



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2235012 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 471/04 (2006.01)**  
**A61K 31/4439 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2013.10.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.07.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 08865603.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2008.12.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2010.10.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2007.12.21, EP, 07382006<br>2008.02.26, US, 31534                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC<br>MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (73) | Innehaver                                                                     | Palau Pharma, S.A., Av. Cami Reial 51-57, 08184 Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Spania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (72) | Oppfinner                                                                     | CARCELLER GONZÁLEZ, Elena, Joan Miró 2 2º1ª, E-08190 Sant Cugat Del Vallès (Barcelona), Spania<br>MEDINA FUENTES, Eva María, Salvador Espriu 8 6º1ª, E-08100 Mollet Del Vallès (barcelona), Spania<br>SOLIVA SOLIVA, Robert, Frederica Montseny 42, E-08980 Sant Feliu De Llobregat (barcelona), Spania<br>VIRGILI BERNADÓ, Marina, Pl. Lesseps 11, E-08023 Barcelona, Spania<br>MARTÍ VIA, Josep, C/. Torrent del Remei 5-11, 4º 4ª, E-08023 Barcelona, Spania |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>4-aminopyrimidinderivater som histamin H4-reseptorantagonister</b>                                                                                                                                                                                                             |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 1 505 064<br>WO-A-2005/054239<br>ZHANG M ET AL: "The histamine H4 receptor in autoimmune disease" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 15, no. 11, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1443-1452, XP008086654 ISSN: 1354-3784 |

## **4-AMINOPYRIMIDINDERIVATER SOM HISTAMIN H4-RESEPTORANTAGONISTER**

### **5 Oppfinnelsens tekniske område**

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en ny serie av 4-amino-pyrimidinderivater, prosedyrer for fremstilling av dem, farmasøytiske sammensetninger omfattende disse forbindelsene samt deres anvendelse i terapi.

### **Bakgrunn for oppfinnelsen**

Histamin er én av de mest potente mediatorene av umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner. Mens effektene av histamin på sammentrekningen av glatte muskelceller, vaskulær permeabilitet og magesyresekresjon er velkjent, er dens effekter på immunsystemet bare så vidt i ferd med å bli avdekket.

For noen år siden ble en hittil ukjent histaminreseptor, som ble kalt H<sub>4</sub>, klonet av flere forskningsgrupper som arbeidet uavhengig av hverandre (Oda T et al, J Biol Chem 2000, 275: 36781-6, Nguyen T et al, Mol Pharmacol 2001, 59: 427-33). Som de andre medlemmene i sin familie er den en G-proteinkoblet reseptor (GPCR) inneholdende 7 transmembrane segmenter. H<sub>4</sub>-reseptoren har imidlertid lav homologi med de tre andre histaminreseptorene (Oda T et al); overraskende nok deler den bare en 35 % homologi med H<sub>3</sub>-reseptoren. Mens ekspresjonen av H<sub>3</sub>-reseptoren er begrenset til celler i sentralnervesystemet, er ekspresjonen av H<sub>4</sub>-reseptoren hovedsakelig observert i hematopoietiske lineageceller, særlig eosinofiler, mastceller, basofiler, dendrittiske celler og T-celler (Oda T et al). At H<sub>4</sub>-reseptoren er svært fordelt i celler i immunsystemet, antyder denne reseptorens involvering i immuninflammatoriske responser. Denne hypotesen forsterkes videre av at dens genekspresjon kan reguleres ved inflammatoriske stimuli slik som interferon, TNFα og IL-6. H<sub>4</sub>-reseptoren uttrykkes likevel også i andre celletyper, slik som humane synovialceller oppnådd fra pasienter som lider

av revmatoid artritt (Wojtecka-Lukasik E et al, Ann Rheum Dis 2006, 65 (Suppl II): 129; Ikawa Y et al, Biol Pharm Bull 2005, 28: 2016-8) og artrose (Grzybowska-Kowalczyk A et al, European Histamin Research Society XXXVI Annual Meeting, Firenze, Italia, 2007, P-11) og i den humane tarmkanalen (Sander LE et al, Gut 2006, 55: 498-504). En økning i ekspresjonen av H<sub>4</sub>-reseptoren er også rapportert i nasalt polyppvev sammenlignet med nasale slimhinner hos friske mennesker (Jókúti A et al, Cell Biol Int 2007, 31: 1367-70).

Nylige studier med spesifikke ligander for H<sub>4</sub>-reseptoren har bidratt til å avgrense denne reseptorens farmakologiske egenskaper. Disse studiene har bevist at flere histamininduserte responser i eosinofiler slik som kjemotakse, konformasjonell endring og CD11b- og CD54-oppregulering medieres spesifikt av H<sub>4</sub>-reseptoren (Ling P et al, Br J Pharmacol 2004, 142:161-71; Buckland KF et al, Br J Pharmacol 2003, 140:1117-27). I dendrittiske celler er H<sub>4</sub>-reseptoren påvist å påvirke modning, cytokinproduksjon og migrering av disse cellene (Jelinek I et al, 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, Paris, Frankrike, 2006, PA-1255). H<sub>4</sub>-reseptorens rolle i mastceller er videre undersøkt. Selv om H<sub>4</sub>-reseptoraktivering ikke induserer mastcelledegranulering, frisettes histamin og andre proinflammatoriske mediatorer; H<sub>4</sub>-reseptoren er videre påvist å mediere kjemotakse og kalsiummobilisering av mastceller (Hofstra CL et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 305: 1212-21). Med hensyn til T-lymfocytter er det påvist at H<sub>4</sub>-reseptoraktivering induserer T-cellemigrering og tiltrekker seg foretrukket en T-lymfocyttpopulasjon med suppresserende/regulerende fenotype og funksjon (Morgan RK et al, American Thoracic Society Conference, San Diego, USA, 2006, P-536) samt regulering av aktiveringen av CD4+ T-celler (Dunford PJ et al, J Immunol 2006, 176: 7062-70). Når det gjelder tarmen, antyder fordelingen av H<sub>4</sub>-reseptoren at den kan spille en rolle i kontrollen av peristaltisk og gastrisk syresekresjon (Morini G et al, European Histamin Research Society XXXVI Annual Meeting, Firenze, Italia, 2007, OR-10).

De forskjellige funksjonene til H<sub>4</sub>-reseptoren observert i eosinofiler, mastceller og T-celler antyder at denne reseptoren kan spille en viktig rolle i den immuninflammatoriske responsen. H<sub>4</sub>-reseptorantagonister har faktisk vist *in vivo*-aktivitet i murine modeller for peritonitt (Thurmond RL et al, J Pharmacol Exp Ther 2004, 309: 404-13), plevritt (Takeshita K et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 307: 1072-8) og kløe (Bell JK et al, Br J Pharmacol 2004, 142:374-80).

H<sub>4</sub>-reseptorantagonister har i tillegg demonstrert *in vivo*-aktivitet i forsøksmodeller for allergisk astma (Dunford PJ *et al*, 2006), inflammatorisk tarm-sykdom (Varga C *et al*, Eur J Pharmacol 2005, 522:130-8), pruritt (Dunford PJ *et al*, J Allergy Clin Immunol 2007, 119: 176-83), atopisk dermatitt (Cowden JM *et al*, J Allergy Clin Immunol 2007; 119 (1): S239 (Abs 935), American Academy of Allergy, Asthma og Immunology 2007 AAAAI Annual Meeting, San Diego, USA), okulær inflammasjon (Zampeli E *et al*, European Histamin Research samfunn XXXVI Annual Meeting, Firenze, Italia, 2007, OR-36), ødem og hyperalgesi (Coruzzi G *et al*, Eur J Pharmacol 2007, 563: 240-4) og neuropatisk smerte (Cowart MD *et al*, J Med Chem. 2008; 51 (20): 6547-57).

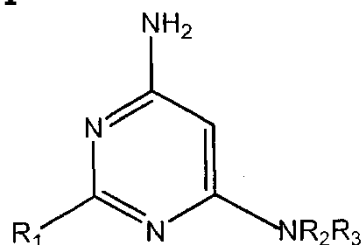
Det forventes derfor at H<sub>4</sub>-reseptorantagonister kan være nyttige for behandling av allergiske, immunologiske og inflammatoriske sykdommer og smerte.

Det vil følgelig være ønskelig å tilveiebringe hittil ukjente forbindelser som har H<sub>4</sub>-reseptorantagonistaktivitet, og som er gode legemiddelkandidater. Foretrukne forbindelser bør særlig binde potent til histamin H<sub>4</sub>-reseptoren mens de viser liten affinitet for andre reseptorer. I tillegg til å binde til H<sub>4</sub>-reseptorer bør forbindelsene videre vise god farmakologisk aktivitet i sykdomsmodeller *in vivo*. Videre bør forbindelsene nå målvevet eller målorganet når de administreres via den valgte administreringsveien og ha fordelaktige farmakokinetiske egenskaper. De bør i tillegg være ikke-toksiske og demonstrere få bivirkninger.

### **Beskrivelse av oppfinnelsen**

Ett aspekt ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel

**I**



**I**

hvor:

R<sub>1</sub> representerer:

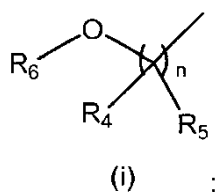
(1) C<sub>1-8</sub>-alkyl;

(2) C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl;

(3) aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

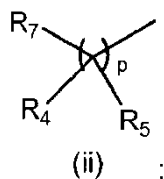
5 hvori enhver alkylgruppe i gruppene (1) til (3) eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen og aryl;

(4) en gruppe med formel (i)



10 eller

(5) en gruppe med formel (ii):



15 R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl og NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe, eller

20 inneholder 1 N-atom og er substituert med én NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe;

eller R<sub>2</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>3</sub> representerer azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, hvilke eventuelt kan være substituert med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper;

R<sub>a</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl;

25 R<sub>b</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl;

eller R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> danner, sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en azetidinyl-, pyrrolidinyl-, piperidinyl- eller azepanylgruppe som eventuelt kan være substituert med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper;

$R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl, og i tillegg kan én av  $R_4$ - eller  $R_5$ -gruppene representere aryl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, og i tillegg kan to  $R_4$ - og  $R_5$ -grupper på et samme C-atom være bundet sammen og danner med nevnte C-atom en  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe;

5  $R_6$  representerer en gruppe valgt fra  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl og aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvori enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl;

10  $R_7$  representerer en mettet monosyklisk 4- til 7-leddet heterosyklisk ring inneholdende ett O-atom og ikke inneholdende noen andre ytterligere heteroatomer, hvori ringen kan være bundet til resten av molekylet gjennom et hvilket som helst tilgjengelig C-atom, og hvori  $R_7$  eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og halogen;

$n$  representerer 1, 2 eller 3;

15  $p$  representerer 0, 1 eller 2; og

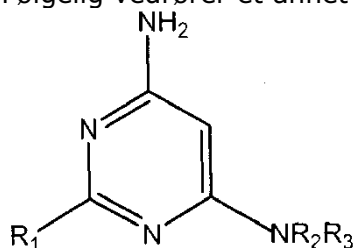
aryl representerer en fenylgruppe som eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen,  $C_{1-4}$ -alkoksy,  $C_{1-4}$ -haloalkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkoksy, cyano og amino.

20

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også saltene og solvatene av forbindelsene med formelen **I**.

25 Noen forbindelser med formel **I** kan ha kirale sentre som kan gi opphav til forskjellige stereoisomerer. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører hver av disse stereoisomerene og også blandinger derav.

Forbindelsene med formel **I** viser høy affinitet for  $H_4$ -histaminreseptoren. Følgelig vedrører et annet aspekt av oppfinnelsen en forbindelse med formel **I**



30

**I**

$R_1$  representerer:

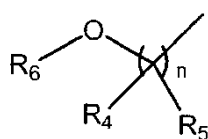
(1)  $C_{1-8}$ -alkyl;

(2)  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl;

(3) aryl- $C_{1-6}$ -alkyl;

5 hvori enhver alkylgruppe i gruppene (1) til (3) eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl;

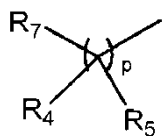
(4) en gruppe med formel (i)



10 (i) ;

eller

(5) en gruppe med formel (ii):



(ii) ;

15  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller

20 inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe;

eller  $R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll eller azepanyll, hvilke eventuelt kan være substituert med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

25  $R_a$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl;

$R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl;

eller  $R_a$  og  $R_b$  danner, sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny- eller azepanylgruppe som eventuelt kan være substituert med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

5  $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl, og i tillegg kan én av  $R_4$ - eller  $R_5$ -gruppene representere aryl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, og i tillegg kan to  $R_4$ - og  $R_5$ -grupper på et samme C-atom være bundet sammen og danner med nevnte C-atom en  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe;

10  $R_6$  representerer en gruppe valgt fra  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl og aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvori enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl;

15  $R_7$  representerer en mettet monosyklisk 4- til 7-leddet heterosyklisk ring inneholdende ett O-atom og ikke inneholdende noen andre ytterligere heteroatomer, hvori ringen kan være bundet til resten av molekylet gjennom et hvilket som helst tilgjengelig C-atom, og hvori  $R_7$  eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og halogen;

$n$  representerer 1, 2 eller 3;

$p$  representerer 0, 1 eller 2; og

20 aryl representerer en fenylgruppe som eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen,  $C_{1-4}$ -alkoksy,  $C_{1-4}$ -haloalkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkoksy, cyano og amino;

til anvendelse i terapi.

