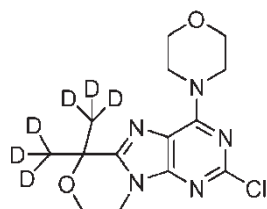
[0309] 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol (5,7 g, 0,015 mol) i MeOH (59 ml) ble behandlet med en

15 katalytisk mengde av *p*-toluensulfonsyre (253 mg, 0,00147 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over og ble deretter konsentrert under redusere trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet, hvilket gir 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol (4,5 g, 100% utbytte). LC/MS

20 (ESI+): m/z 304 (M+H)

Trinn 3: 2-klor-6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0310]



25 **[0311]** En blanding av 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-1,3-heksadeuterio-propan-2-ol (2 g, 0,006 mol), 1,2-dibrometan (1,13 ml, 0,013 mol) og cesiumkarbonat (6,4 g, 0,02 mol) i DMF (4 ml) ble oppvarmet ved 90 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble

filtrert og fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO_4 og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved isco med 0-80% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 2-klor-6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (1,64 g, 82%). LC/MS (ESI+): m/z 331 (M+H)

5

[0312] Trinn 4: 2-klor-6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (1,6 g, 0,0048 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (1,6 g, 0,00073 mol) ble omsatt under Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **117** (600 mg, 32% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 389 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, $J=13,7$ Hz, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 2H)

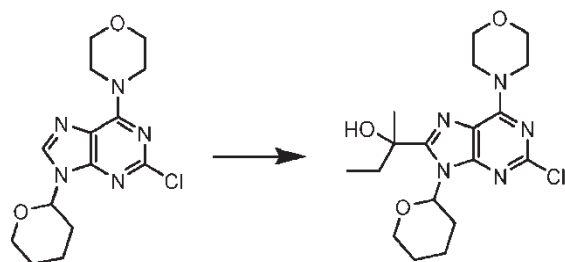
10

Eksempel 118 (S)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 118

Trinn 1: 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)butan-2-ol

15

[0313]

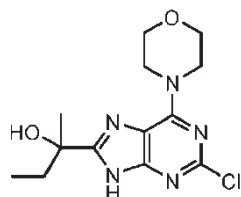


[0314] En løsning av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (5,0 g, 15 mmol) i THF (100 ml) ble avkjølt til -42°C og dråpevis behandlet med en løsning av 2,5M n-butyllitium (n-BuLi) i heksan (12,35 ml, 31 mmol) over 5 minutter. Etter 15 min ved -42°C ble 2-butanon (3,1 ml, 34 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen langsomt oppvarmet til 0°C over 2 timer. Blandingen ble behandlet med vann og fortynnet med etylacetat. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x) og De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum for å gi 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)butan-2-ol som a gult-oransje skum (quant). LC/MS (ESI+): m/z 396 (M+H)

20

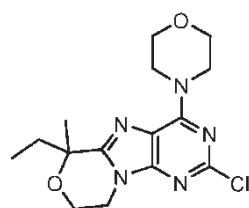
25

Trinn 2: 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)butan-2-ol

[0315]

[0316] En suspensjon av 2-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)butan-2-ol (3,87 g, 9,8 mmol) i metanol (110 ml) ble behandlet med p-toluensulfonsyre (170 mg, 0,98 mmol) og oppvarmet natten over ved 50°C. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket gir 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)butan-2-ol som et hvitt, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning (3,0 g, quant). LC/MS (ESI+): m/z 312 (M+H)

Trinn 3: 2-klor-6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0317]

[0318] 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)butan-2-ol (1,0 g, 3,3 mmol) ble oppløst i DMF (13 ml) og behandlet med 1,2-dibrometan (0,57 ml, 6,6 mmol) og cesiumkarbonat (3,2 g, 9,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90°C i 2 timer og avkjølt til omgivelsestemperatur. Blandingen ble fortynnet med vann og DCM og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 2-klor-6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin som et hvitt, fast stoff (730 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4,22 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LC/MS (ESI+): m/z 338 (M+H)

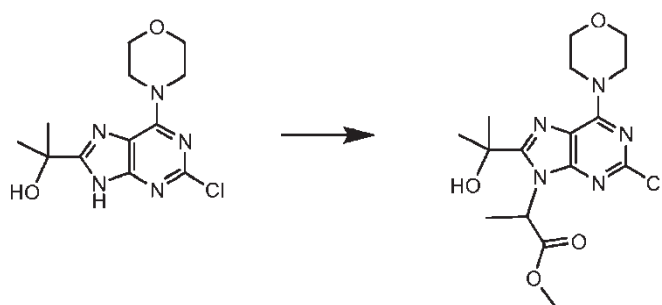
[0319] Trinn 4: 2-klor-6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (730 mg, 2,2 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (620 mg, 2,8 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (120 mg, 0,11 mmol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (5,2 ml) og 1,0M Na₂CO₃(vandig) (4,1 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140 °C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensset ved SFC

(betingelse A) over 30min, 35 ml/min] for å separere de to enantiomerer **118** og **120**, hvilket gir **118** som et hvitt, fast stoff (120 mg og 116 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,29 - 4,01 (m, 8H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 2,00 (dq, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS: R_T = 9,49 min, M+H⁺ = 397,1. Enantiomerer **118** og **120** ble analysert og separert ved chiral LCMS, rt = 1,20 min og 1,65 min med mobil fase A = CO₂, mobil fase B = metanol, isokratisk 25% B, 5 ml/ min strømningshastighet, 40 °C., ChiralCel OJ (4,6 x 50 mm, 3 mikronpartikkel, 230 nm UV deteksjon, Berger Analytical SFC/MS

Eksempel 119 5-(6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 119

Trinn 1: metyl 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat

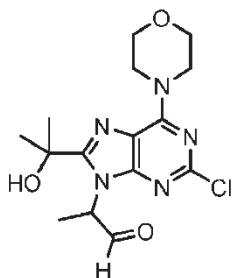
[0320]



[0321] 2-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)propan-2-ol (4,6 g, 15 mmol) ble oppløst i DMF (16 ml), behandlet med cesiumkarbonat (10 g, 31 mmol) og metyl 2-brompropanoat (7,6 g, 46 mmol) og oppvarmet ved 50 °C i 3 timer. Partiell omdannelse trigget tilsetning av cesiumkarbonat (10 g, 31 mmol) og metyl 2-brompropanoat (7,6 g, 46 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 20 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med vann og etylacetat og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3x), tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir metyl 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat som et gult skum (1,6 g, 26%). LC/MS (ESI⁺): m/z 384 (M+H)

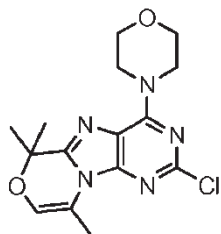
Trinn 2: 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanal

[0322]

[0323] Metyl 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanoat (1,6 g, 4,1 mmol) ble oppløst i THF (30 ml) og avkjølt til -78 °C.

- 5 Reaksjonsblandingen ble behandlet med en 1,0M løsning av litiumtetrahydroaluminat i THF (8,6 ml) og omrørt ved -78 °C i 1 time. En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble fortynnet med DCM. Reaksjonsblandingen ble behandlet med en mettet løsning av Rochelles salt og omrørt med høy hastighet ved omgivelsestemperatur i 1 time. Lagene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert inn i DCM/MeOH (3x),
- 10 tørket over natriumsulfat, filtrert og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanal som et hvitt skum (900 mg, 62%). LC/MS (ESI⁺): m/z 384 (M+H)

Trinn 3: 2-klor-6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0324]

- 15 **[0325]** En løsning av 2-(2-klor-8-(2-hydroksypropan-2-yl)-6-morfolino-9H-purin-9-yl)propanal (900 mg, 2,5 mmol) i toluen (8,1 ml), ble behandlet med trifluoreddiksyre (0,58 ml, 7,6 mmol) og oppvarmet ved 110°C i 4 timer. Partiell omdannelse trigget tilsetning av trifluoreddiksyre (1,0 ml) og blandingen ble omrørt natten over ved 110°C.
- 20 Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble gjenoppløst i DCM og absorbert på celitt for rensning ved flashkromatografi, hvilket gir 2-klor-6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin som et fast stoff (190 mg, 22%). LC/MS (ESI⁺): m/z 336/338 (M+H)

25

[0326] Trinn 4: 2-klor-6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (190

mg, 0,55 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (160 mg, 0,71 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (32 mg, 27 μ mol, 5,0 mol%) suspendert i MeCN (1,3 ml) og 1,0M Na₂CO₃(vandig) (1,0 ml) ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 140 °C i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet i vakuum. Det resulterende residuet ble rensert ved HPLC, hvilket gir **119** som et hvitt, fast stoff (120 mg, 54%). LC/MS (ESI+): m/z 395 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80 - 3,70 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,57 min, M+H⁺ = 395,2

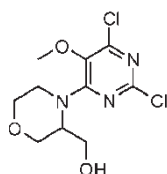
Eksempel 120 (R)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 120

[0327] Ved å følge metodene i Eksempel 118 ble R-enantiomeren **120** isolert.

Eksempel 121 5-(1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8 timer-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin 121

Trinn 1: [4-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-morfolin-3-yl]-metanol

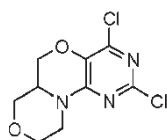
[0328]



[0329] En blanding av 2,4,6-triklor-5-metoksy-pyrimidin (1 g, 4,68 mmol), morfolin-3-yl-metanol hydroklorid (0,86 g, 5,6 mmol) og trietylamin (0,9 ml, 6,5 mmol) i IMS (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (SiO₂, 0 til 50% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir [4-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-morfolin-3-yl]-metanol (614 mg, 45%). LCMS (metode A): R_T = 2,63 min, [M+H]⁺ = 294/296.

Trinn 2: 1,3-diklor-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren

[0330]

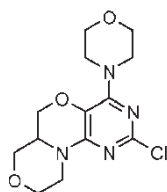


[0331] En blanding av [4-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-morfolin-3-yl]-metanol (614 mg, 2,09 mmol) og litiumklorid (246 mg, 5,80 mmol) i vannfri DMF (5 ml) ble

oppvarmet ved 160 °C i 10 minutter i en mikrobølgerektor og deretter konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 2,4-diklor-6-(3-hydroksymetyl-morfolin-4-yl)-pyrimidin-5-ol. DIAD (452 µL, 2,3 mmol) ble satt til en løsning av 2,4-diklor-6-(3-hydroksymetyl-morfolin-4-yl)-pyrimidin-5-ol (2 mmol) og trifenylfosfin (603 mg, 2,3 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) og
 5 blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 0 til 50% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 1,3-diklor-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren (200 mg, 37%). LCMS (metode A): R_T = 2,91 min, [M+H]⁺ = 262/264.

Trinn 3: 3-klor-1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren

[0332]



[0333] En blanding av 1,3-diklor-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren (100 mg, 0,38 mmol), morfolin (80 µL, 0,92 mmol) og trietylamin (70 µL, 0,50 mmol) i IMS (5 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 25 minutter i en mikrobølgerektor og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 0 til 10 til 15 til 25% etylacetat i pentan) hvilket gir 3-klor-1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren (45 mg, 38%). LCMS (metode A): R_T = 2,92 min, [M+H]⁺ = 313. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
 4,37 (1H, dd, J = 13,2, 3,0 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 10,8, 3,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 11,1, 3,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,8, 3,2 Hz), 3,80 (dd, J = 11,1, 8,4 Hz), 3,75 (4H, m), 3,66-3,53 (6H, m), 3,24 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,00 (1H, m).

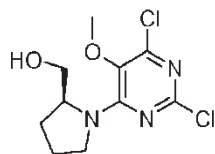
[0334] Trinn 4: En blanding av 3-klor-1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8H-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren (45 mg, 0,144 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (60 mg, 0,271 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) og natriumkarbonat (460 µL, 0,46 mmol, 1M vandig løsning) i acetonitril (2 ml) ble avgasset og oppvarmet ved 120 °C i 30 minutter i en mikrobølgerektor. Reaksjonsblandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron som ble
 25 vasket med metanol og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol. Den basiske fraksjoner ble samlet og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved omvendt fase HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 0,1% HCO₂H i vann on a gradient acetonitril 5-98%) hvilket gir **121** som et hvitt, fast stoff (3 mg, 6%). LCMS

(metode B): $R_T = 3,08$ min, $[M+H]^+ = 372$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,11 (2H, s), 5,18 (2H, bred s), 4,55 (1H, dd, $J = 13,5, 2,4$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J = 10,8, 3,1$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 11,5, 3,5$ Hz), 3,88 (2H, m), 3,81 (4H, m), 3,69-3,56 (6H, m), 3,29 (1H, t, $J = 11,5$ Hz), 3,02 (1H, m).

5 **Eksempel 122 5-((S)-6-Morfolin-4-yl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen-8-yl)-pyrimidin-2-ylamin 122**

Trinn 1: [(S)-1-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-yl]-metanol

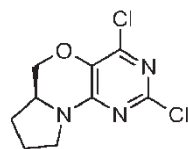
[0335]



- 10 **[0336]** En blanding av 2,4,6-triklor-5-metoksy-pyrimidin (1,2 g, 5,62 mmol), (S)-1-pyrrolidin-2-yl-metanol (1,1 ml, 11,3 mmol) og trietylamin (1,08 ml, 7,75 mmol) i IMS (36 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 0 til 50% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir [(S)-1-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-yl]-metanol (1,08 mg, 70%). LCMS (metode A): $R_T = 2,98$ min, $[M+H]^+ = 278/280$.
- 15

Trinn 2: (S)-6,8-diklor-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen

[0337]

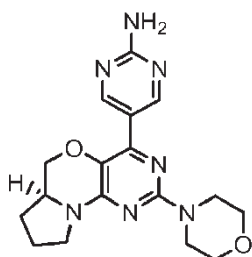


- 20 **[0338]** En blanding av [(S)-1-(2,6-diklor-5-metoksy-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-yl]-metanol (900 mg, 3,24 mmol) og litiumklorid (360 mg, 8,48 mmol) i vannfri DMF (10 ml) ble oppvarmet ved 160 °C i 10 minutter i en mikrobølgenreaktor og deretter konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 2,4-diklor-6-((S)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-5-ol. DIAD (700 μ L, 3,56 mmol) ble satt til en løsning av 2,4-diklor-6-((S)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-5-ol (3 mmol) og trifenyfosfin (900 mg, 3,43 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 0 til 20% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir (S)-6,8-diklor-2,3,3a,4-tetrahydro-
- 25

1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen. LCMS (metode A): $R_T = 2,98$ min, $[M+H]^+ = 246/248$.

[0339] Trinn 3: En blanding av (S)-6,8-diklor-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen (290 mg, 1,18 mmol), morfolin (275 μ L, 3,14 mmol) og trietylamin (242 μ L, 1,74 mmol) i IMS (11 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 20 minutter i en mikrobølge reaktor og deretter konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet ble gjenoppløst i acetonitril (2 ml) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (500 mg, 2,26 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (88 mg, 0,125 mmol) og natriumkarbonat (4 ml, 4,0 mmol, 1M vandig løsning) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avgasset og oppvarmet ved 120 °C i 30 minutter i en mikrobølgeraktor. Reaksjonsblandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron som ble vasket med metanol og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol. De basiske fraksjonene ble kombinert og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet ble rensed ved omvendt fase HPLC (Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 0,1% HCO_2H i vann gradient acetonitril 5-60%) hvilket gir **122** som et hvitt, fast stoff (30 mg, 8%). LCMS (metode B): $R_T = 3,34$ min, $[M+H]^+ = 356$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,15 (2H, s), 5,14 (2H, bred s), 4,48 (1H, dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz), 3,87-3,68 (10H, m), 3,62 (1H, m), 3,31 (1H, t, $J = 10,1$ Hz), 2,21-1,94 (3H, m), 1,50 (1H, m).

[0340] Også isolert ble regioisomeren 5-((S)-8-morfolin-4-yl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen-6-yl)-pyrimidin-2-ylamin (25 mg, 6%). LCMS (metode B): $R_T = 2,47$ min, $[M+H]^+ = 356$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,09 (2H, s), 5,14 (2H, bred s), 4,49 (1H, dd, $J = 10,8, 3,8$ Hz), 3,80-3,65 (10H, m), 3,66 (1H, m), 3,34 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 2,20-1,94 (3H, m), 1,48 (1H, m).



Eksempel 123 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)anilin 123

[0341] Til 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin fra Eksempel 103 og ved Generell Prosedyre A (266 mg, 0,82 mmol) i acetonitril (2,5 ml) ble tilsatt 4-aminofenylboronsyre, pinacolester (270 mg, 1,2 mmol) og 1,0 M cesiumkarbonat i vann (2,5 ml). Reaksjonsblandingen ble avgasset i 5 min og resirkulert

med nitrogen-atmosfære. Deretter ble bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)palladium(II) diklorid (29 mg, 0,041 mmol) tilsatt og blandingen ble avgasset og resirkulert igjen. Reaksjonsmedisinglasset ble deretter underkastet mikrobølgebestråling i 25 minutter ved 100 °C. Karet ble avkjølt til romtemperatur og ekstrahert to ganger med EtOAc. Tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Renset ved rp-HPLC for å gi **123** (151 mg, 48% utbytte). MS (ESI⁺): m/z 381,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 1,57 (s, 3H)

10 **Eksempel 124 1-(4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-metylurea 124**

[0342] Til en løsning av 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)anilin **123** (0,44 g, 1,2 mmol) i 1,2-dikloretan (10 ml) ble tilsatt trietylamin (0,35 ml, 2,5 mmol) og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C. Trifosgen (0,17 g, 0,57 mmol) ble langsomt tilsatt og blandingen ble deretter oppvarmet til 70 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur ved tilsetning av 2,0 M metylamin i THF (2,2 ml, 4,4 mmol) og den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. LC-MS indikerte fullstendig omdannelse og som et resultat ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og EtOAc. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert 3x med EtOAc. De organiske ekstrakter ble oppsamlet og tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Renset ved rp-HPLC for å gi **124** (122 mg, 25% utbytte). MS (ESI⁺): m/z 438,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,04 (q, J= 4,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (d, J= 3,4 Hz, 4H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 2,66 (d, J= 4,6 Hz, 3H), 1,58 (s, 6H)

Eksempel 125 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrazol-4-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 125

[0343] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μmol) omsatt, hvilket gir **125**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 1,57 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,67 min, M+H⁺ = 356

Eksempel 126 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin 126

[0344] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **126**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 4H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,64 min, $M+H^+$ = 382

Eksempel 127 6,6-dimetyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 127

[0345] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **127**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 12,3, 7,7 Hz, 4H), 1,57 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,94 min, $M+H^+$ = 370

Eksempel 128 3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol 128

[0346] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **128**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 4,5, 2,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,19 - 4,08 (m, 4H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,46 min, $M+H^+$ = 382

Eksempel 129 2-(1H-indazol-5-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 129

[0347] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **129**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 - 8,43 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,17 (dd, J = 16,1, 5,1 Hz, 4H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,47 min, $M+H^+$ = 406

Eksempel 130 6,6-dimetyl-2-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 130

[0348] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **130**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,16 (d, J = 26,1 Hz, 4H), 3,77 (s, 4H), 3,55 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,40 min, $M+H^+$ = 465

Eksempel 131 N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)metansulfonamid 131

[0349] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)metansulfonamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **131**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 3,07 (s, 3H), 1,62 (d, J = 11,5 Hz, 6H). LCMS: R_T = 5,36 min, $M+H^+$ = 459

Eksempel 132 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(6-morfolinopyridin-3-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 132

[0350] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **132**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (s, 4H), 3,74 (d, J = 14,7 Hz, 8H), 3,55 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 1,60 (d, J = 15,6 Hz, 6H). LCMS: R_T = 3,79 min, $M+H^+$ = 452

Eksempel 133 2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 133

[0351] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **133**.

5 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 1,58 (d, J = 9,4 Hz, 6H). LCMS: R_T = 4,82 min, $M+H^+$ = 446

Eksempel 134 2-(2-isopropoksy-pyridin-3-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 134

10 **[0352]** Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 2-isopropoksy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **134**.
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H),
15 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,73 (s, 4H), 1,59 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 6H). LCMS: R_T = 4,56 min, $M+H^+$ = 425

Eksempel 135 N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetamid 135

[0353] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)acetamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **135**.
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 18,4 Hz, 4H), 4,16 (s,
20 2H), 3,78 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,62 (d, J = 10,6 Hz, 6H). LCMS: R_T = 5,16 min, $M+H^+$ = 423

Eksempel 136 2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 136

[0354] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **136**.
LCMS: R_T = 3,81 min, $M+H^+$ = 384

Eksempel 137 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-ol 137

[0355] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-ol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **137**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,75 (s, 4H), 1,57 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,95 min, $M+H^+$ = 383

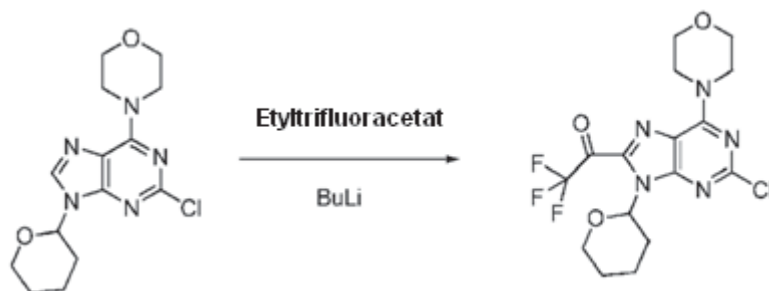
Eksempel 138 6-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-amin 138

[0356] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-3-amin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **138**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 4,25 - 3,97 (m, 8H), 3,74 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 1,55 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,44 min, $M+H^+$ = 382

Eksempler 139 og 140 (R)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 139 og (S)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 140

Trinn 1: 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanon

[0357]



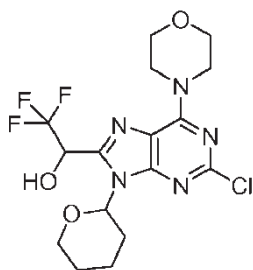
[0358] Til en blanding av 4-(2-klor-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-yl)morfolin (1 g, 9 mmol) i THF (25 ml) ved -78°C ble tilsatt Tetrametyletylendiamin

(0,93 ml, 0,0062 mol) fulgt av 2,5 M of n-BuLi (2,5 ml, 0,0062 mol) dråpevis.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og deretter ble etyltrifluoracetat (0,74 ml, 0,0062 mol) tilsatt og omrørt i 2 timer ved -78°C. Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet ble rensset ved ISCO med 0-100% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanon som et hvitt, fast stoff (2,5 g, 70% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 421 (M+H)

Trinn 2: 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanol

[0359]



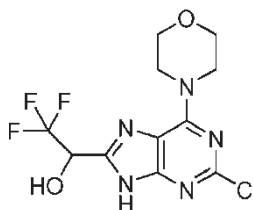
[0360] 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanon (1,5 g, 0,0036 mol) i MeOH (22 ml) ble behandlet med

natriumtetrahydroborat (0,27 g, 0,0072 mol) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonen ble stanset med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet ble rensset med ISCO med 0-80% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanol (1,3 g, 86% utbytte).

LC/MS (ESI+): m/z 423 (M+H)

Trinn 3: 1-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanol

[0361]

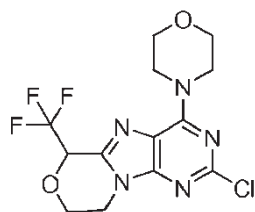


[0362] 1-(2-klor-6-morfolino-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoetanol (1,3 g, 0,0031 mol) i MeOH (12 ml) ble behandlet med katalyttisk mengde

av *p*-toluensulfonsyre (53 mg, 0,00031 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over og deretter konsentrert under redusere trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet, hvilket gir 1-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoretanol (1 g, 100% utbytte). LC/MS (ESI+): *m/z* 338 (M+H)

Trinn 4: 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0363]



- 10 **[0364]** En blanding av 1-(2-klor-6-morfolino-9H-purin-8-yl)-2,2,2-trifluoretanol (1 g, 0,003 mol), 1,2-dibrometan (0,51 ml, 0,006 mol) og cesiumkarbonat (2,9 g, 0,089 mol) i DMF (18 ml) ble oppvarmet ved 90°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved isco med 0-50% EtOAc/heksan, hvilket gir ren 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (0,3 g, 30%). LC/MS (ESI+): *m/z* 364 (M+H)

- [0365]** Trinn 5: 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (140 mg, 0,0004 mol) og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (130 mg, 0,00058 mol) ble omsatt under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir den racemiske 5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin (36 mg, 32% utbytte) som ble separert til (R) enantiomer **139** og (S) enantiomer **140**. LC/MS (ESI+): *m/z* 423 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 5,88 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 4,38 (t, *J*= 12,2 Hz, 2H), 4,35 - 4,09 (m, 6H), 3,76 (s, 4H)

Eksempel 141 2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 141

- [0366]** Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 umol) omsatt, hvilket gir **141**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 6H), 4,10 (s, 4H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS: R_T = 4,13 min, $M+H^+$ = 384

Eksempel 142 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylbenzamid 142

[0367] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N,N-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **142**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,06 - 2,87 (m, 6H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,60 min, $M+H^+$ = 437

Eksempel 143 tert-butyl 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl(metyl)karbamat 143

[0368] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), tert-butyl metyl(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)karbamat (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **143**. LCMS: R_T = 6,07 min, $M+H^+$ = 495

Eksempel 144 2-(3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetonitril 144

[0369] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)acetonitril (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-

dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **144**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,21 - 4,11 (m, 6H), 3,84 - 3,70 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 5,11 min, $M+H^+$ = 405

Eksempel 145 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-morfolinofenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 145

[0370] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioksaborolan-2-yl)fenyl)morfolin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **145**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,77 (m, 8H), 3,21 - 3,12 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,66 min, $M+H^+$ = 451

Eksempel 146 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-(morfolinometyl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 146

[0371] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzyl)morfolin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **146**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,84 min, $M+H^+$ = 465

Eksempel 147 2-(3-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 147

[0372] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 2-(3-(benzyloksy)fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **147**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,82 - 3,69 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 6,33 min, $M+H^+$ = 472

Eksempel 148 2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 148

[0373] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-isobutyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **148**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 2,15 (dp, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS: R_T = 4,67 min, $M+H^+$ = 412

Eksempel 149 6,6-dimetyl-2-(6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 149

[0374] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-metyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **149**.
 5 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,64 - 3,52 (m, 4H), 2,44 - 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,45 min,
 10 $M+H^+$ = 465

Eksempel 150 2-(1H-indazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 150

[0375] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol **24** (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **150**.
 15 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,16 (d, J = 20,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 6H), 4,17 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 4H), 1,61 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,61 min, $M+H^+$ = 406

Eksempel 151 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzonitril 151

[0376] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzonitril (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **151**.
 25 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,28 (m, 4H), 4,16 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 5,53 min, $M+H^+$ = 391

Eksempel 152 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)nikotinamid 152

[0377] Etter Generell Prosedyre A, ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)nikotinamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **152**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 9,08 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 9,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,18 (dt, J = 9,7, 4,5 Hz, 4H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,71 min, $M+H^+$ = 410

Eksempel 153 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N-metylpikolinamid 153

[0378] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pikolinamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **153**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H), 4,17 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,64 min, $M+H^+$ = 424

Eksempel 154 2-(4-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 154

[0379] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 2-(4-(benzyloksy)fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **154**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (dd, J = 6,7, 2,6 Hz, 4H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 1,58 (s, 6H). LCMS: R_T = 6,21 min, $M+H^+$ = 472

Eksempel 155 3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylanilin 155

[0380] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N,N-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)anilin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **155**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,23 - 4,06 (m, 4H), 3,84 - 3,69 (m, 4H), 2,96 (s, 6H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,88 min, $M+H^+$ = 409

Eksempel 156 6,6-dimetyl-2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 156

[0381] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)piperazin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **156**.

5 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,13 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,26 - 3,20 (m, 4H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,76 min, $M+H^+$ = 464

Eksempel 157 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-yl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 157

10 **[0382]** Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)piperidin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **157**.

15 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,81 - 3,69 (m, 4H), 3,27 - 3,21 (m, 4H), 1,61 (m, 6H), 1,58 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,13 min, $M+H^+$ = 449

Eksempel 158 N-(5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid 158

20 **[0383]** Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **158**.

25 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,15 (dd, J = 15,2, 5,1 Hz, 4H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,95 min, $M+H^+$ = 424

Eksempel 159 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pikolinamid 159

30 **[0384]** Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pikolinamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **159**.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,18 (m, 4H), 3,83 - 3,71 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 4,39 min, $M+H^+$ = 410

Eksempel 160 6-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-ol 160

[0385] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-3-ol (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **160**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,14 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,73 min, $M+H^+$ = 383

Eksempel 161 (4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon 161

[0386] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), (4-metylpiperazin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)metanon (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **161**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,33 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,64 min, $M+H^+$ = 492

Eksempel 162 N-cyklopropyl-3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzamid 162

[0387] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N-cyklopropyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzamid (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **162**.
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,17 (dt, J = 9,5, 4,4 Hz, 4H), 3,84 - 3,70 (m, 4H), 2,88 (tq, J = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 0,76 - 0,67 (m, 2H), 0,64 - 0,54 (m, 2H). LCMS: R_T = 4,68 min, $M+H^+$ = 449

Eksempel 163 5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-amin 163

[0388] Etter Generell Prosedyre A ble 2-klor-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (102 mg, 0,31 mmol), N,N-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrazin-2-amin (0,31 mmol) og bis(di-tert-butyl(4-

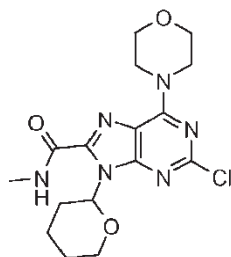
dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium (II) (11 mg, 16 μ mol) omsatt, hvilket gir **163**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,14 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,81 - 3,66 (m, 4H), 3,15 (s, 6H), 1,59 (s, 6H). LCMS: R_T = 3,93 min, $M+H^+$ = 411

Eksempel 167 2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-7-metyl-4-morfolino-8,9-

5 dihydropyrazino[2,1-e]purin-6(7H)-on 167

Trinn 1: 2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid

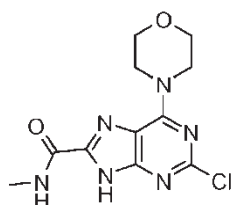
[0389]



- 10 **[0390]** En løsning av 2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (0,50 g, 1,55 mmol) og N,N,N',N'- tetrametyletylendiamin (0,35 ml, 2,33 mmol) i tørr THF (14 ml) ble avkjølt til -78°C . Butyllitium (2,5M i heksaner, 1,22 ml, 3,05 mmol) ble tilsatt dråpevis og den mørk gule løsning ble omrørt ved -78°C i 45 min. N-Succinimidyl N-metylkarbammat (0,4 g, 2,33 mmol) ble tilsatt som en suspensjon i et lite volum THF og
- 15 blandingen oppvarmet til romtemperatur under omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, nøytralisert med 1M saltsyre og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO_2 , gradient 0-100% etylacetat i cykloheksan), hvilket gir 2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid (104 mg, 18%). LCMS R_T = 3,26, $[M+H]^+ = 381/383$
- 20

Step2: 2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid

[0391]

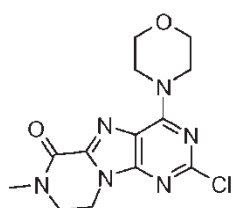


[0392] 2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid (104 mg, 0,27 mmol) ble suspendert i metanol (6 ml) og p-toluensulfonsyre monohydrat (10 mg, 0,05 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 68 timer og deretter fortynnet med vann og nøytralisert med vandig natriumbikarbonat.