25 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel **I**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

30 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til produksjon av et legemiddel for behandling av en sykdom mediert av  $H_4$ -histaminreseptoren.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til

produksjon av et legemiddel for behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom eller smerte.

5 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til produksjon av et legemiddel for behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom. Mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra respiratoriske sykdommer, okulære sykdommer, hudsykdommer, inflammatoriske tarmsykdommer, 10 revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. Enda mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra astma, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), 15 psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. 20

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til produksjon av et legemiddel for behandling av smerte. Mer foretrukket er det at smerten er valgt fra inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, 25 hyperalgesi, postoperativ smerte, migrene, kreftsmerte, visceral smerte, osteoartrittsmerte og nevropatisk smerte.

30 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av en sykdom mediert av H<sub>4</sub>-histaminreseptoren.

35 Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom eller smerte.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom. Mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra respiratoriske sykdommer, okulære sykdommer, hudsykdommer, inflammatoriske tarmsykdommer, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. Enda mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra astma, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulverøs kolitt, Crohns sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av smerte. Mer foretrukket er det at smerten er valgt fra inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, hyperalgesi, postoperativ smerte, migrene, kreftsmerte, visceral smerte, osteoartrittsmerte og nevropatisk smerte.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandlingen av en sykdom mediert av histamin H<sub>4</sub>-reseptoren.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandlingen av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom eller smerte.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandlingen av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom. Mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske

sykdommen er valgt fra respiratoriske sykdommer, okulære sykdommer, hudsykdommer, inflammatoriske tarmsykdommer, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. Enda mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra astma, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulverøs kolitt, Crohns sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandlingen av smerte. Mer foretrukket er det at smerten er valgt fra inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, hyperalgesi, postoperativ smerte, migrene, kreftsmerte, visceral smerte, osteoartrittsmerte og nevropatisk smerte.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for behandling av en sykdom mediert av histamin  $H_4$ -reseptoren hos et kasus med behov derav, spesielt et menneske, hvilket omfatter administrering til nevnte kasus en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom eller smerte hos et kasus med behov derav, spesielt et menneske, hvilket omfatter administrering til nevnte kasus en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

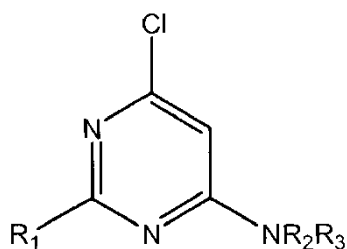
Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom hos et kasus med behov derav, spesielt et menneske, hvilket omfatter administrering til nevnte kasus en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller

inflammatoriske sykdommen er valgt fra respiratoriske sykdommer, okulære sykdommer, hudsykdommer, inflammatoriske tarmsykdommer, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. Enda mer foretrukket er det at den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen er valgt fra astma, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. allergisk rhinokonjunktivitt, tørt øye, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for behandling av smerte hos et kasus med behov derav, spesielt et menneske, hvilket omfatter administrering til nevnte kasus en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Mer foretrukket er det at smerten er valgt fra inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, hyperalgesi, postoperativ smerte, migrene, kreftsmerte, visceral smerte, osteoartrittsmerte og nevropatisk smerte.

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel **I** som definert over, omfattende:

(a) omsetning av en forbindelse med formel **II** med ammoniakk eller en ammoniakkekivalent

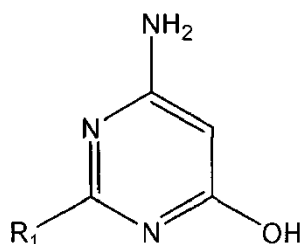
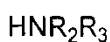


**II**

hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet over; eller

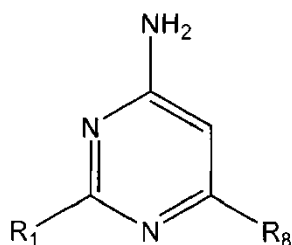
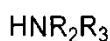
(b) omsetning av en forbindelse med formel **VII** med en forbindelse med formel **IV** (eller en aminobeskyttet form derav)

12

**VII****IV**

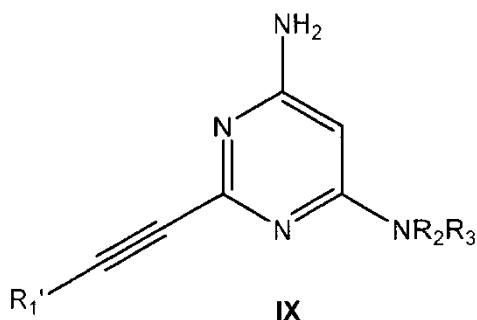
hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet over, fulgt om nødvendig av fjerningen av enhver beskyttelsesgruppe som kan være til stede; eller

- 5 (c) omsetning av en forbindelse med formel **VIIB** med en forbindelse med formel **IV** (eller en aminobeskyttet form derav)

**VIIB****IV**

hvor  $R_8$  representerer en forlatende gruppe og  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet over, fulgt om nødvendig av fjerningen av enhver beskyttelsesgruppe som kan være til stede; eller

- 10 (d) når, i en forbindelse med formel **I**,  $R_1$  representerer  $R_1'\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , behandling av en forbindelse med formel **IX** med et reduksjonsmiddel

**IX**

hvor  $R_1'$  representerer  $C_{1-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-4}$ -alkyl eller aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvor enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl, eller  $R_1'$  representerer en gruppe med formel (i) hvor  $n$  representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H, eller en gruppe med formel (ii) hvor  $p$  representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H; og  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet over; eller

15

(e) omdanning av en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I i ett eller i flere trinn.

I de foregående definisjonen viser begrepet  $C_{x-y}$ -alkyl til en mettet lineær eller forgrenet alkylkjede inneholdende fra x til y karbonatomer. Følgelig viser en  $C_{1-8}$ -alkylgruppe til en lineær eller forgrenet alkylkjede inneholdende fra 1 til 8 C-atomer. En  $C_{1-4}$ -alkylgruppe viser til en lineær eller forgrenet alkylkjede inneholdende fra 1 til 4 C-atomer og inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl og tert-butyl. Begrepet  $C_0$ -alkyl indikerer at alkylgruppen er fraværende.

En  $C_{1-4}$ -haloalkylgruppe betyr en gruppe som er resultatet av substitusjonen av ett eller flere hydrogenatomer i en  $C_{1-4}$ -alkylgruppe med ett eller flere halogenatomer (dvs. fluor, klor, brom eller jod) som kan være de samme eller forskjellige. Blant flere eksempler kan nevnes trifluormetyl, fluormetyl, 1-kloretyl, 2-kloretyl, 1-fluoretyl, 2-fluoretyl, 2-brometyl, 2-iodoetyl, 2,2,2-trifluoretyl, pentafluoretyl, 3-fluorpropyl, 3-klorpropyl, 2,2,3,3-tetrafluorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorpropyl, 4-fluorbutyl og nonafluorbutyl.

En  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe betyr en gruppe med formel  $C_{1-4}$ -alkyl-O-, hvori alkylenheden har den samme betydningen som definert over. Dette begrepet inkluderer følgelig metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy og tert-butoksy.

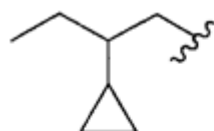
En  $C_{1-4}$ -haloalkoksygruppe betyr en gruppe som er resultatet av substitusjonen av ett eller flere hydrogenatomer i en  $C_{1-4}$ -alkoksygruppe med ett eller flere halogenatomer (dvs. fluor, klor, brom eller jod) som kan være de samme eller ulike. Blant flere eksempler kan nevnes trifluormetoksy, fluormetoksy, 1-kloretoksy, 2-kloretoksy, 1-fluoretoksy, 2-fluoretoksy, 2-brometoksy, 2-iodoetoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, pentafluoretoksy, 3-fluorpropoksy, 3-klorpropoksy, 2,2,3,3-tetrafluorpropoksy, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksy, heptafluorpropoksy, 4-fluorbutoksy og nonafluorbutoksy.

En  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe, enten som en gruppe eller som del av en  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-y}$ -alkylgruppe, vedrører en mettet karbosyklisk ring som har fra 3 til 8 karbonatomer som kan være en monosyklisk eller en broet bisyklisk gruppe. Blant flere eksempler kan nevnes syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl,

sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, bisyklo[2,2,1]heptanyl og bisyklo[2,2,2]oktanyl.

5 Begrepet  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl inkluderer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl og  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl.

10 En  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylgruppe betyr en gruppe som er resultatet av substitusjonen av ett eller flere hydrogenatomer i en  $C_{1-6}$ -alkylgruppe med én eller flere  $C_{3-8}$ -sykloalkylgrupper som kan være de samme eller ulike.  $C_{1-6}$ -alkylgruppen er foretrukket substituert med én eller to  $C_{3-8}$ -sykloalkylgrupper, og mer foretrukket er det at den er substituert med én  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe.  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppene kan substituere enten ett H-atom på et C-atom i alkylgruppen, eller to H-atomer på et samme C-atom i alkylgruppen (i hvilket tilfelle  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen deler ett C-atom med alkylgruppen), slik som i 15 gruppene vist som eksempler under:



2-syklopropylbutyl

butylgruppe der 1 H-atom på et C-atom er substituert med en syklopropylgruppe



(1-etyl-syklopropyl)metyl

butylgruppe der 2 H-atomer på et samme C-atom er substituert med en syklopropylgruppe

20 Eksempler på  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylgrupper inkluderer blant annet gruppene syklopropylmetyl, syklobutylmetyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl, sykloheptylmetyl, syklooktylmetyl, bisyklo[2,2,1]heptanylmetyl, disyklopropylmetyl, (1-metyl-syklopropyl)metyl, (1-etyl-syklopropyl)metyl, (1-syklopentylmetyl-syklopropyl)metyl, 2-syklopropyletyl, 2-syklobutyletyl, 2-syklopentyletyl, 2-sykloheksyletyl, 2,2-disyklopropyl-etyl, 2-sykloheksyl-2-syklopropyl-etyl, 2-(1-metyl-syklopropyl)etyl, 1-syklopropyl-1-metyletyl, 1-syklopropyletyl, 1-syklobutyletyl, 1-syklopentyletyl, 1-sykloheksyletyl, 3-syklopropylpropyl, 3-syklobutylpropyl, 3-syklopentylpropyl, 3-sykloheksylpropyl, 1-syklopropyl-2-metylpropyl, 4-syklopropylbutyl, 3-syklopropylbutyl, 2-syklopropylbutyl, 1-syklopropylbutyl, 4-syklobutylbutyl, 4-syklopentylbutyl, 4-sykloheksylbutyl, 5-syklopropylpentyl og 6-syklopropylheksyl.

Når det i definisjonen av en forbindelse med formel I er indikert at en  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper

uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl, kan nevnte substituenten være de samme eller ulike, og kan være plassert på et hvilket som helst tilgjengelig karbonatom i  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen, inkludert karbonet som binder syklusen til resten av molekylet.

5

Begrepet aryl- $C_{0-4}$ -alkyl inkluderer aryl og aryl- $C_{1-4}$ -alkyl.

10

En aryl- $C_{1-y}$ -alkylgruppe betyr en gruppe som er resultatet av substitusjonen av et hydrogenatom i en  $C_{1-y}$ -alkylgruppe med en arylgruppe. Når  $y$  er 4, inkluderer eksempler på aryl- $C_{1-4}$ -alkyl blant annet gruppene benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl, 1-fenyl-1-metyletyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl og 2-fenyl-1-metylpropyl, hvori fenylgruppene eventuelt kan være substituert som indikert over i definisjonen av begrepet aryl.