- 5 Det faste stoff presipitat ble filtrert fra og tørket ved 50°C under vakuum, hvilket gir 2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid (56 mg, 70%). LCMS $R_T = 2,43$, $[M+H]^+ = 297/299$

Step3: 3-klor-7-metyl-1-morfolin-4-yl-6,7-dihydro-5H-2,4,4b,7,9-pentaazafluoren-8-on

10 **[0393]**



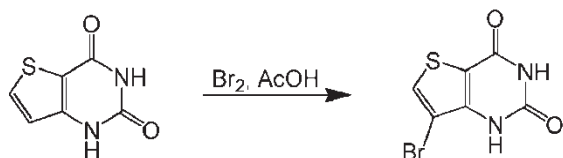
[0394] En blanding av 2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-karboksytsyre-metylamid (56 mg, 0,19 mmol) 1,2-dibrometan (0,058 ml, 0,68 mmol) og cesiumkarbonat (0,25 g, 0,76 mmol) i DMF (2 ml) ble oppvarmet ved 100 °C i 2 timer, deretter avkjølt, fortynnet med vann og ekstrahert fem ganger med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet ble utgitt to ganger med dietyleter og det faste stoffet ble tørket under vakuum, hvilket gir 3-klor-7-metyl-1-morfolin-4-yl-6,7-dihydro-5H-2,4,4b,7,9-pentaazafluoren-8-on (47 mg, 77%). LCMS $R_T = 2,36$, $[M+H]^+ = 323/325$.

20

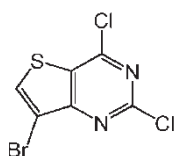
[0395] Trinn 4: En blanding av 3-klor-7-metyl-1-morfolin-4-yl-6,7-dihydro-5H-2,4,4b,7,9-pentaazafluoren-8-on (47 mg, 0,15 mmol), 2-aminopyrimidin-5-boronsyre pinacol ester (39 mg, 0,18 mmol) og cesiumkarbonat (131 mg, 0,40 mmol) i 1,4-dioksan (1,5 ml) og vann (1,5 ml) ble spylt med argon. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (9 mg, 0,008 mmol) ble tilsatt, blandingen ble igjen spylt med argon og deretter oppvarmet ved 100 °C natten over. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med vann. Fellingen ble filtrert fra, vasket med vann og deretter utgitt med etanol. Det faste stoffet ble filtrert fra og tørket (vakuum, 50°C), hvilket gir **167** (15 mg, 26%). LCMS $R_T = 2,47$, $[M+H]^+ = 382$. ¹H NMR (DMSO-d₆ + d1-TFA, 400MHz): δ 9,38 (2H, s), 4,79 -4,06 (4H, v. bred), 4,44 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,80 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,11 (3H, s).

30

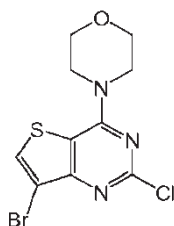
Eksempel 168 5-(8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,8-dihydro-6H-7-oksa-9-tia-2,4-diaza-fluoren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin 168

Trinn 1: 7-bromtieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion**[0396]**

[0397] Tieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (10,38 g, 61,72 mmol) ble oppløst i eddiksyre (230 ml) og Brom (11,13 ml, 216 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 °C i 3,5 timer. Fullstendig reaksjon ble bekreftet ved LCMS. Reaksjonsblandingen ble langsomt hellet over i isvann og fellingen ble filtrert fra og tørket natten over under vakuum, hvilket gir 7-bromtieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (9,1 g, 60% utbytte)

Trinn 2: 7-brom-2,4-diklortieno[3,2-d]pyrimidin**[0398]**

[0399] 7-bromtieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (9,1 g, 37 mmol) ble oppløst i POCl₃ (140 ml, 1500 mmol) og oppvarmet ved 110 °C med en tilknyttet vigreux kondensasjonskolonne i 20 timer. Fullstendig reaksjon bekreftet ved LCMS. Blandingen ble langsomt hellet over i isvann og fellingen filtrert fra. Produktet ble rensert ved silikagel kromatografi (0 til 100% etylacetat/heptaner) på et CombiFlash® (Teledyne Isco Co.) Rf system og konsentrert i vakuum, hvilket gir 7-brom-2,4-diklortieno[3,2-d]pyrimidin (8,4 g, 80% utbytte)

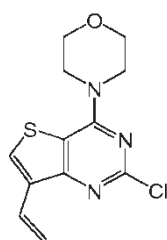
Trinn 3: 4-(7-brom-2-klortieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin**[0400]**

[0401] 7-brom-2,4-diklortieno[3,2-d]pyrimidin (2,9 g, 10,0 mmol) ble oppløst i metanol (100 ml, 2000 mmol) og tilsatt morfolin (2 ml, 22 mmol) og omrørt i 1,5 timer.

Fullstendig reaksjon ble bekreftet med LCMS. Blandingen ble konsentrert i vakuum og fortynnet med vann. Blandingen ble ekstrahert med DCM og igjenkonsentrert i vakuum. Produktet ble rensset ved silikagel kromatografi (0 til 100% etylacetat/heptaner) på et CombiFlash® Rf system og konsentrert i vakuum, hvilket gir 4-(7-brom-2-klortieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin (1,2 g, 35% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,85 (m, 4H)

Trinn 4: 4-(2-klor-7-vinyltieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin

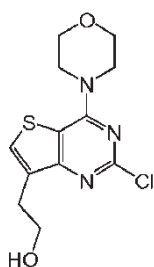
[0402]



- 10 **[0403]** 4-(7-brom-2-klortieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin (3,55 g, 10,6 mmol), (2-etenyl)tri-n-butyltin (3,41 ml, 11,7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (613 mg, 0,53 mmol) og 1,4-dioksan (30 ml, 400 mmol) ble kombinert i et forseglet rør og oppvarmet ved 100° C 19,5 timer. Fullstendig reaksjon ble bekreftet ved LCMS. Blandingen ble konsentrert i vakuum og rensset ved silikagel kromatografi (0 til 50% etylacetat/heptanes) på et
- 15 CombiFlash® Rf system og konsentrert i vakuum, hvilket gir 4-(2-klor-7-vinyltieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin (1,18 g, 39,5% utbytte)

Trinn 5: 2-(2-klor-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl)etanol

[0404]

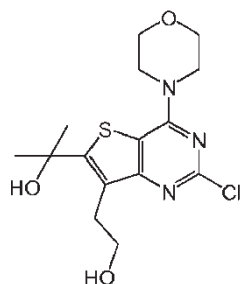


- 20 **[0405]** 4-(2-klor-7-vinyltieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)morfolin (170 mg, 0,6 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml, 100 mmol) og avkjølt til 0 °C under en atmosfære av nitrogen. 0,5 M 9-BBN i heksaner (3,4 ml, 2 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. LCMS indikerte vesentlig
- utgangsmateriale så reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C igjen og tilsatt 0,5 M 9-BBN
- 25 i heksaner (8,0 ml, 4 mmol) og ble oppvarme til romtemperatur og igjenomrørt natten

over. Blanding ble tilsatt 20 M hydrogenperoksid (1,4 ml, 20 mmol) fulgt av 5 M natriumhydroksid i vann (2,4 ml, 10 mmol). Reaksjonen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum og renses ved silikagel kromatografi (0 til 50% etylacetat/heptanes) på et CombiFlash® Rf system og konsentrert i vakuum, hvilket gir 2-(2-klor-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl)etanol (110 mg, 61% utbytte)

Trinn 6: 2-(2-klor-7-(2-hydroksyetyl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)propan-2-ol

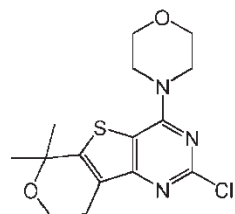
[0406]



[0407] 2-(2-klor-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl)etanol (70 mg, 0,2 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml, 60 mmol) og avkjølt til -40° C under en atmosfære av nitrogen. Blandingen ble tilsatt 2,5 M n-BuLi i heksaner (370 ml, 0,93 mmol) og omrørt i 1 time. Blandingen ble tilsatt aceton (86 µL, 1,2 mmol) og igjen omrørt ved -40° C i 5 timer. Reaksjon ble aldri fullført og ble behandlet med mettet ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir en urenseset blanding av utgangsmateriale og 2-(2-klor-7-(2-hydroksyetyl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)propan-2-ol (30 mg)

Trinn 7: 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,8-dihydro-6H-7-oksa-9-tia-2,4-diaza-fluoren

[0408]



[0409] Uren 2-(2-klor-7-(2-hydroksyetyl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)propan-2-ol (30 mg) ble oppløst i toluen (5 ml, 50 mmol). Trifluoreddiksyre (0,5 ml, 6 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 120 °C i to timer. Fullstendig

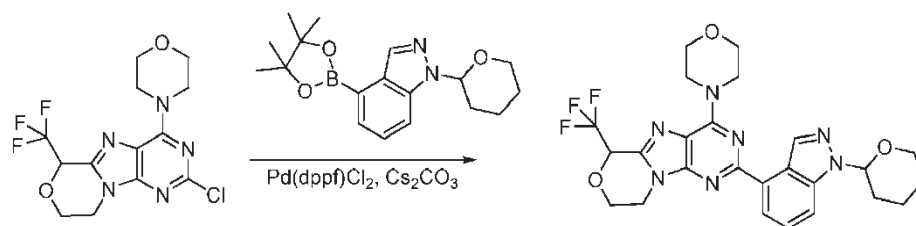
reaksjon ble bekreftet ved LCMS. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat, konsentrert i vakuum og renset ved silikagel kromatografi (0 til 100% etylacetat/heptanes) på et CombiFlash® Rf system ved anvendelse av en aminkolonne og konsentrert i vakuum, hvilket gir 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,8-dihydro-6H-7-oksa-9-tia-2,4-diaza-fluoren (10 mg, 10% utbytte)

[0410] Trinn 8: 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,8-dihydro-6H-7-oksa-9-tia-2,4-diaza-fluoren (10 mg, 0,03 mmol) ble oppløst i acetonitril (2 ml, 40 mmol) og tilsatt 1 M natriumkarbonat i vann (2 ml, 2 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (9,0 mg, 0,041 mmol) og Bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium(II) (1,1 mg, 0,0016 mmol). Reaksjonen ble plassert i en Biotage mikrobølgereaktor ved 120 °C i 15 minutter. Den vandige fasen ble pipettert av og den organiske fasen konsentrert i vakuum og renset ved silikagel kromatografi (0 til 100% etylacetat/heptanes) på et CombiFlash® Rf system ved anvendelse av en basisk aluminakolonne og konsentrert i vakuum, hvilket gir (85% ren) **168** (2,7 mg, 20% utbytte). M+1: 399,3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 2H), 5,34 (brs, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 1,62 (s, 6H)

Eksempel 169 2-(1H-indazol-4-yl)-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin 169

Trinn 1: 4-morfolino-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-4-yl)-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin

[0411]



[0412] 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin, fra Eksemplene 139 og 140 (90 mg, 0,0002 mol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indazol (160 mg, 0,0005 mol) ble omsatt med Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II), kompleks med diklormetan) og cesiumkarbonat under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir 4-morfolino-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-4-yl)-6-

(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (90 mg, 90% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 530 (M+H)

[0413] Trinn 2: 4-Morfolino-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazol-4-yl)-6-

- 5 (trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin (100 mg, 0,0002 mol) i MeOH (1 ml) ble behandlet med en katalytisk mengde *p*-toluensulfonsyre (3 mg, 0,02 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C natten over og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet, 10 hvilket gir **169** (13 g, 16% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 446 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,17 (m, 8H), 3,80 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H)

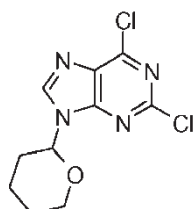
Eksempel 170 3-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol **170**

- [0414]** 2-klor-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin, fra Eksempelene 139 og 140 (50 mg, 0,00015 mol) og 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenol (76 mg, 0,00034 mol) ble omsatt med Pd(dppf)Cl₂ og cesiumkarbonat under mikrobølge Suzuki palladium betingelser, hvilket gir **170** (10 mg, 15% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,96 - 7,74 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (dt, *J* = 23,4, 11,6 Hz, 1H), 5,89 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,08 (m, 8H), 3,77 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 1,23 - 0,98 (m, 1H)

Eksempel 171 5-(4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin **171**

- 25 **Trinn 1: 2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin**

[0415]

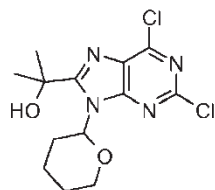


- [0416]** En blanding av 2,6-diklor-9H-purin (10,0 g, 53 mmol), 3,4-dihydro-2H-pyran (9,5 ml, 93 mmol) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (1,0 g, 5,0 mmol) i THF (100 ml) 30 ble oppvarmet ved 100 °C i 18 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert

in vakuum. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 0 til 10% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin som et kremfarget, fast stoff (10,9 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (1H, s), 5,77 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 4,19 (1H, m), 3,78 (1H, dt, J = 11,6, 2,9 Hz), 2,17 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87-1,69 (3H, m).

Trinn 2: 2-[2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-propan-2-ol

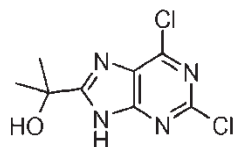
[0417]



[0418] BuLi (20 ml, 40,0 mmol, 2 M i pentan) ble satt dråpevis til en løsning av 2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (8,0 g, 29,3 mmol) og TMEDA (6,4 ml, 42,4 mmol) i vannfri THF (100 ml) ved - 78 °C. Den resulterende mørk løsning ble omrørt ved - 78 °C i 45 min, deretter ble aceton (4 ml, 54,5 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved - 78 °C i 30 min og deretter ved RT i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med vann og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 0 til 20% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 2-[2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-propan-2-ol som et mørkt, fast stoff (6,0 g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,1 (1H, dd, J = 11,2, 2,8 Hz), 4,26 (1H, m), 3,77 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,90-1,71 (11H, m).

Trinn 3: 2-(2,6-diklor-9H-purin-8-yl)-propan-2-ol

[0419]



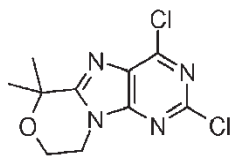
[0420] HCl (5 ml, 5 mmol, 1 M vandig løsning) ble satt til en løsning av 2-[2,6-diklor-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-propan-2-ol (6,0 g, 20,66 mmol) i en blanding av DCM (15 ml) og metanol (15 ml) og den resulterende løsningen omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0 til 50% metanol i DCM) hvilket gir 2-

(2,6-diklor-9H-purin-8-yl)-propan-2-ol som et mørkt, fast stoff (3,38 g, 66%). LCMS (metode A): $R_T = 2,12$ min, $[M-H] = 245/247$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,50 (6H, s)

Trinn 4: 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren

[0421]

5

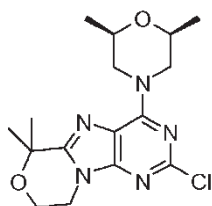


[0422] Cesiumkarbonat (9,3 g, 28,5 mmol) og 1,2-dibrometan (4,1 ml, 47,6 mmol) ble satt til en løsning av 2-(2,6-diklor-9H-purin-8-yl)-propan-2-ol (3,3 g, 13,36 mmol) i DMF (100 ml) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 2 timer og deretter fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske ekstraktet ble separert og vasket med saltvann, deretter tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensed ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 0 til 10 til 20% etylacetat i sykloheksan) hvilket gir 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren som et gult, fast stoff (1,0 g, 27%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,26 (2H, dd, $J = 6, 4$ Hz), 4,19 (2H, dd, $J = 6, 4$ Hz).

10

Trinn 5: 3-klor-1-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren

[0423]



[0424] En blanding av 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (100 mg, 0,366 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin (84 mg, 0,732 mmol) og trietylamin (77 μ L, 0,55 mmol) i IMS (2 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 20 minutter i en mikrobølgeraktor og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensed ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 10% etylacetat i sykloheksan) hvilket gir 3-klor-1-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren som et hvitt, fast stoff (128 mg, 99%). LCMS (metode A): $R_T = 3,62$ min, $[M+H]^+ = 352$.

20

25

[0425] Trinn 6: En blanding av 3-klor-1-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-

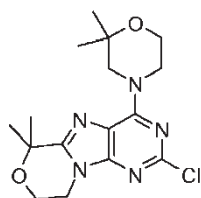
dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (128 mg, 0,36 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (121 mg, 0,55 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (26 mg, 0,036 mmol) og natriumkarbonat (1 ml, 1,0 mmol, 1M vandig løsning) i acetonitril (4 ml) ble avgasset og oppvarmet ved 120 °C i 30 minutter i en mikrobølgereaktor og deretter oppvarmet termisk ved 100 °C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron som ble vasket med metanol og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol. De basiske fraksjonene ble samlet og konsenteret *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved omvent fase HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 0,1 % HCO_2H i vann gradient 5-98% acetonitril) hvilket gir **171** som et hvitt, fast stoff (10 mg, 7%). LCMS (metode B): $R_T = 4,14$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,26 (2H, s), 5,49-5,30 (2H, v. bred s), 5,20 (2H, bred s), 4,21 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,75 (2H, m), 2,80 (2H, m), 1,67 (6H, s), 1,30 (6H, d, $J = 6,8$ Hz)

Eksempel 172 5-(4-(2,2-dimetylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 172

Trinn 1: 3-klor-1-(2,2-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren

[0426]



[0427] En blanding av 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (100 mg, 0,366 mmol), 2,2-dimetyl-morfolin (84 mg, 0,732 mmol) og trietylamin (77 µL, 0,55 mmol) i IMS (2 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 20 minutter i en mikrobølgereaktor og deretter konsentert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO_2 , 10% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 3-klor-1-(2,2-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren som et hvitt, fast stoff (110 mg, 85%). LCMS (metode A): $R_T = 3,51$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352$.

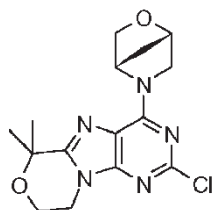
[0428] Trinn 2: En blanding av 3-klor-1-(2,2-dimetyl-morfolin-4-yl)-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (110 mg, 0,31 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (104 mg, 0,47 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg, 0,031 mmol) og natriumkarbonat (1 ml, 1,0 mmol, 1M vandig løsning) i acetonitril (4 ml) ble avgasset og oppvarmet ved 120 °C i 30 minutter i en

mikrobølgereaktor og deretter oppvarmet ved 100 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron som ble vasket med metanol og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol. De basiske fraksjonene ble kombinert og konsentrert *in vacuum*. Det resulterende residuet ble renset ved omvent fase HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 0,1% HCO₂H i vann gradient 5-98% acetonitril) hvilket gir **172** som et hvitt, fast stoff (11 mg, 9%). LCMS (metode B): R_T = 4,00 min, [M+H]⁺ = 411. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,25 (2H, s), 5,20 (2H, bred s), 4,46-4,13 (8H, m), 3,88 (2H, m), 1,66 (6H, s), 1,28 (6H, s).

Eksempel 174 5-(4-((1S,4S)-2-oksa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 174

Trinn 1: 3-klor-8,8-dimetyl-1-(1S,4S)-2-oksa-5-aza-bicyklo[2,2,1]hept-5-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren

[0429]



[0430] En blanding av 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (100 mg, 0,366 mmol), (1S,4S)-2-oksa-5-aza-bicyklo[2,2,1]heptan (73 mg, 0,732 mmol) og trietylamin (77 µL, 0,55 mmol) i IMS (2 ml) ble oppvarmet ved 140 °C i 20 minutter i en mikrobølgereaktor og deretter konsentrert *in vacuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, 10% etylacetat i pentan) hvilket gir 3-klor-8,8-dimetyl-1-(1S,4S)-2-oksa-5-aza-bicyklo[2,2,1]hept-5-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren som et gult, fast stoff (120 mg, 98%). LCMS (metode A): R_T = 2,81 min, [M+H]⁺ = 336.

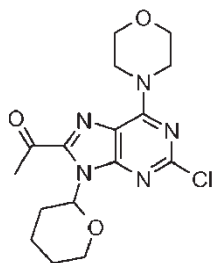
[0431] Trinn 2: En blanding av 3-klor-8,8-dimetyl-1-(1S,4S)-2-oksa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b,9-tetraaza-fluoren (120 mg, 0,36 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (87 mg, 0,39 mmol), Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,018 mmol) og cesiumkarbonat (163 mg, 0,5 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (1,5 ml) og vann (0,5 ml) ble avgasset og oppvarmet ved 130 °C i 20 minutter i en mikrobølgereaktor. Reaksjonsblandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron som ble vasket med metanol og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol. De basiske fraksjonene ble kombinert og konsentrert *in vacuum*. Det resulterende residuet ble renset ved omvendt fase HPLC (Phenomenex Gemini 5µm

C18, 0,1% HCO₂H i vann gradient 5-98% acetonitril) hvilket gir **174** som et hvitt, fast stoff (45 mg, 32%). LCMS (metode B): $R_T = 3,31$ min, $[M+H]^+ = 395$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 9,08 (2H, s), 6,54 (2H, bred s), 5,75 (1H, bred s), 4,71 (1H, s), 4,12 (4H, m), 3,87 (1H, dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz), 3,79 (2H, s), 3,75 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,95 (2H, s), 1,59 (6H, d, $J = 6,7$ Hz)

Eksempel 175 2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-6-metyl-4-morfolino-6,7-dihydropyrazino[2,1-e]purin-8(9H)-on 175

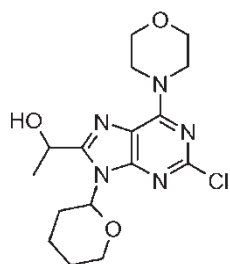
Trinn 1: 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanon

10 **[0432]**



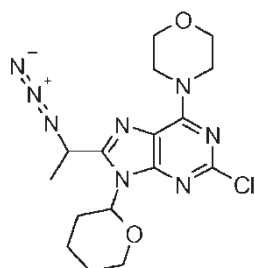
[0433] En løsning av 2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (0,50 g, 1,55 mmol) og N,N,N',N'- tetrametyletylendiamin (0,35 ml, 2,33 mmol) i tørr THF (14 ml) ble avkjølt til -78 °C. n-BuLi (2,5M i heksaner, 1,22 ml, 3,05 mmol) ble dråpevis tilsatt og blandingen omrørt ved -78 °C i 40 min. N-metyl-N-metoksyacetamid (0,25 ml, 2,33 mmol) ble dråpevis tilsatt og blandingen omrørt ved -78 °C i 1,5 timer og deretter oppvarmet til -30 °C. Vann ble tilsatt fulgt av 1M vandig HCl og blandingen ble ekstrahert syv ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂ SO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO₂), gradient 0-50% etylacetat i cykloheksan, hvilket gir 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanon (0,47 g, 83%). LCMS $R_T = 3,57$ min, $[M+H]^+ = 366/368$

Trinn 2: 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanol

[0434]

[0435] Til en omrørt suspensjon av 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanon (0,47 g, 1,29 mmol) i etanol (8 ml) og THF (8 ml) ble tilsatt natrium-borhydrid (49 mg, 1,30 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat og vandig natriumbikarbonat og fasene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanol (0,50 g, kvantitativt). LCMS $R_T = 3,20$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368/370$

Trinn 3: 8-(1-Azido-etyl)-2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin

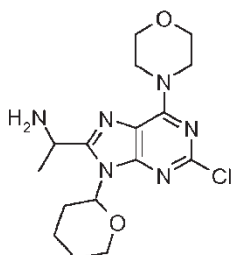
[0436]

[0437] 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanol (0,37 g, 1,01 mmol) ble oppløst i vannfri toluen (5,6 ml) og DMF (0,9 ml) og løsningen ble avkjølt i is. Difenylfosforylazid (0,56 ml, 2,54 mmol) ble tilsatt, fulgt av dråpevis tilsetning av 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (0,37 ml, 2,54 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter fortynnet med etylacetat fulgt av vann og fasene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat og De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet, sammen med råprodukt fra en reaksjon utført tilsvarende i en mindre skala (0,10 g, 0,27 mmol av 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etanol), ble underkastet flashkromatografi (SiO_2) gradient 0-50% etylacetat i cykloheksan, hvilket gir 8-(1-Azido-

etyl)-2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin som to separerte par av diastereomerene (0,25 g og 0,27 g, total 0,52 g, 100%). LCMS $R_T = 4,05$ min, $[M+H]^+ = 393/395$. LCMS $R_T = 4,16$ min, $[M+H]^+ = 393/395$

Trinn 4: 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etylamin

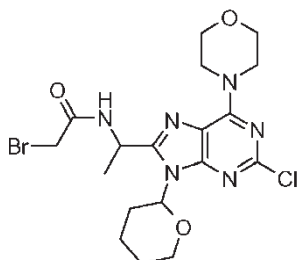
[0438]



[0439] Til en løsning av 8-(1-azido-etyl)-2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (0,47 g, 1,20 mmol) i THF (13 ml) og vann (4 ml) ble tilsatt trifenyfosfin (0,33 g, 1,28 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70 °C i 2 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Etylacetat ble tilsatt og fasene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende residuet, sammen med råprodukt fra en reaksjon utført tilsvarende i en mindre skala (0,05 g, 0,14 mmol av 8-(1-azido-etyl)-2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin), ble underkastet flashkromatografi (SiO_2) gradient 0-10% metanol i DCM). Eluert materiale inneholdende tittelforbindelse og trifenyfosfinoksid ble underkastet flashkromatografi (SiO_2) gradient 0-20% metanol i TBME) og rene materialer fra de to kolonner ble kombinert, hvilket gir 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etylamin (0,41 g, 84%, blanding av to par av diastereomerene). LCMS $R_T = 2,15$ min og 2,19 min, $[M+H]^+ = 367/369$

Trinn 5: 2-brom-N-{1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-acetamid

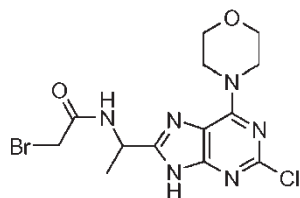
[0440]



[0441] Til en løsning av 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etylamin (0,25 g, 0,68 mmol) i vannfri DCM ble tilsatt bromacetyl bromid (62 µL, 0,74 mmol) og trietylamin (0,13 ml, 0,93 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 2 timer ble en ytterligere porsjon av bromacetyl bromid (12 µL) tilsatt og omrøring fortsatt i 1,5 timer. Vann ble tilsatt, fasene separert og den vandige fasen ekstrahert to ganger med DCM. De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir 2-brom-N-{1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-acetamid (385 mg, blanding av to par av diastereomere), som ble anvendt i neste trinn uten rensning. LCMS R_T= 3,45 min og 3,52 min, [M+H]⁺= 487/489/491

Trinn 6: 2-brom-N-[1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-acetamid

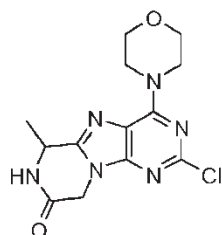
[0442]



[0443] 2-brom-N-{1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-acetamid (rå fra trinn 5, 385 mg) ble oppløst i metanol (15 ml) og p-toluensulfonsyre monohydrat (35 mg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann ble tilsatt, vandig natriumbikarbonat ble tilsatt, hvilket gir pH 7 og fellingen ble filtrert fra, vasket med vann og tørket (*in vakuum*, 50 °C), hvilket gir 2-brom-N-[1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-acetamid (207 mg, 76%). Det vandige filtrat ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble separert og tørket (Na₂SO₄), deretter konsentrert *in vakuum*, hvilket gir en ytterligere høst av mindre ren 2-brom-N-[1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-acetamid (39 mg). LCMS R_T= 2,57 min, [M+H]⁺= 403/405/407

Step7: 3-klor-8-metyl-1-morfolin-4-yl-7,8-dihydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-on

[0444]



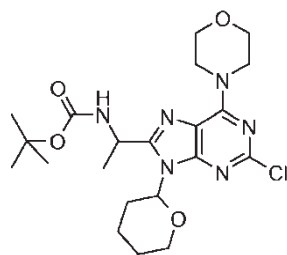
[0445] En blanding av 2-brom-N-[1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-acetamid (275 mg, 0,68 mmol) og cesiumkarbonat (0,48 g, 1,36 mmol) i vannfri DMF (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter fortynnet med vann og ekstrahert fem ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO₂) gradient 0-5% metanol i DCM), hvilket gir 3-klor-8-metyl-1-morfolin-4-yl-7,8-dihydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-on (93 mg, 42%). LCMS R_T= 2,41 min, [M+H]⁺= 323/325

[0446] Trinn 8: En blanding av 3-klor-8-metyl-1-morfolin-4-yl-7,8-dihydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren-6-on (46 mg, 0,14 mmol), 2-aminopyrimidin-5-boronsyre pinacol ester (78 mg, 0,36 mmol), kaliumfluorid (46 mg, 0,80 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmol) i vannfri 1,4-dioksan (5 ml) ble oppvarmet ved 100 °C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fortynnet med vann og den dannede fellingen ble filtrert fra og vasket med vann. Det faste stoffet ble utgitt med metanol, DCM og til slutt med acetonitril, hvilket gir **175** (8 mg, 15%). LCMS R_T= 2,59 min, [M+H]⁺= 382. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,11 (2H, s), 8,68 (1H, s), 7,05 (2H, s), 4,84 (1H, q, J = 6,9 Hz), 4,76 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,25 (4H, bred), 3,75 (4H, t, J = 4,5 Hz), 1,56 (3H, d, J = 6,9 Hz).