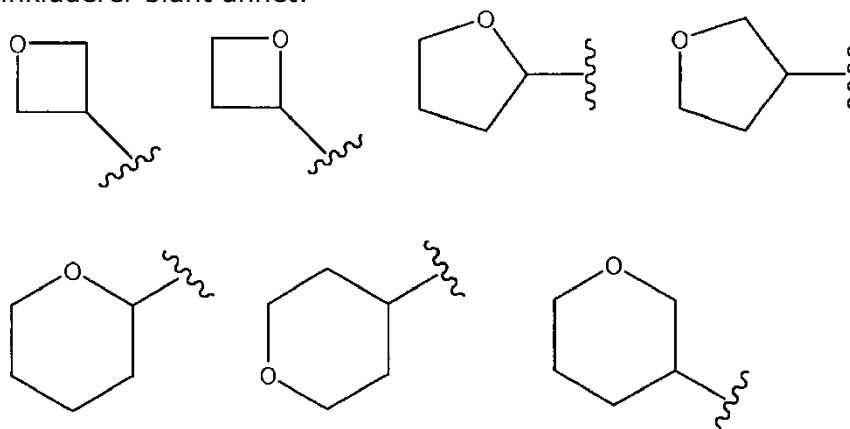
15

Som indikert over i definisjonen av  $R_1$  med hensyn til betydninger (1) til (3) og i definisjonen av  $R_6$ , kan enhver alkylgruppe eventuelt være substituert med én eller flere halogengrupper. Dette viser til  $C_{1-8}$ -alkylgruppen og  $C_{0-6}$ -alkylgruppen som danner del av  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkylgruppen både i  $R_1$  og  $R_6$ , så vel som til  $C_{1-6}$ -alkylgruppen som danner del av aryl- $C_{1-6}$ -alkylgruppen i  $R_1$  og  $C_{0-4}$ -alkylgruppen som danner del av aryl- $C_{0-4}$ -alkylgruppen i  $R_6$ .

20

Som beskrevet over representerer  $R_7$  en mettet monosyklisk heterosyklisk ring som har fra 4 til 7 ringatomer og inneholder ett O-atom og ingen andre heteroatomer. Den heterosykliske ringen kan være bundet til resten av molekylet via et hvilket som helst tilgjengelig C-atom. Eksempler på  $R_7$ -ringer inkluderer blant annet:

25



30

En hvilken som helst  $R_7$ -ring kan eventuelt være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og halogen, som beskrevet over, og

nevnte substituenten kan være plassert i en hvilken som helst tilgjengelig posisjon på ringen.

5 En halogengruppe eller dens forkortelse halo betyr fluor, klor, brom eller jod. Foretrukne halogengrupper er fluor og klor og mer foretrukket fluor.

En aminogruppe i definisjonen av aryl betyr  $\text{NH}_2$ .

10 Begrepet "mettet" viser til grupper som ikke inneholder noen dobbelt- eller trippelbindinger.

15 En "broet bisyklisk" gruppe viser til et bisyklisk system som har to felles atomer (brohoder) som kobler sammen tre asykliske kjeder (broer), slik at de to broene med det høyere antallet atomer deretter danner hovedringen og broen med det lavere antallet atomer er "broen".

20 I definisjonen av  $\text{NR}_2\text{R}_3$  kan  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$ , sammen med N-atomet som de er bundet til, danne en 4- til 7-leddet mettet monosyklisk heteroring inneholdende opptil 2 N-atomer og intet annet heteroatom. Eksempler inkluderer blant annet azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll og homopiperazinyll.

25 I definisjonen av  $\text{NR}_2\text{R}_3$  kan  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$ , sammen med N-atomet som de er bundet til, danne en broet bisyklisk gruppe som har fra 7 til 8 atomer. Den broede bisykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ikke noe annet heteroatom. Eksempler inkluderer blant annet 2,5-diaza-bisyklo[2,2,1]heptanyll og 2,5-diaza-bisyklo[2,2,2]oktanyll.

30 Betegnelsen "fusjonert bisyklisk" gruppe, i definisjonen av  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , betyr et 8- til 12-leddet bisyklisk system bestående av to tilgrensende ringer som deler to felles atomer. Den fusjonerte bisykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer i en hvilken som helst tilgjengelig posisjon, og inneholder ikke noe annet heteroatom. Eksempler inkluderer blant annet oktahydropyrrolo[3,4-b]pyridinyll, oktahydropyrrolo[3,2-c]pyridinyll, oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazinyll og oktahydropyrrolo[3,4-c]pyrrolinyll.

35 Som indikert ovenfor for betegnelsen  $\text{NR}_2\text{R}_3$  i definisjonen av en forbindelse med formel I kan de tre typene av mettede heterosykliske ringer ovenfor

(monosyklisk, broet bisyklisk og fusjonert bisyklisk) eventuelt være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe. Hvis den heterosykliske ringen således inneholder 1 N-atom, må ringen deretter substitueres med én  $NR_aR_b$ -gruppe og kan dessuten eventuelt substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper. Hvis ringen inneholder 2 N-atomer, kan den eventuelt substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper, mens den ikke kan substitueres med noen  $NR_aR_b$ -gruppe. Substituentene som eventuelt er til stede kan plasseres på en hvilken som helst tilgjengelig posisjon i ringen, inkludert på et N-atom når det gjelder  $C_{1-4}$ -alkylgrupper.

Når den er i en forbindelse med formel I, representerer n 2 eller 3, eller p representerer 2, og det er derfor mer enn én  $R_4$ -gruppe og mer enn én  $R_5$ -gruppe i forbindelsen, der hver  $R_4$  og hver  $R_5$  er uavhengig valgt fra listen over mulige betydninger for substituentene indikert ovenfor i definisjonen av en forbindelse med formelen **I**, og derfor kan disse gruppene være like eller forskjellige.

Uttrykket "eventuelt substituert med én eller flere" betyr at en gruppe kan substitueres med én eller flere, foretrukket med 1, 2, 3 eller 4 substituent, mer foretrukket med 1 eller 2 substituent, forutsatt at gruppen har nok tilgjengelige posisjoner som er mottakelige for å bli substituert. Disse substituentene kan være like eller forskjellige og kan være plassert på en hvilken som helst tilgjengelig posisjon.

Gjennom hele den foreliggende beskrivelsen betyr uttrykkene "behandling" av en sykdom, "behandle" en sykdom og lignende både helbredende behandling og lindrende behandling eller forebyggende behandling av sykdommen. Til formål for denne oppfinnelsen inkluderer gunstige eller ønskede kliniske resultater, men er ikke begrenset til, lindring eller forbedring av ett eller flere symptomer, reduksjon av sykdomsomsfang, stabilisering (dvs. ikke forverring) av sykdomstilstand, forhindring av sykdommen i å forekomme hos en pasient som er predisponert, eller som ennå ikke viser symptomer på sykdommen, forsinkelse eller bremsing av sykdomsprogresjonen, forbedring eller lindring av sykdomstilstanden og remisjon (enten partiell eller total). De som trenger behandling inkluderer dem som allerede har sykdommen eller forstyrrelsen,

samt dem som er tilbøyelig til å få sykdommen eller forstyrrelsen, eller dem som sykdommen eller forstyrrelsen skal forebygges hos.

Oppfinnelsen vedrører følgende forbindelsene med formel **I** som definert over.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer:

(1)  $C_{1-8}$ -alkyl;

(2)  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl; eller

10

(3) aryl- $C_{1-6}$ -alkyl;

hvor i i gruppene (1) til (3) enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer:

(1)  $C_{4-6}$ -alkyl;

(2)  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl; eller

20

(3) aryl- $C_{1-2}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, hvori enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl, hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller

35

flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl, hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl.

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer isobutyl, 2,2-dimetylpropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheksylmetyl eller syklopropylmetyl.

25 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl, hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl.

35 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor).

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-5}$ -alkyl og mer foretrukket forgrenet  $C_{4-5}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer isobutyl.

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl.

25 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

35 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheksylmetyl eller syklopropylmetyl.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkyl eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten

10

uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer syklopropylmetyl.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer sykloheksylmetyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl.

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor).

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer aryl- $C_{1-2}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor).

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og aryl representerer fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra halogen,  $C_{1-4}$  alkoksy,  $C_{1-4}$  haloalkoksy og cyano.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer (i).

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_1$  representerer (ii).

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl og i tillegg én av  $R_4$ - eller  $R_5$ -gruppene kan representere aryl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl og i tillegg én av  $R_4$ - eller  $R_5$ -gruppene kan representere aryl.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og metyl.

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_4$  og  $R_5$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori én av  $R_4$ - eller  $R_5$ -gruppene representerer aryl.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $n$  representerer 1 eller 2.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $p$  representerer 0 eller 1.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor).

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl.

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

25 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor) og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor).

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_6$  representerer aryl- $C_{0-1}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

- 5 1. (i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og
  2. (ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -
  - 10 gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;
- hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske;
- eller  $R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, som eventuelt kan substitueres med én
- 15 eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholde ingen andre heteroatomer, og eventuelt kan substitueres med én eller flere substituent

uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller

- 25 inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

- (i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og
- (ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -
- 35 gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

hvor de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H, metyl eller etyl.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer H, metyl eller etyl.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer H eller metyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer  $C_{1-4}$ -alkyl.

25

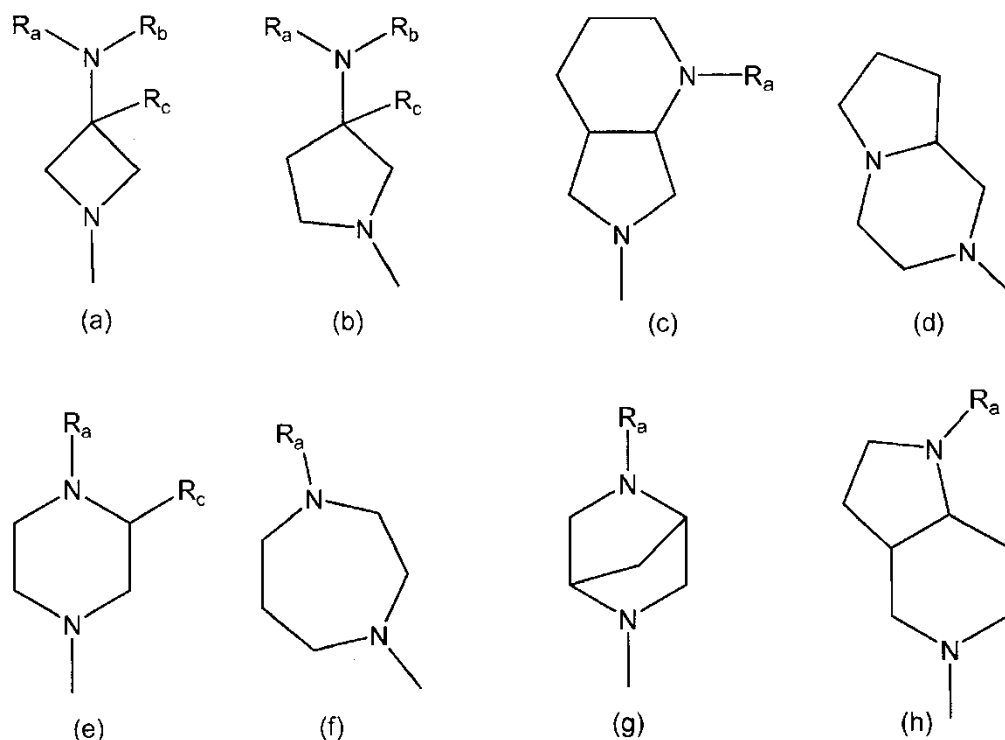
I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer metyl eller etyl.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer metyl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

26



5 hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  foretrukket representerer H.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h) og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl, foretrukket representerer  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig H eller metyl og mer foretrukket representerer  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig H eller metyl, og  $R_c$  representerer H.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen som tidligere er beskrevet for forbindelsene med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  foretrukket representerer H.

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b) og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl, og foretrukket representerer  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig H eller metyl.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer H.

5

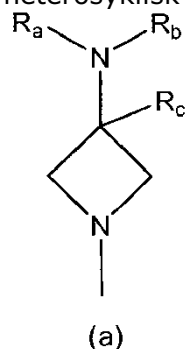
I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a)



20

hvor  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen som tidligere er beskrevet for forbindelsene med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl.

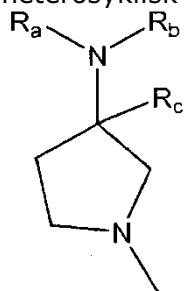
30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b)



(b)

hvor  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen som tidligere er beskrevet for forbindelsene med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket representerer  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel **I** hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b),  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori  $R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll eller azepanyll, som eventuelt kan være substituert med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper, og  $R_2$  representerer foretrukket H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

20

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

25

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med

35

én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

5 R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

1. (i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper; og

10 2. (ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper;

hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

20 R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

25 R<sub>2</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>3</sub> representerer azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny eller azepany, som eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper, og R<sub>2</sub> foretrukket representerer H og R<sub>3</sub> representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen kan

eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> foretrukket representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), og R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub> representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl, og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-1}$ -alkyl og mer foretrukket isobutyl, 2,2-dimetylpropyl eller syklopropylmetyl; hvori alkylgruppene eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor), og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen kan eventuelt være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen (foretrukket fluor) og aryl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

5  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten

10 uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

20 (i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

(ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -

25 gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

hvor de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

$R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny eller azepany, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -

35

alkylgrupper, og  $R_2$  foretrukket representerer H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

10  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

15  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

20  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

25  $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

30  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

15

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

25

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H .