Eksempel 176 5-(6,7-dimetyl-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrazino[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin 176

Trinn 1: {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-karbaminsyre-tert-butylester

[0447]

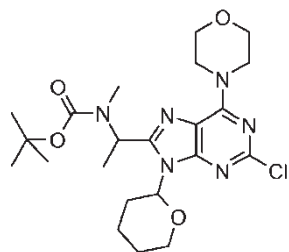


[0448] Til løsning av 1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etylamin (0,41 g, 1,12 mmol) i vannfri DCM (10 ml) ble tilsatt trietylamin (0,17 ml, 1,23 mmol) og di-tert-butyl dikarbamat (0,268 g, 1,23 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter vasket med 10% vandig sitronsyre. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med DCM og de kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble

utgnidd med dietyleter, oppsamlet ved filtrering og tørket (*in vakuum*, 50 °C), hvilket gir {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-karbaminsyre-tert-butylester (0,425 g, 81 %, blanding av to par av diastereomerene). LCMS R_T = 4,06 og 4,13 min, $[M+H]^+ = 467/469$

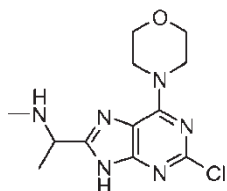
5 **Trinn 2: {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyre-tert-butylester**

[0449]



- 10 **[0450]** En løsning av {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-karbaminsyre-tert-butylester (218 mg, 0,47 mmol) i vannfri THF (15 ml) ble avkjølt til 0 °C. Natriumhydrid (60% suspensjon i olje, 22 mg, 0,56 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 min. Jodmetan (10 vol. % løsning i THF, 0,35 ml, 0,56 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 16 timer ved RT. Reaksjonsblanding
- 15 ble kombinert med en annen blanding, fremstilt på lignende måte fra 210 mg karbamat utgangsmateriale og fortynnet med vann. Etter justering til pH7 ved tilsetning av 1M vandig HCl og vandig natriumbikarbonat ble blandingen ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir en 2:1 blanding av tittelforbindelsen og karbamat utgangsmateriale (0,46 g). Denne blandingen ble oppløst i vannfri THF (20 ml) og behandlet med
- 20 natriumhydrid (19 mg) og jodmetan (10 vol. % løsning i THF, 0,29 ml) som tidligere. Etter tilsetning av mer jodmetan (ren, 0,050 ml) og omrøring i ytterligere 8 timer ble reaksjonsblanding fortynnet med vann, nøytralisert og ekstrahert som tidligere. De organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO_2) gradient 0-20%
- 25 etylacetat i cykloheksan), hvilket gir {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyre-tert-butylester (316 mg, 72%). LCMS R_T = 4,48 min, $[M+H]^+ = 481/483$

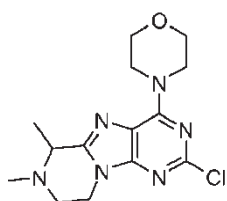
Trinn 3: [1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-metyl-amin

[0451]

[0452] En blanding av {1-[2-klor-6-morfolin-4-yl-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyre-tert-butylester (316 mg, 0,66 mmol) og p-

- 5 toluensulfonsyre monohydrat (30 mg) i metanol ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer fikk deretter stå i 56 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vakuum* til et lite volum og deretter ble DCM (3 ml) og trifluoreddiksyre (3 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 4,75 timer ved RT. En ytterligere porsjon av trifluoreddiksyre (3 ml) ble tilsatt og omrøring ble fortsatt i 2 timer. Blandingen ble
- 10 konsentrert *in vakuum* og det resulterende residuet ble utgnidd tre ganger med dietyleter. Det resulterende faste stoffet ble fordelt mellom en 10% løsning av metanol i DCM og vandig natriumbikarbonat. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert fire ganger med en 10% løsning av metanol i DCM. De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*, hvilket gir [1-(2-klor-6-
- 15 morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-metyl-amin (0,19 g, 97%). LCMS R_T= 1,68 min, [M+H]⁺= 297

Trinn 4: 3-klor-7,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren

[0453]

20

[0454] En blanding av: [1-(2-klor-6-morfolin-4-yl-9H-purin-8-yl)-etyl]-metyl-amin (95 mg, 0,32 mmol), cesiumkarbonat (652 mg, 2 mmol) og 1,2-dibrometan (0,030 ml, 0,35 mmol) i DMF (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. En ytterligere porsjon av 1,2-dibrometan (0,030 ml, 0,35 mmol) ble tilsatt og omrøring ble fortsatt i 20 timer.

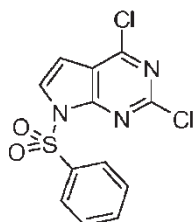
25 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert syv ganger med eter. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO₂) gradient 0-4% metanol i DCM), hvilket gir 3-klor-7,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren (76 mg, 74%). LCMS R_T= 1,82 min, [M+H]⁺= 323/325

[0455] Trinn 5: En blanding av 3-klor-7,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-2,4,4b,7,9-pentaaza-fluoren (70 mg, 0,22 mmol), 2-aminopyrimidin-5-boronsyre pinacolester (57 mg, 0,26 mmol) og cesiumkarbonat (216 mg, 0,66 mmol) i 1,4-dioksan (2,5 ml) og vann (2,5 ml) ble spylt med argon. Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,011 mmol) ble tilsatt, blandingen ble igjen spylt med argon og deretter oppvarmet ved 100 °C i 16 timer. Ytterligere porsjoner av boronater (29 mg) og Pd(PPh₃)₄ (6 mg) ble tilsatt og oppvarming ble fortsatt i 5,5 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert fem ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flashkromatografi (SiO₂) gradient 0-10% metanol i DCM), hvilket gir **176** (58 mg, 69%). LCMS R_T = 2,11 min, [M+H]⁺ = 382. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz: δ 9,08 (2H, s), 7,01 (2H, s), 4,24 (4H, bred), 4,20 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,55 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,21 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz).

Eksempel 177 5-(8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin 177

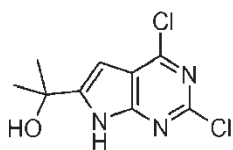
Trinn 1: 7-benzensulfonyl-2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

[0456]



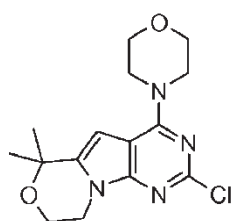
[0457] En løsning av 2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1 g, 5,3 mmol) i vannfri THF (5 ml) ble satt til en suspensjon av natriumhydrid (234 mg, 5,83 mmol, 60% dispersjon i mineralolje) i vannfri THF (15 ml) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 45 min og benzensulfonylchlorid (1,12 g, 6,36 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblanding ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblanding ble behandlet med mettet vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt med cykloheksan hvilket gir 7-benzensulfonyl-2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin som et gult, fast stoff (1,52 g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,69 (1H, m), 7,58 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 4,0 Hz).

Trinn 2: 2-(2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-propan-2-ol

[0458]

[0459] Litiumdiisopropylamid (2 ml, 4,0 mmol, 2 M i THF) ble satt dråpevis til en løsning av 7-benzensulfonyl-2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (656 mg, 2,0 mmol) i vannfri THF (15 ml) ved - 78 °C. Den resulterende løsningen ble omrørt ved - 78 °C i 90 min og deretter ble acetone (0,4 ml, 5,5 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved - 78 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vakuum* hvilket gir 2-(7-benzensulfonyl-2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-propan-2-ol. Til en løsning av 2-(7-benzensulfonyl-2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-propan-2-ol (2 mmol) i en blanding av isopropylalkohol (11 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt natriumhydroksid (6 ml, 36 mmol, 6M vandig løsning). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0 til 40% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 2-(2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-propan-2-ol (304 mg, 64%). LCMS (metode A): R_T = 2,70 min, [M]⁺ = 244/246.

Trinn 3: 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren

[0460]

[0461] Cesiumkarbonat (1,2 g, 3,7 mmol) og 1,2-dibrometan (316 µL, 3,7 mmol) ble satt til en løsning av 2-(2,4-diklor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-propan-2-ol (304 mg, 1,23 mmol) i DMF (4 ml) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 45 min og deretter fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske ekstraktet ble separert fra og vasket med saltvann, deretter tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vakuum* hvilket gir 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren. En blanding av 1,3-diklor-8,8-dimetyl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren (1,23 mmol), morfolin (236 µL, 2,69 mmol) og trietylamin (342 µL, 2,46 mmol) i IMS (3 ml) ble oppvarmet ved

tilbakeløp i 3 timer og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0 til 40% etylacetat i cykloheksan) hvilket gir 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren (159 mg, 40%). LCMS (metode A): R_T = 3,13 min, [M+H]⁺ = 323.

- 5 **[0462]** Trinn 4: En blanding av 3-klor-8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren (75 mg, 0,23 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin (115 mg, 0,52 mmol), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminofenyl)-fosfin)diklorpalladium(II) (25 mg, 0,035 mmol) og natriumkarbonat (1 ml, 1,0 mmol, 1M vandig løsning) i acetonitril (3 ml) ble avgasset og oppvarmet ved
- 10 150 °C i 30 minutter i en mikrobølge reaktor og deretter konsentrert *in vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0 til 75% etylacetat i cykloheksan) fulgt av omvendt fase HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 0,1% HCO₂H i vann med en gradient acetonitril 5-98%) hvilket gir **177** som et gråhvitt fast stoff (13 mg, 15%). LCMS (metode B): R_T = 3,50 min, [M+H]⁺ = 382. ¹H NMR (400
- 15 MHz, CDCl₃): δ 9,27 (2H, s), 6,12 (1H, s), 5,27 (2H, bred s), 4,21 (2H, m), 4,14 (2H, m), 3,97 (4H, m), 3,88 (4H, m), 1,62 (6H, s)

Eksempel 901 p110α (alfa) PI3K Bindingsforsøk

- [0463]** Bindingsforsøk: Innledende polariseringsforsøk ble utført med et Analyst HT® 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Prøver for fluorescenspolarisering
- 20 affinitetsmålinger ble fremstilt ved tilsetning av 1:3 serie-fortynninger av p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) ved å starte med en sluttkonsentrasjon på 20ug/ml i polariseringsbuffer (10 mM tris pH 7,5, 50 mM NaCl, 4mM MgCl₂, 0,05%Chaps og 1 mM DTT) til 10mM PIP₂ (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) sluttkonsentrasjon. Etter en inkuberingstid på 30 minutter ved romtemperatur, ble
- 25 reaksjonene stanset ved tilsetning av GRP-1 og PIP3-TAMRA probe (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) og sluttkonsentrasjoner på henholdsvis 100 nM og 5 nM. Avlest med standard cut-off filtere for rhodaminfluorforen (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) i 384-brønners sorte lite volum Proxiplater® (PerkinElmer, Wellesley, MA.)
- Fluorescenspolariseringsverdier ble plottet som en funksjon av proteinkonsentrasjonen
- 30 og EC₅₀ verdiene ble oppnådd ved å tilpasse dataene til en 4-parameterligning ved anvendelse av KaleidaGraph® programvare (Synergy software, Reading, PA). Dette forsøket etablerer også den passende proteinkonsentrasjon for anvendelse i påfølgende konkurranseforsøk med inhibitorer.
- 35 **[0464]** Inhibitor IC₅₀ verdier ble bestemt ved tilsetning av 0,04 mg/ml p110 alfa PI3K (sluttkonsentrasjon) kombinert med PIP₂ (10mM sluttkonsentrasjon) til brønner inneholdende 1:3 serie-fortynninger av antagonistene i en sluttkonsentrasjon på 25mM

ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) i polariseringbufferen. Etter en inkuberingstid på 30 minutter ved romtemperatur ble reaksjonene stanset ved tilsetning av GRP-1 og PIP3-TAMRA probe (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) sluttkonsentrasjoner på henholdsvis 100 nM og 5 nM. Avlest med standard cut-off filtere for

5 rhodaminfluorforen ($\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$) i 384-brønners sorte lite volum PROXIPLATES® (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Fluorescenspolariseringsverdier ble plottet som en funksjon av antagonistkonsentrasjonen og IC_{50} verdier ble oppnådd ved tilpasning av dataene til en 4-parameters ligning i Assay Explorer® programvare (MDL, San Ramon, CA.).

10

[0465] Alternativt ble hemning av PI3K bestemt i et radiometrisk forsøk ved anvendelse av rensset, rekombinant enzym og ATP i en konsentrasjon på 1 μM . Formel I forbindelsene ble serielt fortynnet i 100% DMSO. Kinasereaksjonen ble inkubert i 1 time ved romtemperatur og reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av PBS. IC_{50} verdier ble

15 deretter bestemt ved anvendelse av sigmoidal dose-respons kurvetilpasning (variabel helning). Eksempler er vist i Tabell 1.

Eksempel 902 In vitro celleproliferasjonsforsøk

[0466] Effektiviteten av forbindelser med formel I ble målt ved et celleproliferasjonsforsøk ved anvendelse av den følgende protokoll (Promega Corp.

20 Technical Bulletin TB288; Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. En aliquot av 100 μl cellekultur inneholdende ca. 10^4 celler (PC3, Detroit562 eller MDAMB361,1) i medium ble deponert i hver brønn på en 384-brønners, ugjennomsiktig plate.
2. Kontrollbrønner ble fremstilt inneholdende medium og uten celler.
- 25 3. Forbindelsen ble satt til de eksperimentelle brønner og inkubert i 3-5 dager.
4. Platene ble ekvilibrert til romtemperatur i omtrent 30 minutter.
5. Et volum på CellTiter-Glo® Reagens lik volumet av celle dyrkningsmedium til stede i hver brønn ble tilsatt.
6. Innholdet ble blandet i 2 minutter på en orbitalristeenhet for å fremkalle celle
- 30 lyse.
7. Platen ble inkubert ved romtemperatur i 10 minutter for å stabilisere luminescenssignalet.
8. Luminescens ble registrert og angitt i kurven som RLU = relative luminescensenheter.

[0467] Alternativt ble celler podet med optimal densitet i en 96-brønners plate og inkubert i 4 dager i nærvær av testforbindelse. Alamar Blå™ ble deretter satt til forsøksmediet og cellene ble inkubert i 6 timer før avlesning ved hhv. 544 nm eksitasjon og 590 nm emisjon. EC₅₀ verdier ble beregnet ved anvendelse av en sigmoidal doserespons kurvetilpasning. Betegnelsen EC₅₀ angir den halvmaksimale effektive konsentrasjon og er konsentrasjonen ved hvilken et medikament fremkaller en respons på halvveien mellom grunnlinjen og maksimum etter en spesifisert eksponeringstid. Dette er vanlig anvendt som et mål for medikamentpotens.

- 10 **[0468]** De anti-proliferative effekter med formel I eksempleforbindelser ble målt ved CellTiter-Glo® Forsøk mot forskjellige tumorcellelinjer, omfattende følgende:

Forbindelse nr.	Cellelinje: MDA-MB-361,1	Cellelinje: PC3
	Vevtype: bryst	Vevtype: prostata
	Mutasjon Status: PI3K	Mutasjon Status: PTEN
	EC50 (µmol)	EC50 (µmol)
101	0,315	0,208
103	0,269	0,44
115	0,958	1,8
121	0,36	-
122	3,2	2
138	10+	10+
139	0,424	0,697
148	10+	10+
163	10+	10+
165	1,2	1,3
168	0,237	0,215
169	4,4	6,9
170	0,92	1,1
171	3,1	3,8
172	1,5	1,4
174	3,4	3,6

Forbindelse nr.	Cellelinje: MDA-MB-361,1	Cellelinje: PC3
	Vevtype: bryst	Vevtype: prostata
	Mutasjon Status: PI3K	Mutasjon Status: PTEN
	EC50 (μmol)	EC50 (μmol)
176	0,889	1,9
177	0,094	0,185

Eksempel 903 Caco-2 Permeabilitet

[0469] Caco-2 celler podes på Millipore Multiscreen® plater ved 1×10^5 celler/cm² og dyrkes i 20 dager. Vurdering av forbindelsespermeabilitet utføres deretter. Forbindelsene påføres på den apicale overflate (A) av cellemonolag og forbindelsespermeasjon inn i det basolaterale (B) kammer måles. Dette utføres i den omvendte retningen (B-A) sammenlignet med undersøkele for aktiv transport. En permeabilitetskoeffisient verdi, P_{app} , for hver forbindelse som er et mål for hastigheten av permeasjon av forbindelsen over membranet beregnes. Forbindelser er gruppert i lav ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^6 \text{cm/s}$) eller høy ($P_{app} \geq 1,0 \times 10^6 \text{cm/s}$) absorpsjonspotensiale basert på sammenligning med kontrollforbindelser med etablert human absorpsjon.

[0470] For vurdering av en forbindelses evne til gjennomgå aktiv effluks sammenlignes forholdet mellom basolateral (B) til apical (A) transport med A til B. Verdier av B-A/A-B $\geq 1,0$ indikerer forekomst av aktiv cellulær effluks.

Eksempel 904 Hepatocytutskilling

[0471] Suspensjoner av cryopreserverte humane hepatocytter anvendes. Inkuberinger utføres ved forbindelseskonsentrasjoner på 1mM eller 3 μM ved en celletetthet på $0,5 \times 10^6$ levedyktige celler/ml. Den endelige DMSO konsentrasjonen i inkuberingen er ca. 0,25%. Kontrollinkuberinger utføres også i fravær av celler for å avsløre hvilken som helst ikke-enzymatisk nedbrytning. Duplikatprøver (50 μL) fjernes fra inkuberingsblandingen etter 0, 5, 10, 20, 40 og 60 minutter (kontrollprøve kun ved 60 minutter) og tilsettes til metanolinneholdende indre standard (100 μL) – for å terminere reaksjonen. Tolbutamid, 7-hydroksykumarin og testosteron kan anvendes som kontrollforbindelser. Prøvene sentrifugeres og supernatantene ved hvert tidspunkt oppsamles for analyse med LC-MSMS. Fra et plot av topp-areal forholdene (foreldreforbindelse toppareal / indre standard toppareal) mot tiden beregnes

egenverdiutskilling (CL_{int}) som følger: CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{million cells}$) = $V \times k$, hvor k er eliminasjons hastigetskonstanten, oppnådd fra gradienten av $\ln$ konsentrasjonen plottet mot tiden; V er en volumenhet avledet fra inkuberingsvolumet og uttrykkes som $\mu\text{L } 10^6 \text{ cells}^{-1}$.

5 **Eksempel 905 Cytochrome P450 Hemning**

[0472] Forbindelser med formel I kan screenes mot CYP450 målene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) ved ca. 10 konsentrasjoner i duplikat med en toppkonsentrasjon på ca. 100 μM . Standardinhibitorer (furafullin, sulfafenazol, tranylcypromin, kinidin, ketokonazol) kan anvendes som kontroller. Plater kan leses ved anvendelse av en BMG

10 LabTechnologies PolarStar™ i fluorescens modus.

Eksempel 906 Cytochrome P450 Induksjon

[0473] Ferskt isolerte human hepatocytter fra en enkel donor kan dyrkes i ca. 48 timer før tilsetning med formel I forbindelse ved tre konsentrasjoner og inkuberes i 72 timer. Probesubstrater for CYP3A4 og CYP1A2 tilsettes over 30 minutter og 1 time før avslutten

15 inkubasjonen. Etter 72 timer fjernes celler og mediet og graden av metabolisme i hvert probesubstrat kvantifiseres ved LC-MS/MS. Forsøket kontrolleres ved anvendelse av induserere av de individuelle P450er inkubert ved én konsentrasjon i triplikat.

Eksempel 907 Plasma Proteinbinding

[0474] Løsninger med formel I forbindelse (5 μM , 0,5% endelig DMSO konsentrasjon) fremstilles i buffer og 10% plasma (volum/volum i buffer). En 96-brønners HT dialyseplate settes opp slik at hver brønn er delt i to av et semi-permeabelt cellulosemembran. Bufferløsningen settes til én side av membranet og plasmaløsningen til den andre siden; inkubering utføres deretter ved 37 °C over 2 timer i triplikat. Cellene tømmes deretter og løsningene for hver batch av forbindelsene samles i to grupper

25 (plasma-fri og plasma-inneholdende) analyseres deretter ved LC-MSMS ved anvendelse av to set kalibreringsstandarder for plasma-fri (6 punkter) og plasma-inneholdende løsninger (7 punkter). Fraksjonen av ubundet forbindelsen beregnes.

Eksempel 908 hERG kanalblokkering

[0475] Forbindelser med formel I er evaluert for evne til å modulere rubidumeffluks fra HEK-294 celler som stabilt uttrykker hERG kaliumkanaler ved anvendelse av etablert fluksmetodikk. Celler fremstilles i medium inneholdende RbCl , plassert på 96-brønners plater og dyrket natten over for å danne monolag. Effluk forsøk initieres ved aspirering

30

av mediet og vasking en hver brønn med 3 x 100µL pre-inkuberingsbuffer (inneholdende lav konsentrasjon av [K⁺]) ved romtemperatur. Etter den endelige aspirering ble 50 µL stamløsning av (2x) forbindelse satt til hver brønn og inkubert ved romtemperatur i 10 minutter. Stimuleringsbuffer 50µL (inneholdende høy konsentrasjon av [K⁺]) blir

5 deretter satt til hver brønn hvilket gir de endelige testforbindelseskonsentrasjoner. Celleplater inkuberes deretter ved romtemperatur i ytterligere 10 minutter. Supernatant 80µL fra hver brønn blir deretter overført til ekvivalente brønner på en 96-brønners plate og analysert med atomiemisjons-spektroskopi. Forbindelsen screenes som 10pt duplikat IC₅₀ kurver, n=2, fra en topkonsentrasjon på 100 µM.

10 **Eksempel 909 In vivo Tumor Xenograft**

[0476] NCR nakenmus (Taconic Farms, I) ble inokulert subkutant i høyre lateral thorax med 5 million U-87 MG Merchant (en intern variant avledet fra U-87 MG celler fra ATCC, Manassas, VA) celler i HBSS/Matrigel (1:1, volum/volum). Mus som bærer tumor xenografter ble dosert daglig oralt med sonde over <28 dager med medikament eller

15 konstituent etter separasjon i ulike dosegrupper med tumorer av tilsvarende størrelse. Tumorstørrelsen ble registrert minst to ganger ukentlig i løpet av undersøkelsen. Kroppsvekts av mus ble også registrert minst to ganger ukentlig og musen ble observert daglig. Tumorvolum ble målt i to vinkelrette retninger (lengde og bredde) ved anvendelse av Ultra Cal-IV calipers (Modell 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton,

20 MA) og analysert ved anvendelse av Excel v. 11,2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Tumorhemningskurver ble plottet ved anvendelse av GraphPad Prism[™], Versjon 5,0c (GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA). Tumorvolumet ble beregnet med formel: Tumor størrelse (mm³) = (den lange måling x den korte måling²) x 0,5

25 **[0477]** Dyrets kroppsvekt ble målt ved anvendelse av en Adventurer Pro[™] AV812 vekt (Ohaus Corporation; Pin Brook, NJ). Kurver ble laget ved anvendelse av GraphPad Prism[™], Versjon 5,0c. Prosent vektforandring ble beregnet ved anvendelse av formel: individuell prosent vekt forandring = ((ny vekt / innledende vekt)-1) x 100.

30 **[0478]** Mus hvis tumorvolum oversteg 2000 mm³ eller hvis kroppsvekttap oversteg 20% av deres utgangsvekt ble avlivet i henhold til regulatoriske retningslinjer. Prosent tumorveksthemming (% TGI) ved slutten av studies (EOS) ble beregnet ved anvendelse av formel:

% TGI = (1 - [(AUC/Dag)_{Behandling} ÷ (AUC/Dag)_{Kontroll}]) X 100 , hvor AUC/Dag er arealet

35 under den tilpassede tumorvekstkurven på den naturlige skala dividert med antallet studiedager. Log2(tumorvolum) vekst kurver ble tilpasset til hver dosegruppe med begrenset cubic splines for den fikserte tiden og doseeffekt i hver gruppe. Tilpassning ble

utført via en lineær blandet effektmodell, ved anvendelse av R package 'name', versjon 3,1-97 (11) i R versjon 2,12,0 (R Development Core Team 2008; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria).

- [0479]** En partiell respons (PR) ble definert som en >50% reduksjon i utgangstumorvolum som aldri ble en fullstendig respons (CR) ved hvilken som helst dag av undersøkelsen. CR ble definert som en 100% reduksjon i utgangstumorvolum ved hvilken som helst dag av undersøkelsen. Studie tumor forekomst (STI) reflekterte antallet dyr i en gruppe med en målbar tumor for deres siste tumorvolummåling.
- 10 **[0480]** Lineær blandet effektanalyse ble også anvendt for å modellere prosent forandring i kroppsvekt over tid og som respons på dose.

Eksempel 910 fosfo AKT induksjonsforsøk.

- [0481]** I en 6-brønners vevkulturplate ble celler podet med 5×10^5 celler pr. brønn over natten. Celler ble behandlet med en EC_{80} av formel I forbindelse. Etter behandling ble celler vasket én gang med kald PBS og lyset i 1X Celle Ekstraksjonsbuffer fra Biosource (Carlsbad, CA) supplert med proteaseinhibitorer (Roche, Mannheim, Tyskland), 1mM PMSF og Fosfatase Inhibitor Cocktails 1 og 2 fra Sigma (St. Louis, MO). Bestemmelse av proteinkonsentrasjon ble utført ved anvendelse av Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford, IL). Nivåer av pAkt (Ser⁴⁷³) og total Akt ble bedømt ved anvendelse av bead kits fra Biosource (Carlsbad, CA) og Luminex™ Bio-Plex system (Bio-Rad, Hercules, CA).

- [0482]** Eksempel 911 Blod-hjerne barriere aktivitet/penetreringsforsøk MDCKI-MDR1 og MDCKII-Bcrp1 forsøk.

- 25 **[0483]** Madin-Darby kanin nyre (MDCK) celler heterologt uttrykkende enten human Pgp eller mus Bcrp1 ble anvendt for å bestemme hvorvidt forbindelsene var substrat for disse transportørene og således hadde et potensial for blod-hjerne barriere permeasjon. MDR1-MDCKI celler ble lisensiert fra NCI (National cancer institute, Bethesda, MD) mens Bcrp1-MDCKII celler ble levert av Netherlands Cancer Institutes (Amsterdam, Nederland). Celler ble podet på 24-brønners Millipore filterplater 4 dager før anvendelse (polyester membran, 1 µm pore størrelse; Millipore; Billerica, MA) med en såtetthet på $1,3 \times 10^5$ celler/ml. Forbindelser ble testet ved 5 µM i apical til basolateral (A-B) og basolateral til apical (B-A) retninger. Forbindelsene ble oppløst i transportbuffer bestående av Hanks balanserte saltløsning (HBSS) med 10 mM HEPES (Invitrogen Corporation, Grand Island, NY). Lucifer Gul (Sigma-aldrich, St. Louis, MO) ble anvendt

som den paracellulære markør. Tilsynelatende permeabilitet (P_{app}) i A-B og B-A retninger ble beregnet etter 2-timer inkubering ved anvendelse av følgende ligning:

$$P_{app} = (dQ/dt) \times 1/C_0 \times 1/A$$

hvor dQ/dt er hastigheten av forbindelsen forekomst i mottagerkammeret, C_0 er

- 5 konsentrasjonen i donorkammeret og A er overflatearealet av insersjonen. Effluks Forholdet, definert som $P_{app(B-A)}/P_{app(A-B)}$, ble anvendt for å bedømme omfanget av aktiv effluks gjennomgått av forbindelsene med den testede transportøren (P-glykoprotein eller bcrpl). Forbindelsene ble analysert ved LC-MS/MS

Eksempel 912 Bestemmelse av forbindelseskonsentrasjon i hjernen

- 10 **[0484]** Hjerner ble oppsamlet ved 1 og 6 timer post-dose fra 3 forskjellige dyr ved hvert tidspunkt, skyllet med iskald saltløsning, veiet og lagret ved -80 °C inntil analyse. For forbindelseskvantifisering ble mus hjerner homogenisert i 3 volumer vann. Homogenatene ble ekstrahert med protein utfelling med acetonitril inneholdende den indre standard. LC-MS/MS analyse ble utført. Hjernehomogenater konsentrasjoner ble
- 15 omdannet til hjernekonsentrasjoner for beregningene av hjerne-til-plasma forhold.

Eksempel 913 Måling av modulering av PI3K banen i hjernen

- [0485]** For analyse av PI3K mekanisme modulering ble celle ekstraksjonsbuffer (Invitrogen, Camarillo, CA) inneholdende 10 mM Tris pH 7,4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM $Na_4P_2O_7$, 2 mM Na_3VO_4 , 1% Triton X-100, 10% glycerol,
- 20 0,1% SDS og 0,5% deoksyholat supplert med fosfatase, proteaseinhibitorer (Sigma, St. Louis, MO) og 1mM PMSF og satt til frosne hjerne biopsier. Hjerner oppsamlet ved 1 og 6 timer post-dose ble homogenisert med en liten pestill (Kontek Glass Company, Vineland, NJ), ultralydbehandlet kort på is og sentrifugert ved 20,000 g i 20 minutter ved 4 °C. Proteinkonsentrasjon ble bestemt ved anvendelse av BCA proteinforsøk (Pierce,
- 25 Rockford, IL). Proteiner ble separert ved elektroforese og overført til NuPage nitrocellulose membraner (Invitrogen, Camarillo, CA). Licor Odyssey™ Infrarød deteksjonssystem (Licor, Lincoln, NE) ble anvendt for å bedømme og kvantifisere proteinekspressjon. PI3K mekanismemarkører ble evaluert ved immunoblotting ved anvendelse av antistoffer mot pAkt^{ser473} og total Akt (Invitrogen, Camarillo, CA og Cell
- 30 Signaling, Danvers, MA).

Eksempel 914 Hjerne tumor *in vivo* effektivitetsforsøk.

- [0486]** CD-1 Nakenmus (Charles River Laboratories, Hollister, CA) ble inokulert intrakranielt under stereotaktisk kirurgi med GS-2 (human glioblastoma muliforme) celler

konstruert internt til å uttrykke luciferase i HBSS. Mus med bekreftet hjerne xenografts ved magnetisk resonans avbildning (MRI) ved fire uker post celle inokulering ble dosert én gang daglig oralt med sonde i 28 dager med medikament eller konstituent etter separasjon i grupper med tilsvarende tumorstørrelser. MRI (4,7T, Varian, Inc., Palo Alto, CA) ble gjentatt ved slutten av den 28 dagers doseringsperioden for å bedømme respons på behandling.