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

35

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet

over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{1-8}$ -alkyl, eventuelt substituert med én eller flere halogengrupper (foretrukket fluor); og

10  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

20  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller  
 25 inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

30  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

(i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

(ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $\text{NR}_a\text{R}_b$ -gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $\text{C}_{1-4}$ -alkylgrupper;

5 hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$\text{R}_1$  representerer  $\text{C}_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

10  $\text{R}_2$  representerer H eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl og  $\text{R}_3$  representerer azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny eller azepany, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $\text{C}_{1-4}$ -alkylgrupper og foretrukket representerer  $\text{R}_2$  H, og  $\text{R}_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-y.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$\text{R}_1$  representerer  $\text{C}_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

20  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $\text{R}_a$  og  $\text{R}_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $\text{R}_c$  representerer H eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl og  $\text{R}_c$  foretrukket representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

25  $\text{R}_1$  representerer  $\text{C}_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

$\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), og  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  og  $\text{R}_c$  uavhengig representerer H eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  og  $\text{R}_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $\text{R}_a$  og  $\text{R}_b$  uavhengig representerer H eller metyl og

30  $\text{R}_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$\text{R}_1$  representerer  $\text{C}_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

10

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

20

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

30

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H .

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{4-6}$ -alkyl, foretrukket isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl; og

10

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

20

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

25

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

(i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper; og

5 (ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper;

hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer isobutyl; og

R<sub>2</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>3</sub> representerer azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, som eventuelt kan substitueres med én eller flere C<sub>1-4</sub>-alkylgrupper, og R<sub>2</sub> foretrukket representerer H og R<sub>3</sub> representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

20

R<sub>1</sub> representerer isobutyl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> representerer H.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer isobutyl; og

30

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub> representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

5  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

30  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$

representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H .

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer isobutyl; og

15

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

25

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

30

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

5 (i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

(ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

10 hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

15  $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper, og  $R_2$  foretrukket representerer H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

25  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  foretrukket representerer H.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), og  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl,

og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

15  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og

25  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

30 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer 2,2-dimetylpropyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer

H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub> representerer H, og enda mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> representerer H, R<sub>b</sub> representerer metyl og R<sub>c</sub> representerer H.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer 2,2-dimetylpropyl; og

10

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> representerer foretrukket H.

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer 2,2-dimetylpropyl; og

20

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub> representerer H, og enda mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> representerer H, R<sub>b</sub> representerer metyl og R<sub>c</sub> representerer H.

25

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>1</sub>-alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og

30

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl og NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-gruppe.

35

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

(i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

(ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og

$R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper, og  $R_2$  foretrukket representerer H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  foretrukket representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og

5  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

10 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer  
 20 uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

25 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet  
 30 over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{14}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{14}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_1$ -alkyl og mer foretrukket syklopropylmetyl; og  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{14}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel I hvori:  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituent

uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

10

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

(i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

15

(ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

hvori de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

25

$R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny eller azepany, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper, og  $R_2$  foretrukket representerer H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen

beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  foretrukket representerer H.

- 5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og
- 10  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.
- 15 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og
- 20  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.
- I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:
- 25  $R_1$  representerer  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, foretrukket  $C_{4-6}$ -sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og
- 30  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.
- 35 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

R<sub>i</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

5 R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

10 R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, 15 mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub> representerer H, og enda mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> representerer H, R<sub>b</sub> representerer metyl og R<sub>c</sub> representerer H .

20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> har betydningen beskrevet 25 over for forbindelser med formel **I**, og R<sub>c</sub> representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl og R<sub>c</sub> representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

30 R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, foretrukket C<sub>4-6</sub>-sykloalkyl og mer foretrukket syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; og

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> uavhengig representerer H eller C<sub>1-4</sub>-alkyl, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> og R<sub>c</sub> representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, 35 mer foretrukket er det at R<sub>a</sub> og R<sub>b</sub> uavhengig representerer H eller metyl og R<sub>c</sub>

representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

10  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituent

15

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

20  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:

(i) en heterosyklisk gruppe som inneholder 2 N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper; og

25 (ii) en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 N-atom og inneholder ingen andre heteroatomer, hvori den heterosykliske gruppen er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe og eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;

hvor de heterosykliske gruppene (i) og (ii) kan være 4- til 7-leddet monosykliske, 7- til 8-leddet broet bisykliske eller 8- til 12-leddet fusjonert bisykliske.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

$R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny eller azepany, som eventuelt kan substitueres med én eller flere  $C_{1-4}$ -

alkylgrupper, og foretrukket representerer  $R_2$  H og  $R_3$  representerer 1-metylpyrrolidin-3-yl.

5 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

10

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) til (h), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, og mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H.

15

20

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

25

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:  
 $R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og  
 $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer uavhengig H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H

eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

5

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

10

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel I, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

15

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

20

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig foretrukket representerer H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

25

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

$R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$  og  $R_b$  har betydningen beskrevet over for forbindelser med formel **I**, og  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_c$  representerer foretrukket H.

30

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel **I** hvori:

$R_1$  representerer aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, foretrukket aryl- $C_{1-2}$ -alkyl; og

5  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (b), hvori  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_a$ ,  $R_b$  og  $R_c$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl, mer foretrukket er det at  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller metyl og  $R_c$  representerer H, og enda mer foretrukket er det at  $R_a$  representerer H,  $R_b$  representerer metyl og  $R_c$  representerer H.

10 Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer videre alle mulige kombinasjoner av de spesielle og foretrukne utførelsesformene som er beskrevet over for forbindelsene med formel **I**.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel **I** valgt fra:

- 15 2-isobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-sykloheksylmetyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-(4-fluorbenzyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-isobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-syklopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-tert-butyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 20 2-isopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-(syklopropylmetyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)-2-(fenoksymetyl)pyrimidin-4-amin;
- 2-syklopropyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-tert-butyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 25 2-isopropyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)-2-(fenoksymetyl)pyrimidin-4-amin;
- 6-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;
- 2-isobutyl-6-(3-metyl-3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 6-((3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;
- 30 2-syklobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-syklobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;
- 2-syklopentyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;

2-syklopentyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-(2-syklopentyletyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 5 2-sykloheksylmetyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-syklopropylmetyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-sykloheksyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-sykloheksyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(4-fluorbenzyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin,  
 10 eller et salt derav.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel I valgt fra:

2-isobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 15 2-isobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-*tert*-butyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-isopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-*tert*-butyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-isopropyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 20 2-isobutyl-6-(3-metyl-3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 6-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;  
 6-((3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 25 eller et salt derav.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel I valgt fra:

2-isobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 30 2-isobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-isobutyl-6-(3-metyl-3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;

6-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;  
 6-((3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin;  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 5 eller et salt derav.

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel **I** valgt fra:

2-isobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 10 2-isobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 eller et salt derav.

15 I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel **I** valgt fra:

2-sykloheksylmetyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-sykloheksylmetyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-(syklopropylmetyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 20 2-syklopropylmetyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(2-syklopentyletyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin,  
 eller et salt derav.

25 I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel **I** valgt fra:

2-syklopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-syklopropyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-syklobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-syklobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 30 2-syklopentyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 2-syklopentyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;

2-sykloheksyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-sykloheksyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 eller et salt derav.

5 I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel **I** valgt fra:

2-(4-fluorbenzyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin; og  
 2-(4-fluorbenzyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin;  
 eller et salt derav.

10

I en ytterligere utførelsesform vedrører oppfinnelsen en forbindelse ifølge formel **I** som tilveiebringer mer enn 50 % inhibering av histamin H<sub>4</sub>-reseptoraktivitet ved 10 µM, mer foretrukket ved 1 µM og enda mer foretrukket ved 0,1 µM, i en H<sub>4</sub>-reseptorassay slik som den som beskrives i eksempel 29 eller 30.

15

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder ett eller flere grunnleggende nitrogener og kan derfor danne salter med organiske eller uorganiske syrer. Eksempler på disse saltene inkluderer: salter med uorganiske syrer slik som blant annet saltsyre, hydrobromidsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, perklorisyre, svovelsyre eller fosforsyre, og salter med organiske syrer slik som blant annet metansulfonsyre, trifluormetansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, fumarsyre, oksalsyre, eddiksyre, maleinsyre, askorbinsyre, sitronsyre, melkesyre, vinsyre, malonsyre, glykolsyre, ravsyre og propionsyre.

25

Det er ingen begrensning på typen av salt som kan anvendes, forutsatt at disse er farmasøytisk akseptable når de anvendes til terapeutiske formål. Begrepet farmasøytisk akseptabelt salt viser til saltene som ifølge medisinsk vurdering egner seg for anvendelse i kontakt med menneskers og andre pattedyrs vev uten unødig toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende. Farmasøytisk akseptable salter er velkjente i teknikken.

30

Saltene ifølge en forbindelse med formel **I** kan oppnås under den endelige isoleringen og rensingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller kan fremstilles ved behandling av en forbindelse med formelen **I** med en tilstrekkelig mengde av ønsket syre for å gi saltet på en konvensjonell måte. Saltene ifølge

35

forbindelsene med formel I kan omdannes til andre salter ifølge forbindelsene med formel **I** ved ionebytte ved hjelp av ionebytteresiner.

5 Forbindelsene med formel **I** og deres salter kan være forskjellige i noen fysiske egenskaper, men de er tilsvarende i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen. Alle salter ifølge forbindelsene med formel **I** er inkludert i oppfinnelsens omfang.

10 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan danne komplekser med løsemidler hvori de omsettes eller hvorfra de utfelles eller krystalliseres. Disse kompleksene er kjent som solvater. Som anvendt heri betyr begrepet solvat et kompleks med variabel støkiometri dannet av et solut (en forbindelse med formel I eller et salt derav) og et løsemiddel. Eksempler på løsemidler inkluderer farmasøytisk akseptable løsemidler slik som vann, etanol og lignende. Et 15 kompleks med vann er kjent som et hydrat. Solvater av forbindelser ifølge oppfinnelsen (eller av salter derav), inkludert hydrater, er inkludert i oppfinnelsens omfang.

20 Forbindelsene med formel **I** kan finnes i forskjellige fysiske former, dvs. amorfe og krystallinske former. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan videre ha evne til å krystallisere i mer enn én form, en egenskap som er kjent som polymorfisme. Polymorfer kan skilles ved forskjellige fysiske egenskaper som er velkjent i teknikken, slik som røntgenstrålediffraksjonsmønster, smeltepunkt eller løselighet. Alle fysiske former av forbindelsene med formel **I**, inkludert alle 25 polymorfe former ("polymorfer") derav, er inkludert i oppfinnelsens omfang.

Noen av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan finnes som flere optiske isomerer og/eller flere diastereoisomerer. Diastereoisomerer kan separeres ved konvensjonelle teknikker, slik som kromatografi eller fraksjonell 30 krystallisering. Optiske isomerer kan løses opp ved konvensjonelle teknikker for optisk oppløsning for å gi optisk rene isomerer. Denne oppløsningen kan utføres på alle kirale syntetiske mellomprodukter eller på produktene med formel I. Optisk rene isomerer kan også oppnås enkeltvis ved hjelp av enantiospesifikk syntese. Den foreliggende oppfinnelsen dekker alle individuelle isomerer samt 35 blandinger derav (for eksempel racemiske blandinger eller blandinger av diastereomerer), enten de er oppnådd ved syntese eller ved fysisk blanding.

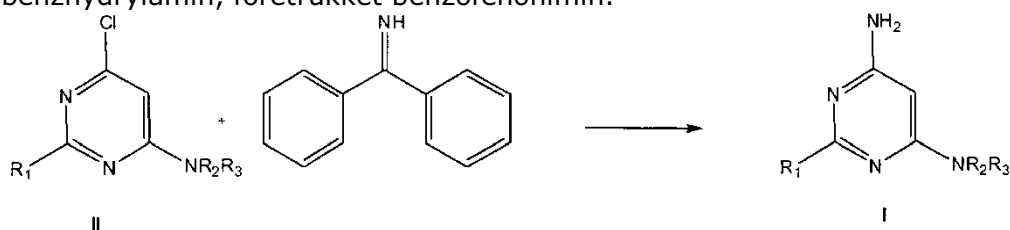
Forbindelsene med formel **I** kan oppnås ved å følge fremgangsmåtene beskrevet nedenfor. Det vil være åpenbart for fagmannen at den nøyaktige fremgangsmåten anvendt for å fremstille en gitt forbindelse kan variere avhengig av dens kjemiske struktur. I noen av fremgangsmåtene beskrevet

5 nedenfor kan det videre være nødvendig eller tilrådelig å beskytte de reaktive eller labile gruppene med konvensjonelle beskyttelsesgrupper. Både disse beskyttelsesgruppene art og prosedyrene for deres introduksjon eller fjerning er velkjent teknikk (se for eksempel Greene T.W. and Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3. utgave, 1999). Med mindre

10 annet er angitt, er betydningene av de forskjellige substituentene i fremgangsmåtene beskrevet under betydningene beskrevet ovenfor med hensyn til en forbindelse med formel **I**.