[0487] Musskroppsvekt ble registrert minst to ganger ukentlig og musen ble observert daglig. Dyrekroppsvekts ble målt ved anvendelse av en Adventurer Pro™ AV812 vekt (Ohaus Corporation; Pin Brook, NJ). Kurver ble laget ved anvendelse av GraphPad Prism, Versjon 5,0c. Prosent vektforandring ble beregnet ved anvendelse av formel: individuell prosent vekt forandring = $((\text{ny vekt} / \text{innledende vekt}) - 1) \times 100$. Mus hvis kroppsvekttap oversteg 20% av deres startvekt ble avlivet i henhold til regulatoriske retningslinjer.

[0488] Tumorvolum forandring ble modellert som lineær over de to periodene hvert dyr ble avbildet. En lineær blandet effektmodell ble tilpasset disse dataene ved anvendelse av R package 'name', versjon 3,1-97 i R versjon 2,12,0 (R Development Core Team 2010; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). En blandet effektmodell tar hensyn til gjentatte måler av individuelle mus over tid og håndterer intra-mus korrelasjonene tilsvarende. Lineær blandet effektanalyse ble også anvendt for å modellere prosentvis forandring i kroppsvekt over tid.

[0489] Plasma og hjerne prøver ble oppsamlet ved 2 og 8 timer post administrering av den endelige behandling for farmakokinetisk (PK), farmakodynamisk (PD) og/eller immunohistochemical (IHC) analyse.

Eksempel 915 In Vivo Tumor Xenograft PK/PD studie

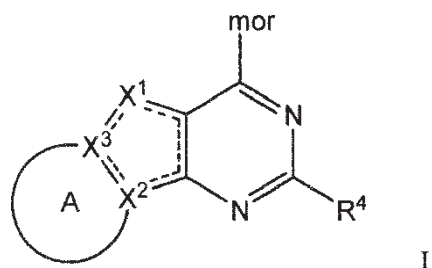
[0490] NCR nakenmus (Taconic Farms, I) ble inokulert subkutant i høyre laterale thorax med 5 million U-87 MG Merchant (en intern variant avledet fra U-87 MG celler fra ATCC, Manassas, VA) celler i HBSS/Matrigel™, BD Biosciences (1:1, volum/volum). Mus som bærer tumor xenografts $>600 \text{ mm}^3$ ble dosert én gang med medikament eller konstituent etter separasjon i grupper med tumorer av tilsvarende størrelse. Plasma, subkutan tumor xenograft, skjelettmuskel og hjerneprøver ble oppsamlet ved 1, 4, 12 og 24 timer post behandling administrering for PK, PD og/eller IHC analyse.

[0491] Utryket "omfatte," "omfattende," og "omfatter," når anvendt i denne beskrivelsen og i de følgende kravene spesifiserer tilstedeværelsen av angitte trekk, hele

tall, komponenter eller trinn, men utelukker ikke tilstedeværelsen eller tilsetning av én eller flere andre trekk, hele tall, komponenter, trinn eller grupper derav.

Krav

1. Forbindelse valgt fra Formel I:



og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter
5 derav, hvor:

de stiplede linjene indikerer en eventuell dobbeltbinding og minst én stiplet linje er en
dobbeltbinding;

X¹ er N, CR¹ eller -C(R¹)₂O-;

X² er N;

10 X³ er C eller CR³;

A er en 5, 6 eller 7-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring kondensert til X² og X³,
eventuelt substituert med én eller flere R⁵ grupper;

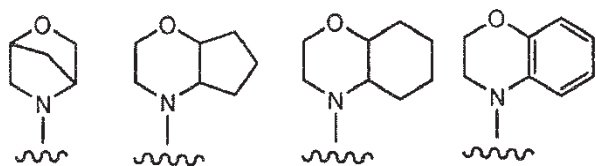
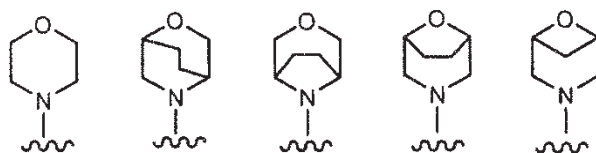
R¹ og R³ er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -
CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -
15 CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -
NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -
OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og
1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

R⁴ er valgt fra C₆-C₂₀ aryl, heterocyklyl som har 3-20 ringatomer og heteroaryl som har
20 5-20 ringatomer som hver eventuelt er substituert med én eller flere grupper R⁶ grupper
uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₃, -
CH₂CN, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONH(CH₃), -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -
NHCH₃, -NHCOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -
NHC(=O)NHCH₂CH₃, -NHC(=O)NHCH(CH₃)₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃, -
25 S(O)₂CH₃, benzyl, benzyloxy, morfolinyl, morfolinometyl og 4-metylpiperazin-1-yl; og

R⁵ er uavhengig valgt fra C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₃-
C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), -(C₁-C₁₂

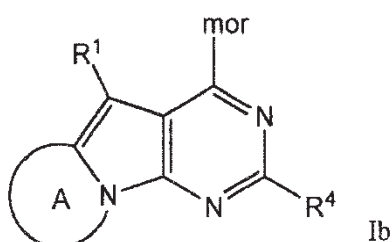
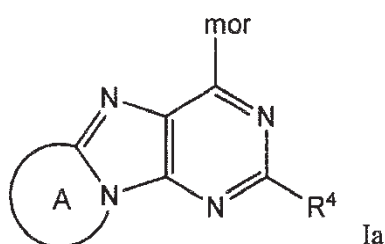
- alkylen)-C(=O)-(heterocyklyl som har 3-20 ringatomer), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₆-C₂₀ aryl) og -(C₁-C₁₂ alkylen)-(heteroaryl som har 5-20 ringatomer); eller to geminale R⁵ grupper danner en 3, 4, 5 eller 6-leddet karbocyklyl eller heterocyklylring, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substitueret
- 5 med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl,
- 10 cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl;

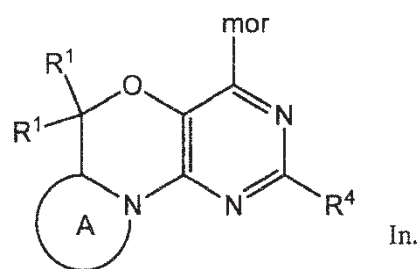
mor er valgt fra:



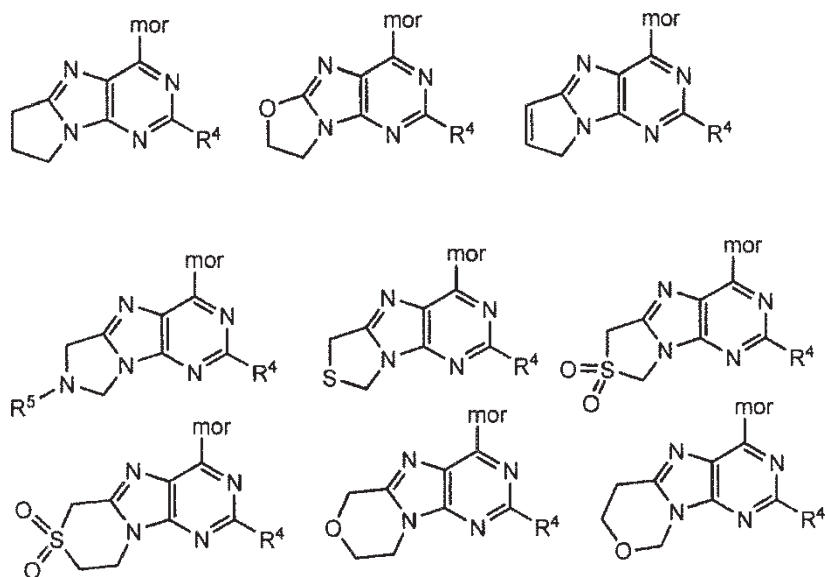
- 15 eventuelt substitueret med én eller flere R⁷ grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -CH₂S(O)₂CH₃.
- 20

- 25 2. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra Formler Ia, Ib og I:

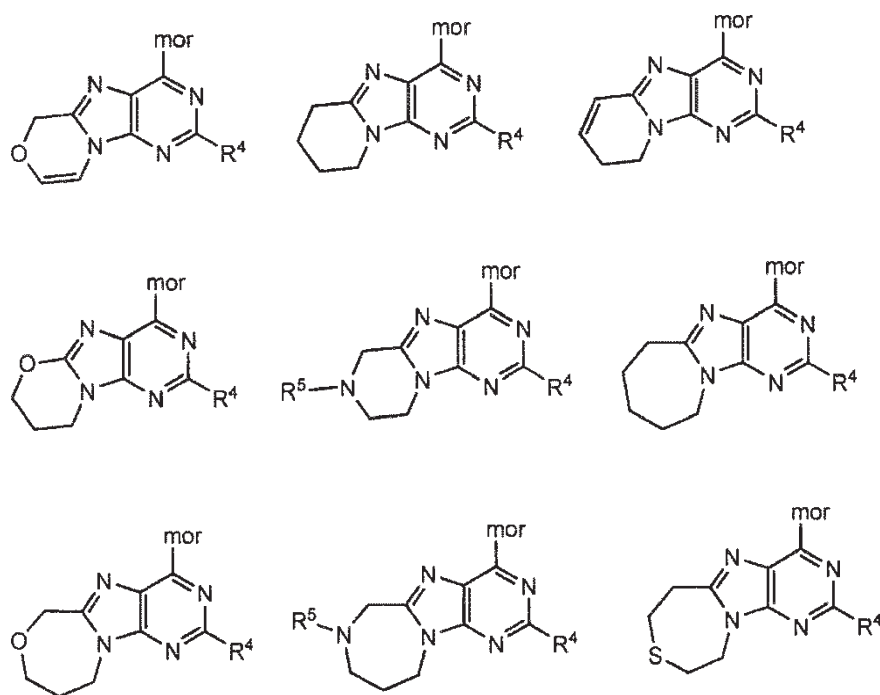




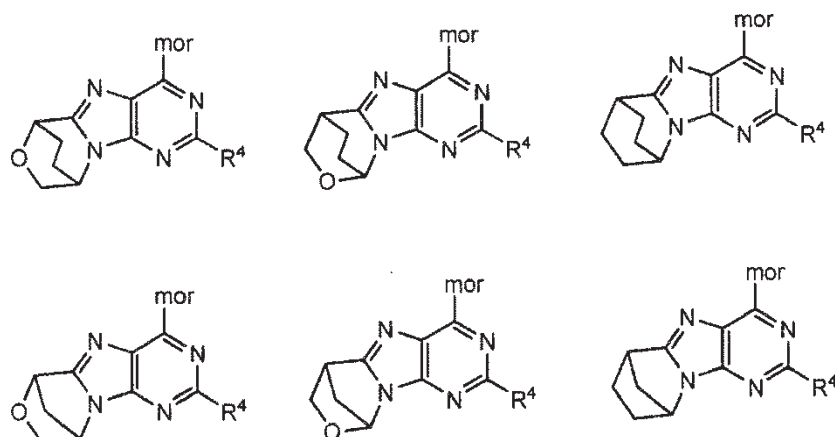
5 3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor Formel Ia er valgt fra strukturene:



10



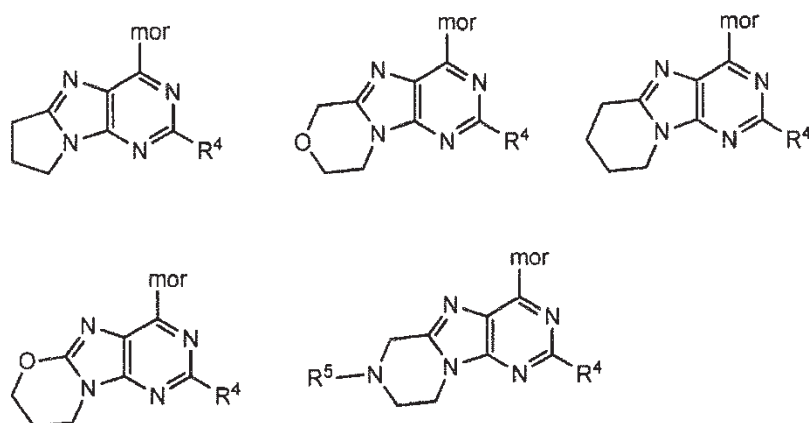
15



hvor the en heterocyklylring eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

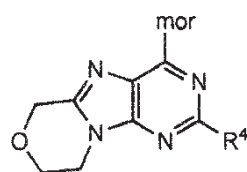
5

4. Forbindelse ifølge krav 2 hvor Formel Ia er valgt fra strukturene:



10 hvor z en heterocyklylring eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

5. Forbindelse ifølge krav 2, hvor Formel Ia er:



hvor en heterocyklylring eventuelt er substituert med én eller flere R^5 grupper.

15

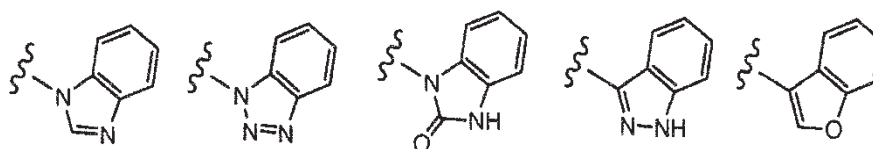
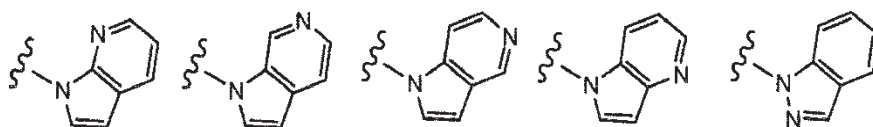
6. Forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-5 hvor R^4 er fenyl substituert med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-SH$, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ og $-S(O)_2CH_3$.

20

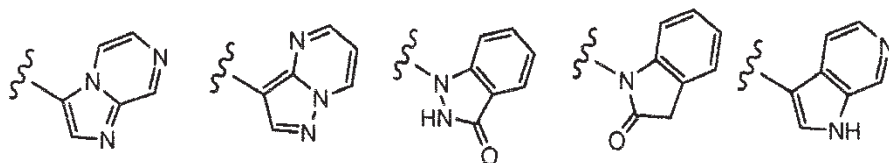
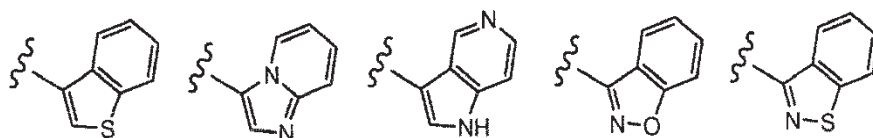
7. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-5 hvor R^4 er en eventuelt substituert bicyklisk heteroarylgruppe valgt fra 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-on, 1-

(indolin-1-yl)etanon, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on, 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin, 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin, 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 7H-purin, 1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin, 2-amino-1H-purin-6(9H)-on, kinolin, kinazolin, kinoksalin, isokinolin, isokinolin-1(2H)-on, 3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on, 3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on, kinazolin-2(1H)-on, kinoksalin-2(1H)-on, 1,8-naftyridin, pyrido[3,4-d]pyrimidin og pyrido[3,2-b]pyrazin.

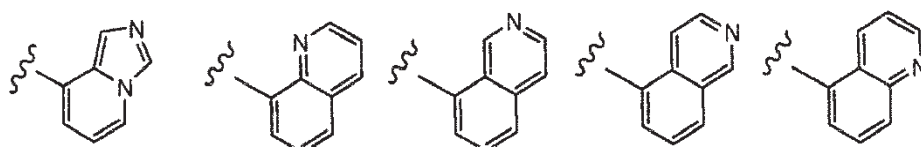
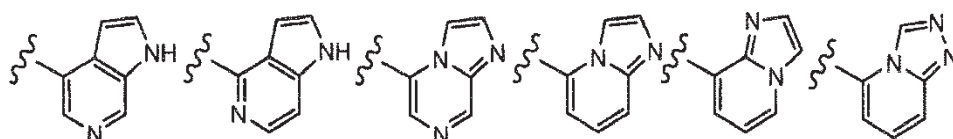
- 10 8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-5 hvor eventuelt substituert R⁴ er valgt fra:

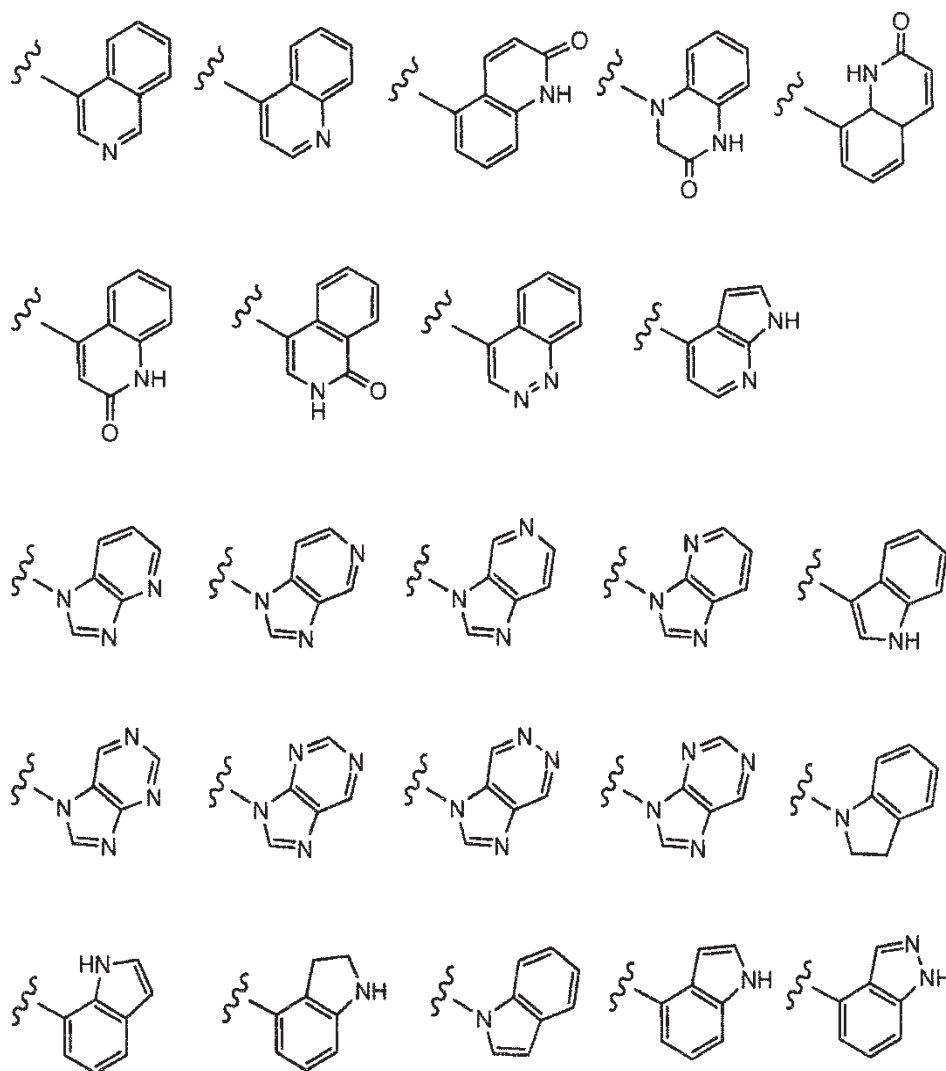


15



20





5

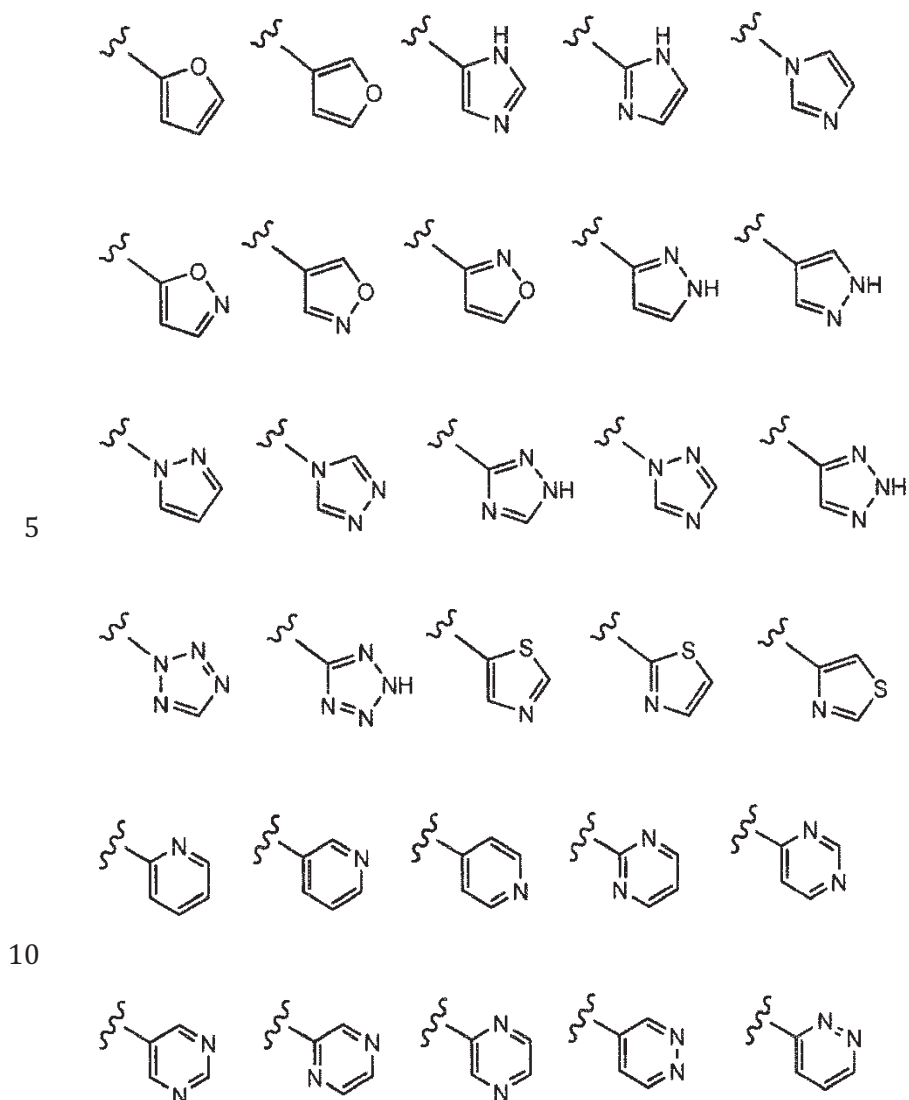
10 hvor den bølgede linje indikerer forbindingspunktet.

9. Forbindelse ifølge krav 7 hvor R^4 er 1H-indazol-4-yl.

10. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-5 hvor R^4 er en eventuelt
 15 substituert monocyklisk heteroarylgruppe valgt fra 2-furanyl, 3-furanyl, 2-imidazolyl, 4-
 imidazolyl, 3-isoksazolyl, 4-isoksazolyl, 5-isoksazolyl, 2-oksazolyl, 4-oksazolyl, 5-
 oksazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-
 pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-
 pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 5-tetrazolyl, 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl, 2-tiazolyl, 4-
 20 tiazolyl, 5-tiazolyl, 3-triazolyl og 1-triazolyl.

11. Forbindelse ifølge krav 10 hvor R^4 er 2-aminopyrimidin-5-yl.

12. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-5 hvor eventuelt substituert R^4
 25 er valgt fra:

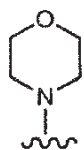


hvor den bølgede linje indikerer forbindingspunktet.

13. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-12 hvor én eller flere R⁵
 15 grupper uavhengig er valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, -
 CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -
 COC(CH₃)₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -
 NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -
 20 N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl,
 cyklobutyl, oxetanyl, morfolino og 1,1-diokso-tiopyran-4-yl.

14. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-13 hvor to geminale R⁵
 grupper danner cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl,
 oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidyl, piperaziny, cykloheksyl, morfolino eller 1,1-
 25 diokso-tiopyran-4-yl.

15. Forbindelsen ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-14 hvor mor er



hvor den bølgede linje indikerer forbindingspunktet, eventuelt substituert med én eller flere R⁷ grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,

- 5 -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CHF₂, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)F, -C(CH₃)F₂, -CH(CH₂CH₃)F, -C(CH₂CH₃)₂F, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₂CH₃)₂, -COCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOCH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, -
- 10 N(CH₃)S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -CH₂S(O)₂CH₃.

16. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

- 15 5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-metylpyrimidin-2-amin,
- 5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 20 5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin,
- 5-((4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5-((4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5-((4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin,
- 25 5-((4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin,
- 5-((4-morfolino-7,8-dihydro-6 timer-pyrrolo[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

- 5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin,
- 5-((4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,3]oksazino[2,3-e]purin-7,1'-cyklopropan]-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5 5-((4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5-((4-morfolino-8,9-dihydrospiro[[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,3'-oxetan]-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5-((7,7-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 10 5-((4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin,
- 5-((6,6-(heksadeuterio)dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- (S)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 15 5-((6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- (R)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,
- 5-((1-morfolin-4-yl-5,6,8a,9-tetrahydro-8 timer-7,10-dioksa-2,4,4b-triaza-fenantren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin,
- 20 5-(((S)-6-Morfolin-4-yl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-5-oksa-7,9,9b-triaza-cyklopenta[a]naftalen-8-yl)-pyrimidin-2-ylamin,
- 4-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)anilin,
- 1-((4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-metylurea,
- 25 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(1H-pyrazol-4-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

4-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-amin,

6,6-dimetyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

5 3-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol,

2-((1H-indazol-5-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

6,6-dimetyl-2-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

10 N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)metansulfonamid,

6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(6-morfolinopyridin-3-yl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

2-((1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

15 2-((2-isopropoksypyridin-3-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

N-(2-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetamid,

20 2-((3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-ol,

6-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-amin,

25 (R)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

(S)-5-(4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

4-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylbenzamid,

5 tert-butyl 4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl(metyl)karbamat,

2-((3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)acetonitril,

6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-morfolinofenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

10 6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(3-(morfolinometyl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

2-((3-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

15 2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

6,6-dimetyl-2-(6-(4-metyl piperazin-1-yl) yridin-3-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

2-((1H-indazol-4-yl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

4-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzonitril,

20 5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)nikotinamid,

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N-metyl pikolinamid,

2-((4-(benzyloksy)fenyl)-6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

25 3-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetyl anilin,

6,6-dimetyl-2-(4-(4-metyl)piperazin-1-yl)fenyl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

6,6-dimetyl-4-morfolino-2-(4-(piperidin-1-yl)fenyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

5 N-(5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid,

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pikolinamid,

6-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyridin-3-ol

10 (4-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)(4-metyl)piperazin-1-yl)metanon,

N-cyklopropyl-3-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)benzamid,

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-amin,

15 1-((4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-etylurea,

1-((4-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenyl)-3-isopropylurea,

20 2-((2-aminopyrimidin-5-yl)-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-6,6-diyl)dimetanol,

2-((2-aminopyrimidin-5-yl)-7-metyl-4-morfolino-8,9-dihydropyrazino[2,1-e]purin-6(7H)-on,

2-((1H-indazol-4-yl)-4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin,

25 3-((4-morfolino-6-(trifluormetyl)-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)fenol,

5-((4-((2S,6R)-2,6-dimetylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

5-((4-(2,2-dimetylmorfolino)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

N-(5-(6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-yl)acetamid,

5 5-((4-((1S,4S)-2-oksa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)-6,6-dimetyl-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

2-((2-aminopyrimidin-5-yl)-6-metyl-4-morfolino-6,7-dihidropyrasino[2,1-e]purin-8(9H)-on,

10 5-((6,7-dimetyl-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrasino[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin; og

(5-((8,8-dimetyl-1-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-8H-7-oksa-2,4,4b-triaza-fluoren-3-yl)-pyrimidin-2-ylamin.

17. Farmasøytisk preparat omfattet av en forbindelse ifølge hvilket som helst ett av
15 kravene 1-16 og en farmasøytisk akseptabel bærer, glidemiddel, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel.

18. Farmasøytiske preparatet ifølge krav 17, ytterligere omfattende et ytterligere
20 terapeutisk middel valgt fra et kjemoterapeutisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et immunomodulerende middel, en nevrotropisk faktor, et middel for behandling av kardiovaskulær sykdom, et middel for behandling av leversykdom, et anti-viralt middel, et middel for behandling av blodlidelser, et middel for behandling av diabetes og et middel for behandling av immundefektlidelser.

25 19. Forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-16 for anvendelse som en terapeutisk aktiv substans.

20. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-16 for fremstilling av et medikament for behandling av kreft.

30 21. Anvendelse ifølge krav 20, hvor kreften er bryst, eggstokk, livmorhals, prostata, testikkel, urogenitalsystemet, spiserør, strupehode, glioblastoma, nevroblastom, mage, hud, keratoacanthom, lunge, epidermoid karsinom, stor celle karsinom, ikke-små celle lungekarsinom (NSCLC), små celle karsinom, lunge adenokarsinom, ben, kolon, adenom,

bukspyttkjertel, adenokarsinom, thyroid, follikulært karsinom, udifferensiert karsinom, papillært karsinom, seminom, melanom, sarkom, blære karsinom, leverkarsinom og galle passasje, nyrekarsinom, nyre-, pankreatisk karsinom, myeloide lidelser, lymfom, hårceller, munnhule, nese svelg, svelg, leppe, tunge, munn, tynntarm, kolon-endetarm, tykktarm, endetarm, hjerne og sentralnervesystem, Hodgkins eller leukemi.

22. Anvendelse ifølge krav 21 hvor kreften er en hjerne kreft.

23. Anvendelse ifølge krav 21 eller 22 ytterligere omfattende et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et kjemoterapeutisk middel, et anti-angiogenese terapeutisk middel, et anti-inflammatorisk middel, et immunomodulerende middel, en nevrotropisk faktor, et middel for behandling av kardiovaskulær sykdom, et middel for behandling av leversykdom, et anti-viralt middel, et middel for behandling av blodlidelser, et middel for behandling av diabetes og et middel for behandling av immundefekt lidelser.

24. Anvendelse v 23 hvor det ytterligere terapeutiske middel er bevacizumab.

25. Forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1-16 for anvendelse i behandling av kreft.

26. Forbindelse ifølge krav 16 valgt fra gruppen bestående av:

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

5-((6,6-dimetyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridyl-2-amin,

5-((4-morfolino-8,9-dihydro-7 timer-[1,3]oksazino[2,3-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

5-((4-morfolino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

5-((4-morfolino-7,8-dihydro-6 timer-pyrrolo [2,1-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

5-((4-morfolino-8,9-dihydro-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin,

(S)-5-(6-etyl-6-metyl-4-morfolino-8,9-dihydro-6H-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin og

5-((6,6,9-trimetyl-4-morfolino-6 timer-[1,4]oksazino[3,4-e]purin-2-yl)pyrimidin-2-amin.