Forbindelsene med formel **I** kan generelt oppnås ved omsetning av en

15 forbindelse med formel **II** med ammoniakk eller en ammoniakkekvivalent, som vist i følgende skjema. Med ammoniakkekvivalent menes det en beskyttet form for ammoniakk. Det kan anvendes en hvilken som helst kjent ammoniakkekvivalent, slik som benzofenonimin, benzylamin eller benzhydrylamin, foretrukket benzofenonimin.



20 hvori  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

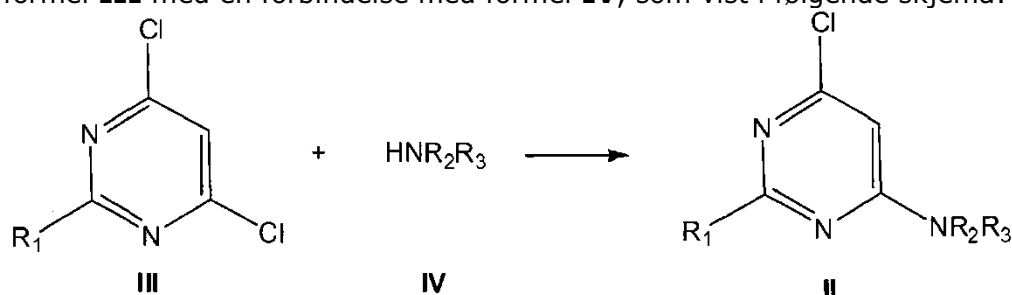
Reaksjonen mellom forbindelsene med formel **II** og benzofenonimin kan utføres

25 i nærvær av en palladiumkatalysator, slik som for eksempel palladiumdiacetat og foretrukket tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), en ligand av fosfintypen, foretrukket 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl og en base, foretrukket natrium-tert-butoksid. Reaksjonen kan utføres i et løsemiddel slik som 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan eller *N,N*-dimetylformamid, og foretrukket i toluen, og ved en

30 temperatur mellom romtemperatur og refluksstemperatur, foretrukket ved 85 °C. Reaksjonsblandingen behandles deretter med en sterk syre, foretrukket vandig saltsyre, i et egnet løsemiddel, foretrukket tetrahydrofuran, for å hydrolysere iminogruppen til aminogruppen som er til stede i forbindelsene med formel **I**.

Når det anvendes ammoniakk eller andre aminer som er forløpere for ammoniakk slik som benzylamin eller benzhydrylamin, kan reaksjonen utføres termisk i et egnet løsemiddel slik som blant annet etanol, butanol, acetonitril eller dimetylsulfoksid og oppvarming, eller det kan alternativt anvendes en katalysator slik som kobbersulfat ved anvendelse av ammoniakk eller en palladiumkatalysator ved benyttelse av benzylamin eller benzhydrylamin. I det siste tilfellet vil et avbeskyttelsestrinn, slik som katalytisk hydrogenering, være nødvendig for å avdekke aminofunksjonen.

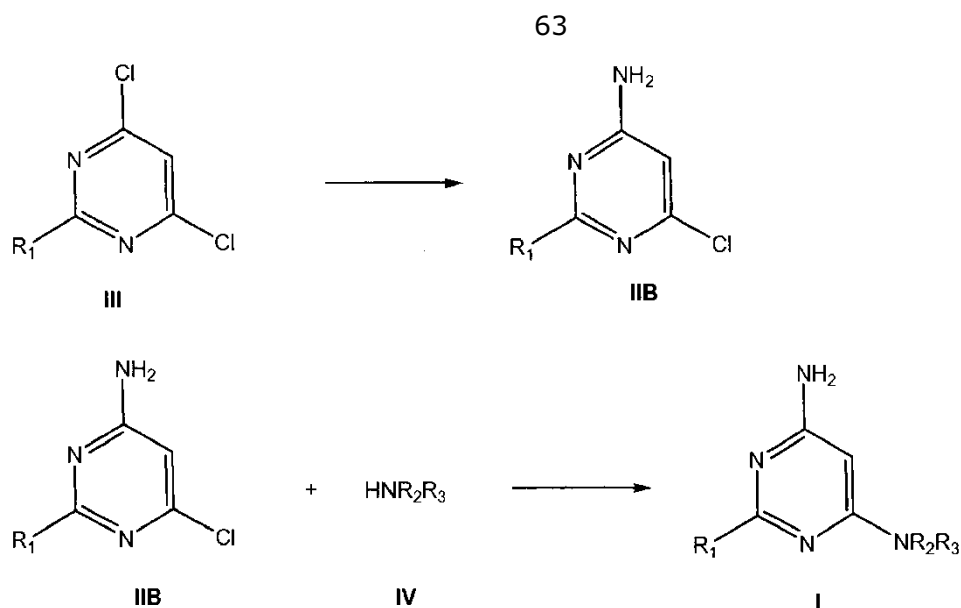
Forbindelsene med formel **II** kan oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel **III** med en forbindelse med formel **IV**, som vist i følgende skjema:



hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

Reaksjonen mellom forbindelser med formel **III** og **IV** kan utføres i et egnet løsemiddel slik som etanol, metanol, butanol, *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran eller toluen, foretrukket etanol, i nærvær av en base, inkludert organiske aminer slik som blant annet trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, dimetylanilin og dietylanilin, foretrukket *N,N*-diisopropyletylamin, og oppvarming, foretrukket ved en temperatur mellom 50 og 100 °C. Oppvarmingen kan være termisk eller ved stråling med mikrobølger ved en effekt som gjør det mulig å nå temperaturen nevnt ovenfor.

Forbindelsene med formel **I** kan alternativt oppnås fra forbindelsene med formel **III** ved å endre rekkefølgen på trinnene i den syntetiske sekvensen, dvs. først omsette **III** med benzofenonimin eller ammoniakk (eller alle andre kjente ekvivalenter derav) for å gi en forbindelse med formel **IIB**, og deretter omsette en forbindelse med formel **IIB** med et amin med formel **IV**, som vist i følgende skjema:



5 hvori R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

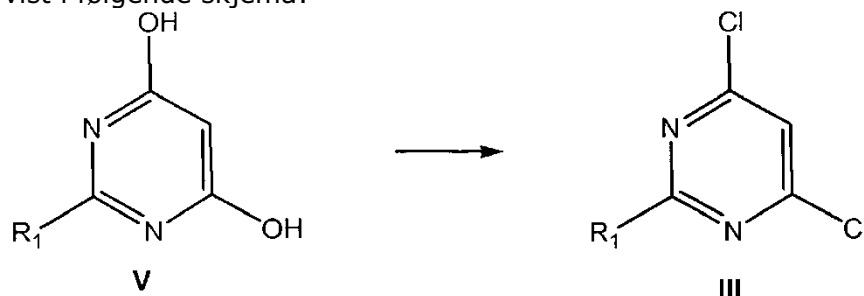
Ved anvendelse av benzofenonimin kan transformasjonen av **III** til **IIB** utføres under palladiumkatalyse, f.eks. ved hjelp av betingelsene nevnt ovenfor for å omsette en forbindelse med formel **II** med benzofenonimin. I tilfelle det anvendes ammoniakk eller et tilsvarende amin, vil reaksjonsbetingelsene som skal anvendes være dem beskrevet ovenfor for reaksjonen mellom en forbindelse med formel **III** og en forbindelse med formel **IV**.

Reaksjonen mellom forbindelsene med formel **IIB** og **IV** kan utføres under betingelsene beskrevet ovenfor for reaksjonen mellom en forbindelse med formel **III** og en forbindelse med formel **IV**, idet det foretrukne løsemiddelet er metanol eller etanol, og oppvarming, foretrukket ved reflux. Oppvarmingen kan være termisk eller ved stråling med mikrobølger ved en effekt som gjør det mulig å nå temperaturen nevnt ovenfor.

Før reaksjonen mellom forbindelsene med formel **III** og **IV**, eller **IIB** og **IV** utføres, beskyttes generelt aminosubstituentene av forbindelsene med formel **IV** for å forebygge dannelsen av biprodukter. Aminogruppen av forbindelsene med formel **IIB** kan likeledes også beskyttes om nødvendig. Det kan anvendes en hvilken som helt egnet beskyttelsesgruppe, slik som for eksempel en tert-butoksykarbonylgruppe (Boc-gruppe). Et etterfølgende avbeskyttelsestrinn kan være nødvendig når aminosubstituentene av forbindelsene med formel **IV** og/eller **IIB** beskyttes, som utføres under standardbetingelser. Når beskyttelsesgruppen er Boc, kan avbeskyttelsen utføres direkte på det

ubehandlede produktet oppnådd ved tilsetning av en løsning av en sterk syre slik som HCl i et egnet løsemiddel slik som 1,4-dioksan, dietyleter eller metanol, eller trifluoreddiksyre i diklormetan.

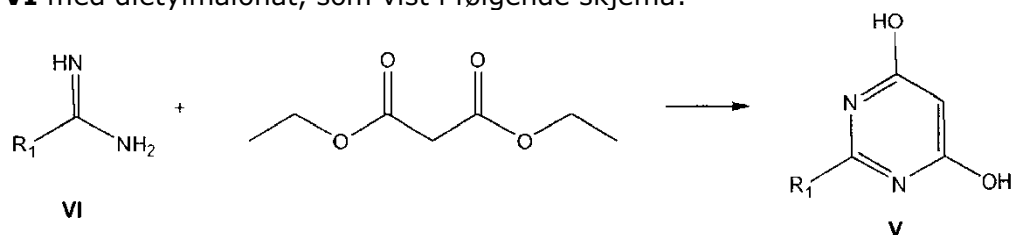
- 5 Forbindelsene med formel **III** kan oppnås fra forbindelsene med formel **V**, som vist i følgende skjema:



hvor  $R_1$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

- 10 -OH-gruppen fra en forbindelse med formel **V** kan transformeres til en fraspaltelig gruppe slik som halogen, foretrukket klor, ved reaksjon med et halogeneringsmiddel slik som  $\text{POCl}_3$ , eventuelt i nærvær av et egnet løsemiddel, eller  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$  eller *N,N*-dimetylformamid/oksalylchlorid-blandinger i nærvær av et egnet løsemiddel slik som 1,4-dioksan eller 1,2-dikloreten, og foretrukket  $\text{POCl}_3$ . Reaksjonen utføres ved oppvarming, foretrukket under reflux.
- 15

Forbindelsene med formel **V** kan oppnås ved omsetning av et amidin med formel **VI** med dietylmalonat, som vist i følgende skjema:



- 20 hvor  $R_1$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

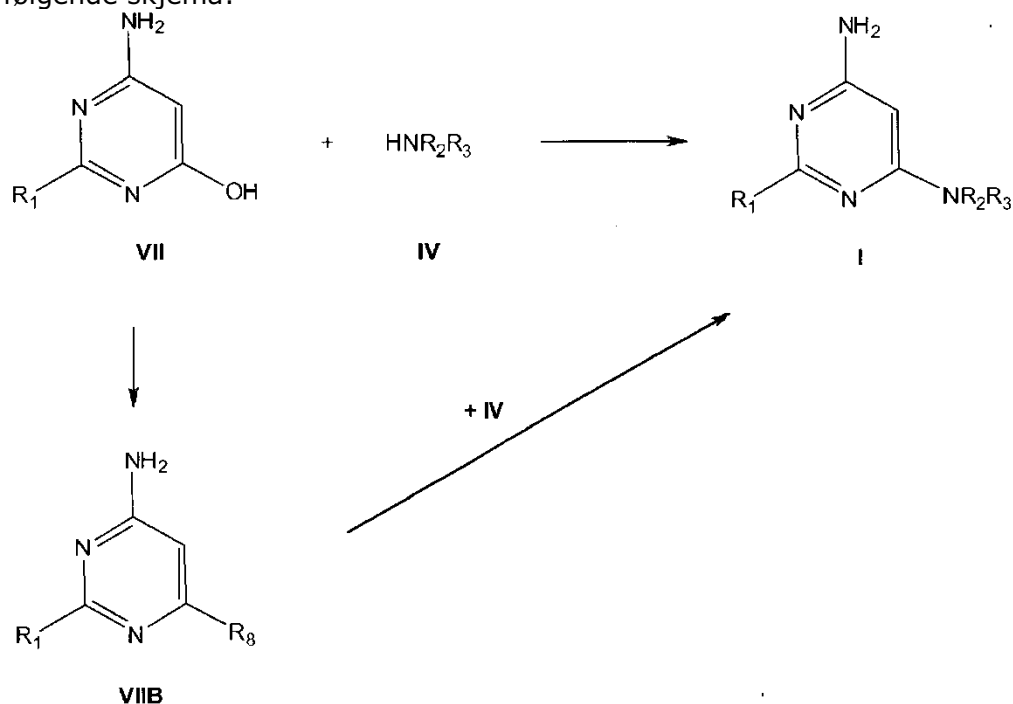
Reaksjonen finner sted i nærvær av en base slik som natrium-*tert*-butoksid eller natriummetoksid og foretrukket natriummetoksid, i et egnet løsemiddel, foretrukket etanol. Reaksjonen kan utføres ved oppvarming ved en egnet temperatur, vanligvis mellom romtemperatur og refluxstemperatur, foretrukket ved reflux.

25

Forbindelsene med formel **IV** er kommersielle eller kan oppnås ved hjelp av fremgangsmåter beskrevet i litteraturen.

5 Forbindelsene med formel **VI** er kommersielle, eller kan uten videre oppnås fra kommersielle nitriler ved kjente fremgangsmåter (se Tetrahedron Letters 1995, 36, 48, 8761).

10 Forbindelsene med formel **I** kan alternativt oppnås ved omsetning av et hydroksyderivat med formel **VII** med et amin med formel **IV**, som vist i følgende skjema:



15 hvori  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**, og  $R_8$  representerer en fraspaltelig gruppe slik som halogen, triflat eller tosyilat. Når  $R_8$  representerer et kloratom, tilsvarer forbindelsene med formel **VIIB** forbindelser med formel **IIB**.

20 Reaksjonen mellom forbindelsene med formel **VII** og **IV** kan utføres ved hjelp av et bindingsmiddel slik som for eksempel PyBOP (benzotriazol-1-yl-oksytirpyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat) i et egnet løsemiddel, foretrukket i acetonitril eller blandinger av acetonitril og 1,4-dioksan, i nærvær av en base, foretrukket trietylamin, og ved en temperatur mellom romtemperatur og reflukstempertur.

Forbindelsene med formel **I** kan alternativt oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel **IV** med et reaktivt derivat av en forbindelse med formel **VII** (**VIIB**) oppnådd ved omdannelse av hydroksygruppen som er til stede i en forbindelse **VII**, til en fraspaltelig gruppe slik som halogen, triflat eller tosyilat, foretrukket klor.

5

-OH-gruppen fra en forbindelse med formel **VII** kan således transformeres til en fraspaltelig gruppe slik som halogen, foretrukket klor, ved reaksjon med et halogeneringsmiddel slik som  $\text{POCl}_3$  (se Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 3793), eventuelt i nærvær av et egnet løsemiddel, eller  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$  eller *N,N*-dimetylformamid/oksalylchlorid-blandinger i nærvær av et egnet løsemiddel slik som 1,4-dioksan eller 1,2-dikloreten. Reaksjonen utføres ved oppvarming, foretrukket ved en temperatur mellom 100 °C og 140 °C. Hydroksygruppen av en forbindelse med formel **VII** kan likeledes transformeres til en triflatgruppe ved reaksjon med trifluormetansulfonanhydrid i nærvær av pyridin, eller til en tosyilatgruppe ved reaksjon med p-toluensulfonylchlorid i nærvær av et løsemiddel slik som diklormetan og en base slik som trietylamin.

10

15

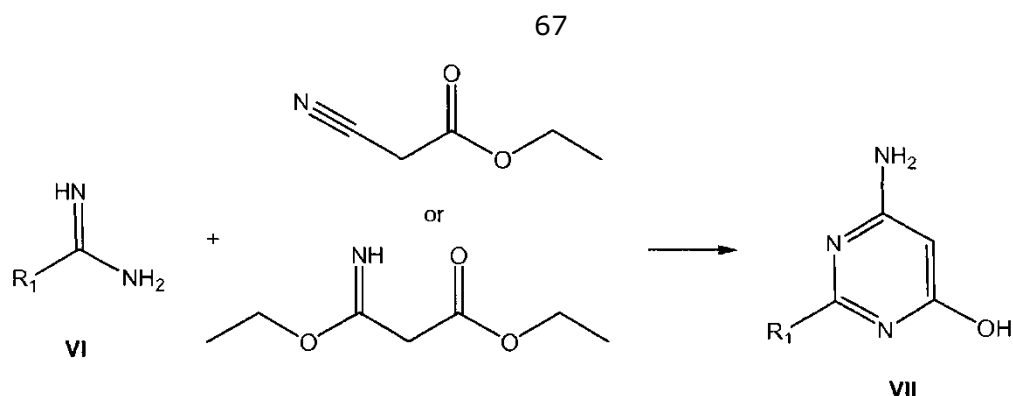
Det således oppnådde reaktive derivatet av en forbindelse med formel **VII** (**VIIB**) omsettes deretter med en forbindelse med formel **IV** for å gi en forbindelse med formel **I**. Reaksjon utføres i et egnet løsemiddel slik som etanol, metanol, butanol, *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, acetonitril eller toluen, foretrukket metanol eller etanol, i nærvær av en base, inkludert organiske aminer slik som blant andre trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, dimetylanilin og dietylanilin og oppvarming, foretrukket ved 100 °C eller reflux. Oppvarmingen kan være termisk eller ved stråling med mikrobølger ved en effekt som gjør det mulig å nå temperaturen nevnt ovenfor.

20

25

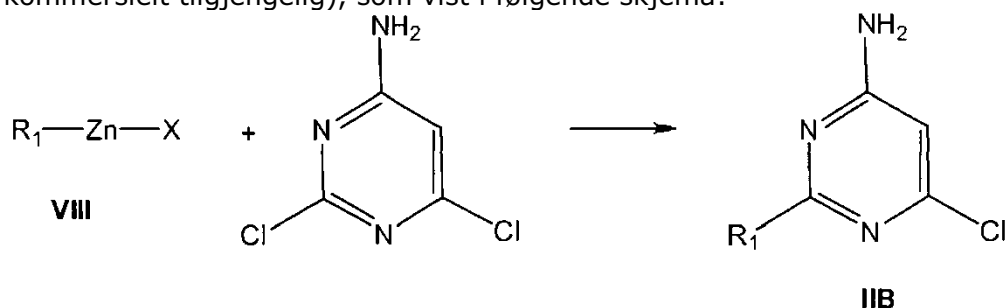
Forbindelsene med formel **VII** kan oppnås ved omsetning av et amidin med formel **VI** med etylcyanoacetat (se Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 3793) eller med etyl-3-etoksy-3-iminopropionat (se European Journal of Medicinal Chemistry 1996, 31, 4, 273), som vist i følgende skjema:

30



hvor  $R_1$  har betydningen beskrevet ovenfor for en forbindelse med formel **I**.

5 Forbindelsene med formel **IIB** kan alternativt oppnås ved omsetning av et sinkderivat med formel **VIII** med 4-amino-2,6-dikloropyrimidin (som er kommersielt tilgjengelig), som vist i følgende skjema:



hvor  $R_1$  har betydningen beskrevet for en forbindelse med formel **I**, og X representerer halogen.

10

Reaksjonen mellom forbindelsene med formel **VIII** og 4-amino-2,6-dikloropyrimidin kan utføres i nærvær av en palladiumkatalysator, foretrukket palladiumdiacetat, og en ligand av fosfintypen, foretrukket tri-tert-butylfosfin. Reaksjonen kan utføres i et egnet løsemiddel slik som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan eller 1-metyl-2-pyrrolidinon, foretrukket i en blanding av tetrahydrofuran og 1-metyl-2-pyrrolidinon, og ved en temperatur mellom romtemperatur og reflukstempertur, foretrukket ved 100 °C.

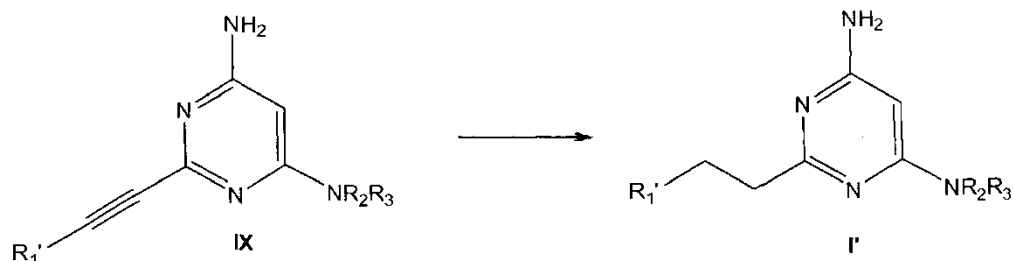
15

Forbindelsene med formel **VIII** er kommersielle, eller kan uten videre oppnås fra kommersielle forbindelser, ved hjelp av standard fremgangsmåter.

20

Forbindelsene med formel **I**, hvor  $R_1$  representerer  $R_1'$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (dvs. forbindelser med formel **I'**), kan alternativt oppnås ved reduksjon av en forbindelse med formel **IX**, som vist i følgende skjema:

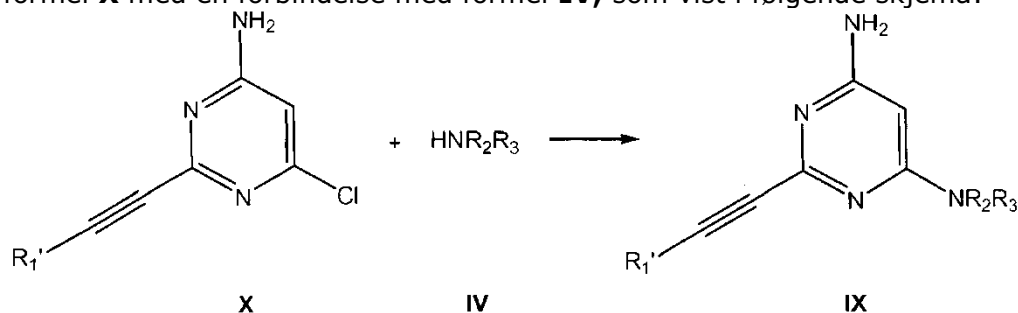
68



hvor  $R_1'$  representerer  $C_{1-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-4}$ -alkyl eller aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvori en hvilken som helst alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl, eller  $R_1'$  representerer en gruppe med formel (i) hvori  $n$  representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H, eller en gruppe med formel (ii) hvori  $p$  representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H og  $R_2$ , og  $R_3$  har betydningen beskrevet ovenfor for forbindelser med formel **I**.

Reaksjonen finner sted i et reduksjonsmedium som foretrukket består av en hydrogenkilde, foretrukket i gassform ( $H_2$ ) og en metallkatalysator, foretrukket palladium i homogen eller heterogen form, og mer foretrukket Pd/C, i et egnet løsemiddel slik som for eksempel metanol eller etanol. Reaksjonen kan utføres ved oppvarming ved en egnet temperatur, vanligvis mellom romtemperatur og reflukstempertur, foretrukket under romtemperatur.

Forbindelsene med formel **IX** kan oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel **X** med en forbindelse med formel **IV**, som vist i følgende skjema:

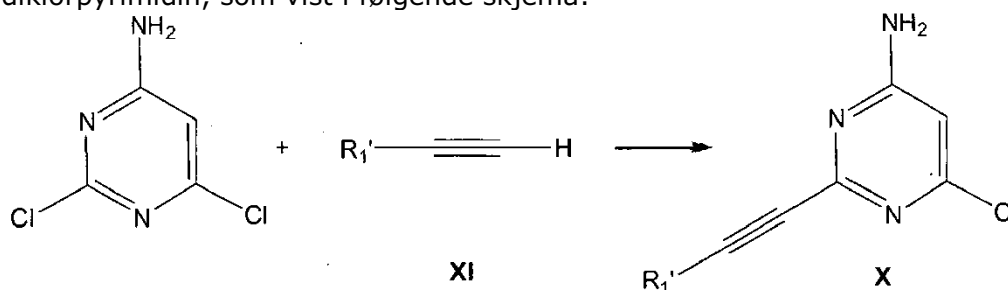


hvor  $R_1'$  har betydningen beskrevet ovenfor, og  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet for forbindelser med formel **I**.

Reaksjonen kan utføres under de samme betingelsene som beskrevet ovenfor for reaksjonen mellom forbindelsene **IIB** eller **VIIB** og **IV** for å tilveiebringe en forbindelse med formel **I**.

I likhet med fremstillingen av forbindelsene med formel **I** beskrevet ovenfor fra forbindelser med formel **IIB** eller **III** og **IV** bør aminosubstituentene av forbindelsene med formel **IV** beskyttes for å forebygge dannelsen av biprodukter før reaksjonen mellom forbindelsene med formel **X** og **IV** utføres. Aminogruppen av forbindelsene med formel **X** kan likeledes også beskyttes om nødvendig. Et etterfølgende avbeskyttelsestrinn kan være nødvendig når aminosubstituentene av forbindelsene med formel **IV** og/eller **X** beskyttes, som utføres under standardbetingelser.

Forbindelsene med formel **X** kan i sin tur oppnås ved bindingsreaksjonen mellom et alkyn med formel **XI** og med kommersielt tilgjengelig 4-amino-2,6-diklorpyrimidin, som vist i følgende skjema:



hvor  $R_1'$  har betydningen beskrevet ovenfor.

Reaksjonen kan utføres under Sonogashira-betingelser, ved hjelp av en palladiumkatalysator slik som for eksempel tetrakis(trifenylfosfino)palladium(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ), eller bis(trifenylfosfino)diklorpalladium(II) ( $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ ) i nærvær av trifenylfosfin, en Cu(I)-katalysator som en kokatalysator, slik som CuI, og en base, slik som dietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, og foretrukket trietylamin. Reaksjonen utføres vanligvis under vannfrie og anaerobe betingelser. Reaksjonen kan utføres i et løsemiddel slik som dioksan, *N,N*-dimetylformamid, toluen og foretrukket i tetrahydrofuran, og varmes opp ved en temperatur på vanligvis mellom 60° C–100 °C.

Forbindelsene med formel **XI** er kommersielle, eller kan uten videre oppnås fra kommersielle forbindelser, ved hjelp av standard fremgangsmåter.

Noen forbindelser med formel **I** kan videre oppnås fra andre forbindelser med formel **I**, ved egnede omdannelsesreaksjoner av funksjonelle grupper, i ett eller flere trinn, ved hjelp av reaksjoner som er velkjent i organisk kjemi under standard forsøksbetingelser.

Som tidligere nevnt viser forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen potent histamin H<sub>4</sub>-reseptorantagonistaktivitet. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen forventes derfor å være nyttige for å behandle sykdommer mediert av H<sub>4</sub>-reseptoren hos pattedyr, inkludert mennesker.

Sykdommer som kan behandles med forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer blant annet allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommer eller smerte.

Eksempler på allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommer som kan behandles med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkluderer uten begrensning: respiratoriske sykdommer, slik som astma, allergisk rhinitt og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), okulære sykdommer, slik som allergisk rhinokonjunktivitt, tørre øyne og katarakter, hudsykdommer, slik som dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest og pruritt, inflammatoriske tarmsykdommer, slik som ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, revmatoid artritt, multipel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning.

Eksempler på smertetilstander som kan behandles med forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer blant annet inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, hyperalgesi, post-kirurgisk smerte, migrene, kreftsmerte, smerte i innvollene, artrosesmerter og nevropatisk smerte.

I en foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene ifølge oppfinnelsen til behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom. I en mer foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene ifølge oppfinnelsen til behandling av en allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom valgt fra en luftveissykdom, en okulær sykdom, en hudsykdom, en inflammatorisk tarmsykdom, revmatoid artritt, multipel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning. I en enda mer foretrukket utførelsesform er den allergiske, immunologiske eller inflammatoriske sykdommen valgt fra astma, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), allergisk rhinokonjunktivitt, tørre øyne, katarakter, dermatitt (f.eks. atopisk dermatitt), psoriasis, elveblest, pruritt, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom,

revmatoid artritt, multippel sklerose, kutan lupus, systemisk lupus erythematosus og transplantatavstøtning.

5 I en annen foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene ifølge oppfinnelsen til behandling av smerte, foretrukket inflammatorisk smerte, inflammatorisk hyperalgesi, hyperalgesi, post-kirurgisk smerte, migrene, kreftsmerte, smerte i innvollene, artrosesmerter eller nevropatisk smerte.

10 Assayer for å bestemme en forbindelses evne til å interagere med histamin H<sub>4</sub>-reseptoren er velkjent i teknikken. Man kan for eksempel anvende et H<sub>4</sub>-reseptorbindingsassay slik som det er forklart i detalj i eksempel 29. Et annet nyttig assay er et GTP [ $\gamma$ -<sup>35</sup>S]-bindingsassay for membraner som uttrykker H<sub>4</sub>-reseptoren. Det kan også anvendes funksjonelle assayer med H<sub>4</sub>-reseptoruttrykkende celler, for eksempel i et system som måler enhver type av

15 cellulær aktivitet mediert ved en andre budbringer assosiert med H<sub>4</sub>-reseptoren, slik som intracellulære cAMP-nivåer eller Ca<sup>2+</sup>-mobilisering. Et svært nyttig funksjonelt assay som kan anvendes til å bestemme anti-H<sub>4</sub>-reseptoraktivitet, er i så måte GAFS-assayet i eosinofiler, f.eks. humane eosinofiler, som er beskrevet i detalj i eksempel 30. Dette assayet er velkjent i teknikken (se for eksempel

20 fremgangsmåten beskrevet i Buckland KF *et al*, 2003, nevnt ovenfor under Bakgrunn for oppfinnelsen, hvortil det henvises, og som i sin helhet skal anses for opptatt heri). *In vivo*-assayer som kan anvendes til å teste aktiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også velkjent i teknikken (se for eksempel de forskjellige litteraturreferansene angitt for *in vivo*-dyremodeller under

25 Bakgrunn for oppfinnelsen, særlig dem relatert til *in vivo*-modeller for peritonitt, plevritt, allergisk astma, inflammatorisk tarmsykdom, atopisk dermatitt, pruritt og smerte, hvortil det henvises, og som i sin helhet skal anses for opptatt heri).

30 Selektivitetsprofilen for forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan testes ved standard histaminreseptorbindingsassayer ved hjelp de forskjellige histaminreseptorene lignende den ene beskrevet i eksempel 29. For å teste selektiviteten for andre reseptorer eller ionekanaler kan det i tillegg anvendes forskyvningsassayer for de tilsvarende radioligandene etter de standard fremgangsmåtene som er rapportert i litteraturen (se for eksempel Cerep-Le Bois l'Evêque 2008-katalogen

35 og henvisningene anført deri). For å teste selektiviteten for enzymer kan det anvendes bestemmelse av enzymatisk aktivitet ved produktdannelse fra dens substrat.

- For seleksjon av aktive forbindelser må testing ved 10  $\mu\text{M}$  resultere i en aktivitet på mer enn 50 % inhibering av  $\text{H}_4$ -reseptoraktivitet i testen tilveiebrakt i eksempel 29. Forbindelsene bør mer foretrukket vise mer enn 50 % inhibering ved 1  $\mu\text{M}$  og enda mer foretrukket ved 0,1  $\mu\text{M}$  i dette assayet. Foretrukne forbindelser bør også vise potent aktivitet i GAFS-assayet fra eksempel 30; forbindelsene bør foretrukket vise mer enn 50 % inhibering ved 10  $\mu\text{M}$ , mer foretrukket ved 1  $\mu\text{M}$  og enda mer foretrukket ved 0,1  $\mu\text{M}$  i dette assayet.
- 10 Foretrukne forbindelser bør vise selektiv affinitet for  $\text{H}_4$ -reseptoren fremfor andre reseptorer, særlig  $\text{H}_3$ -reseptorer samt muskarine, adrenerge, dopamine og serotoninreseptorer.
- 15 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel **I** (eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav), og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter. Eksipientene må være "akseptable" i den forstand at de er kompatible med de andre ingrediensene i sammensetningen og ikke skadelige for mottakere derav.
- 20 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres i form av en hvilken som helst farmasøytisk formulering, idet dennes art, som er velkjent, vil avhenge av arten av den aktive forbindelsen og dens administreringsvei. Det kan anvendes en hvilken som helst administreringsvei, f.eks. oral, parenteral, nasal, okulær, lokal og rektal administrering.
- 25 Faste sammensetninger for oral administrering inkluderer tabletter, granulater og kapsler. I alle tilfeller er produksjonsfremgangsmåten basert på en enkel blanding eller tørr- eller våtgranulering av den aktive forbindelsen med eksipienter. Disse eksipientene kan for eksempel være fortynningsmidler slik som laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol eller kalsiumhydrogenfosfat; bindemidler slik som for eksempel stivelse, gelatin eller povidon; dispergeringsmidler slik som natriumkarboksymetylstivelse eller natriumkroskarmellose; og smøremidler slik som for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tabletter kan dessuten overtrekkes med egnede eksipienter ved hjelp av kjente teknikker med henblikk på å forsinke deres desintegrering og absorpsjon i mage-tarm-kanalen og dermed sikre en vedvarende virkning over en lengre periode, eller bare for å forbedre
- 30
- 35

deres organoleptiske egenskaper eller deres stabilitet. Den aktive forbindelsen kan også inkorporeres ved overtrekk på inerte pelleter ved hjelp av naturlige eller syntetiske filmovertrekksmidler. Det er også mulig med myke gelatinkapsler, hvori den aktive forbindelsen blandes med vann eller et oljeholdig medium, f.eks. kokosnøttolje, mineralolje eller olivenolje.

Det kan også oppnås pulvere og granulater for fremstilling av orale suspensjoner ved tilsetning av vann ved å blande den aktive forbindelsen med dispergeringsmidler eller fuktemidler, suspensjonsmidler og konserveringsmidler. Det kan også tilsettes andre eksipienter, f.eks. søtningsmidler, smakstilsetningsmidler og fargemidler.

Væskeformer for oral administrering inkluderer emulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer inneholdende ofte anvendte inerte fortynnere, slik som rensset vann, etanol, sorbitol, glyserol, polyetylenglykoler (makrogoler) og propylenglykol. Sammensetningene kan også inneholde koadjuvanter slik som fuktemidler, suspensjonsmidler, søtningsmidler, smakstilsetningsmidler, konserveringsmidler og buffere.

Injiserbare preparater ifølge den foreliggende oppfinnelsen for parenteral administrering omfatter sterile løsninger, suspensjoner eller emulsjoner i et vandig eller ikke-vandig løsemiddel slik som propylenglykol, polyetylenglykol eller vegetabiliske oljer. Disse sammensetningene kan også inneholde koadjuvanter, slik som fuktemidler, emulgeringsmidler, dispergeringsmidler og konserveringsmidler. De kan steriliseres ved alle kjente fremgangsmåter eller fremstilles som sterile faste sammensetninger som vil løses opp i vann eller et hvilket som helst annet sterilt injiserbart medium umiddelbart før anvendelse. Det er også mulig å starte fra sterile materialer og holde dem under disse betingelsene gjennom hele produksjonsprosessen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også formuleres for lokal anvendelse derav til behandling av patologier som oppstår i soner eller organer som er tilgjengelige gjennom denne veien, slik som øyne, hud og tarmkanalen. Formuleringene inkluderer kremer, lotioner, geler, pulvere, løsninger og plastre hvori forbindelsen er dispergert eller løst opp i egnede eksipienter.

For nasal administrering eller for inhalering kan forbindelsen formuleres som en aerosol, hvorfra den praktisk kan frisettes ved hjelp av egnede drivmidler.

5 Dosen og dosefrekvensen vil blant andre faktorer avhenge av arten og alvorlighetsgraden av sykdommen som skal behandles, pasientens alder, allmenntilstand og kroppsvekt samt den særlige administrerte forbindelsen og administreringsveien. Som et eksempel er et egnet doseringsområde fra ca. 0,01 mg/kg til ca. 100 mg/kg per dag, som kan administreres som en enkelt eller delt dose.

10

Oppfinnelsen illustreres ved de følgende eksemplene.

### **Eksempler**

15

De følgende forkortelsene er anvendt i eksemplene:

AcN: acetonitril

BINAP: 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl

n-BuOH: 1-butanol

Kons: konsentrat

20

DIEA: *N,N*-diisopropyletylamin

EtOAc: etylacetat

EtOH: etanol

MeOH: metanol

Min: minutter

25

MS: massespektrometri

NMP: 1-metyl-2-pyrrolidinon

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)

PyBOP: (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinofosfonium heksafluorofosfat

TEA: trietylamin

30

THF: tetrahydrofuran

$t_R$ : retensjonstid

LC-MS: væskechromatografi-massespektrometri

Én av de følgende fremgangsmåtene ble anvendt for å bestemme LC-MS-spektrene:

5 Fremgangsmåte 1: X-Terra MS C18-kolonne 5  $\mu\text{m}$  (100 mm x 2,1 mm), temperatur: 30 °C, rate: 0,35 ml/min, eluent: A = AcN, B =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM, gradient: 0 min A ved 10 %; 10 min A ved 90 %; 15 min A ved 90 %.

10 Fremgangsmåte 2: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  (2,1 x 50 mm) kolonne, temperatur: 40 °C, rate: 0,50 ml/min, eluent: A = AcN, B =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM, gradient: 0 min A ved 10 %; 0,25 min A ved 10 %; 3,00 min A ved 90 %; 3,75 min A ved 90 %.

## REFERANSEKSEMPEL 1

### ***tert*-butylmetyl[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]karbamat**

15

#### **(a) *tert*-butyl [(3*R*)-1-benzylpyrrolidin-3-yl]metylkarbamat**

20 En løsning av di-*tert*-butyldikarbonat (11,6 g, 53,07 mmol) i 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ble satt til en løsning av (3*R*)-1-benzyl-*N*-metylpyrrolidin-3-amin (10 g, 52,55 mmol) i 115 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avkjølt ved 0 °C. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsemiddelet ble avdampet og det ubearbeidede produktet ble kromatografert over silikagel ved anvendelse av heksan/EtOAc-blandinger av økende polaritet som eluent for å gi 14,5 g av den ønskede forbindelse (utbytte: 95 %).

25 LC-MS (fremgangsmåte 1):  $t_R$  = 9,55 min;  $m/z$  = 291 ( $\text{MH}^+$ ).

#### **(b) tittelforbindelse**

30 En løsning av forbindelsen som ble oppnådd over (14,5 g, 50,14 mmol), Pd/C (10 %, 50 % i vann) (3 g) og ammoniumformat (12,7 g, 200,5 mmol) i en blanding av MeOH (390 ml) og vann (45 ml), ble oppvarmet under reflux i 5 timer. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite® og filterhjelpemiddelet ble vasket med EtOAc og MeOH. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet for å gi 10,6 g av tittelforbindelsen i form av en olje (utbytte: 100 %).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,38 (s, 9H), 1,72 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 2,53 (s, NH), 2,80 (s, 3H), 2,87 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,11 (m, 2H), 4,58 (m, 1H).

## REFERANSEKSEMPEL 2

5

### ***tert*-butylazetidin-3-yl(metyl)karbamat**

#### **(a) *tert*-butyl-[1-(difenylmetyl)azetidin-3-yl]metylkarbamat**

10 Ifølge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i seksjon a) i referanseeksempel 1, men ved anvendelse av 1-(difenylmetyl)-N-metylazetidin-3-amin i stedet for (3R)-1-benzyl-N-metylpyrrolidin-3-amin, ble den ønskede forbindelse oppnådd (utbytte: 73 %).

LC-MS (fremgangsmåte 1):  $t_R$  = 10,14 min;  $m/z$  = 353 ( $\text{MH}^+$ ).

15

#### **(b) tittelforbindelse**

En løsning av forbindelsen som ble oppnådd over (6,18 g, 17,53 mmol) i 60 ml MeOH og 15 ml EtOAc ble spylt med argon. Pd/C (10 %, 50 % i vann) (929 mg)

20 ble satt til, og løsningen ble deretter spylt på nytt med argon og omrørt i en  $\text{H}_2$ -atmosfære i 18 timer. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite® og filterhjelpemiddelet ble vasket med EtOAc og MeOH. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet for å gi 5,66 g av en blanding av tittelforbindelsen sammen med én ekvivalent difenylmetan som ble anvendt som dette i de følgende trinnene.

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,44 (s, 9H), 2,88 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,75 (m, 1H).

## REFERANSEKSEMPEL 3

30

### **6-klor-2-isobutylpyrimidin-4-amin**

#### **FREMANGSMÅTE A**

2,6-diklorpyrimidin-4-amin (0,75 g, 4,56 mmol), palladiumacetat (51 mg, 0:23 mmol) og tri-*tert* butylfosfin (0,45 ml av en 1 M-løsning i toluen, 0,45 mmol) ble ført inn i en kolbe og systemet ble spylt tre ganger med vakuum-/argonsykluser. En 2:1 THF-NMP-blanding (24 ml) ble deretter satt til, og det ble spylt igjen tre ganger med vakuum/argon. Det ble omrørt i 10 minutter ved romtemperatur, og isobutylsinkbromid ble satt til (13,7 ml av en 0,5 M-løsning i THF, 6,84 mmol). Det ble inertisert på nytt med vakuum-/argonsykluser, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet natten over ved 100 °C. Reaksjonsråstoffet ble avkjølt til romtemperatur og filtrert over Celite®, og filteret ble vasket med etylacetat. Filtratet ble avdampet til tørrhet, resten ble fortynnet med etylacetat og fasene ble separert. Den organiske fasen ble vasket tre ganger med vann, den ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og konsentrert til tørrhet. Resten ble rensset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 0,69 g av tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av de to regioisomerene (utbytte: 81 % som den isomeriske blandingen, ca. 40 % for den ønskede isomeren).

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R$  = 1,64 min;  $m/z$  186/188 (MH<sup>+</sup>).

## FREMANGSMÅTE B

Referanseeksempel 31 (2 g, 12 mmol) ble suspendert i fosforoksyklorid (11,1 ml, 120 mmol) og blandingen ble oppvarmet til reflux i 10 t, hvorved blandingen ble en løsning. Løsemiddel og fosforoksyklorid ble destillert av under vakuum. THF (36 ml) og 0,5 N HCl (36 ml) ble satt til resten og blandingen oppvarmet til reflux i 2 t. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med etylacetat. Fasene ble separert og den organiske fasen kassert. Den sure fasen ble vasket på nytt med etylacetat som igjen ble kassert, og pH i den vandige fasen ble justert til basisk (ca. 10) med kons ammoniakk. Blandingens ble avkjølt i et kjøleskap natten over, hvorved det ble utfelt et faststoff . Produktet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i en vakuumovn for å gi 1,36 g av den ønskede forbindelse (utbytte 62 %).

**REFERANSEKSEMPLER 4–5**

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i referanseeksempel 3 fremgangsmåte A, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer i stedet for isobutylsinkbromid:

| Referanse-<br>eksempel | Navn                                      | Utgangsmateriale           | Fremgangs-<br>måte (LC-<br>MS) | t <sub>R</sub><br>(min) | m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) |
|------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 4                      | 6-klor-2-sykloheksylmetylpyrimidin-4-amin | Sykloheksylmetylsinkbromid | 2                              | 2.15                    | 226/228                   |
| 5                      | 6-klor-2-(4-fluorbenzyl)pyrimidin-4-amin  | 4-fluorbenzylsinkbromid    | 2                              | 1,85                    | 238/240                   |

**REFERANSEKSEMPEL 6****2-isobutylpyrimidin-4,6-diol**

10

Natrium (0,75 g, 32,94 mmol) og etanol (20 ml) ble ført inn i en kolbe. Så snart all natrium var oppløst, ble det tilsatt 3-metylbutanimidamid-hydroklorid (1,5 g, 10,98 mmol) og dietylmalonat (1,67 ml, 10,98 mmol). Det ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og i 5 timer under reflux. Reaksjonsråstoffet ble avkjølt ved romtemperatur og konsentrert til tørrhet. Det faste stoffet som ble oppnådd ble løst i vann, og pH ble justert til 5 med eddiksyre. Presipitatet som ble dannet ble filtrert for å gi 1,5 g av tittelforbindelsen (utbytte: 81 %).

15

LC-MS (fremgangsmåte 2): t<sub>R</sub> = 0,32 min; m/z 169 (MH<sup>+</sup>).

20

**REFERANSEKSEMPLER 7–11**

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i referanseeksempel 6, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer i stedet for 3-metylbutanimidamid-hydroklorid:

25

| Referanse-<br>eksempel | Navn                                            | Utgangsmateriale                            | Fremgangs-<br>måte (LC-<br>MS) | t <sub>R</sub><br>(min) | m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) |
|------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 7                      | 2-syklopropyl-<br>pyrimidin-4,6-diol            | Syklopropankarboksi-<br>midamid-hydroklorid | 2                              | 0,29                    | 153                       |
| 8                      | 2- <i>tert</i> -butylpyri-<br>midin-4,6-diol    | Pivalimidamid-<br>hydroklorid               | 2                              | 0.32                    | 169                       |
| 9                      | 2-isopropylpyri-<br>midin-4,6-diol              | Isobutyrimidamid-<br>hydroklorid            | 2                              | 0.28                    | 155                       |
| 10                     | 2-(syklopropyl-<br>metyl)pyrimidin-<br>4,6-diol | Syklopropylacetimid-<br>amid-hydroklorid    | 2                              | 0,30                    | 167                       |
| 11                     | 2-<br>(fenoksymetyl)pyri-<br>midin-4,6-diol     | 2-<br>Fenoksyacetimidamid-<br>hydroklorid   | 2                              | 0.64                    | 219                       |

## REFERANSEEKSEMPEL 12

### 4,6-diklor-2-isobutylpyrimidin

5

Fosforoksyklorid (12,5 ml, 134,28 mmol) ble satt til forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 6 (1,5 g, 8,95 mmol), og det ble omrørt i 6 timer under reflux. Deretter ble det overskytende fosforoksykloridet destillert av. Den resulterende resten ble fortynnet med etylacetat og mettet vandig løsning av

10

NaHCO<sub>3</sub>. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og det ble konsentrert til tørrhet for å gi 2 g av tittelforbindelsen med kvantitativt utbytte.

15

## REFERANSEEKSEMPLER 13–17

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i referanseeksempel 12, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer:

| Referanse-eksempel | Navn                                      | Utgangsmaterialer    | Fremgangs-måte (LC-MS) | t <sub>R</sub> (min) | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|--------------------|-------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| 13                 | 2-syklopropyl-4,6-diklorpyrimidin         | Referanseeksempel 7  | 2                      | 2,44                 | (*)                    |
| 14                 | 2- <i>tert</i> -butyl-4,6-diklorpyrimidin | Referanseeksempel 8  | 2                      | 2.94                 | (**)                   |
| 15                 | 4,6-diklor-2-isopropylpyrimidin           | Referanseeksempel 9  | 2                      | 2.57                 | (***)                  |
| 16                 | 2-(syklopropylmetyl)-4,6-diklorpyrimidin  | Referanseeksempel 10 | 2                      | 2.81                 |                        |
| 17                 | 4,6-diklor-2-(fenoksymetyl)pyrimidin      | Referanseeksempel 11 | 2                      | 2.49                 | 255/257/259            |

(\*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (TMS): 1,16 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 6,84 (s, 1H).

(\*\*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (TMS): 1,44 (s, 9H) 6,40 (s, 1 H).

(\*\*\*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (TMS): 1,35 (d, J= 4,8 Hz, 6H), 3,2 (m, 1H), 7,28 (s, 1H).

## 5 REFERANSEKSEMPEL 18

### 4-[3-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-6-klor-2-isobutylpyrimidin

- 10 Forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 2 (3,23 g av 1:1-blandingen med difenylmetan, 9,13 mmol) ble satt til en løsning av referanseeksempel 12 (2 g, 8,95 mmol) og DIEA (2,33 ml, 13,43 mmol) i EtOH (20 ml), og den resulterende blandingen ble oppvarmet under reflux i 6 timer. Den fikk avkjøles, og løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde
- 15 produktet ble renset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av

blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 2 g av tittelforbindelsen (utbytte: 65 %).

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R$  = 2,84 min;  $m/z$  355/357 ( $MH^+$ ).

## 5 REFERANSEKSEMPLER 19–27

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i referanseeksempel 18, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer:

| Referanse-eksempel | Navn                                                                                                 | Utgangs-materiale                           | Fremgangs-måte (LC-MS) | $t_R$ (min) | $m/z$ ( $MH^+$ ) |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|-------------|------------------|
| 19                 | 4-[3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-6-klor-2-syklopropylpyrimidin         | Referanseeksempel 13 og Referanseeksempel 2 | 2                      | 2.71        | 339/341          |
| 20                 | 4-[3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-2- <i>tert</i> -butyl-6-klorpyrimidin | Referanseeksempel 14 og Referanseeksempel 2 | 2                      | 3.24        | 355/357          |
| 21                 | 4-[3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-6-klor-2-isopropylpyrimidin           | Referanseeksempel 15 og Referanseeksempel 2 | 2                      | 2.82        | 341/343          |
| 22                 | 4-[3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-6-klor-2-(syklopropylmetyl)pyrimidin  | Referanseeksempel 16 og Referanseeksempel 2 | 2                      | 2.93        | 353/355          |
| 23                 | 4-[3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)azetidin-1-yl]-6-klor-2-(fenoksymetyl)pyrimidin      | Referanseeksempel 17 og Referanseeksempel 2 | 2                      | 2,75        | 405/407          |

| Referanse-<br>eksempel | Navn                                                                                                                 | Utgangs-<br>materiale                       | Fremgangs-<br>måte (LC-<br>MS) | t <sub>R</sub><br>(min) | m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 24                     | 4-[(3 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl]-6-klor-2-syklopropylpyrimidin         | Referanseeksempel 13 og Referanseeksempel 1 | 2                              | 2.85                    | 353/355                   |
| 25                     | 4-[(3 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl]-2- <i>tert</i> -butyl-6-klorpyrimidin | Referanseeksempel 14 og Referanseeksempel 1 | 2                              | 3.34                    | 369/371                   |
| 26                     | 4-[(3 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl]-6-klor-2-isopropylpyrimidin           | Referanseeksempel 15 og Referanseeksempel 1 | 2                              | 2.99                    | 355/357                   |
| 27                     | 4-[(3 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -butoksykarbonyl(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl]-6-klor-2-(fenoksymetyl)pyrimidin      | Referanseeksempel 17 og Referanseeksempel 1 | 2                              | 2.88                    | 419/421                   |

## REFERANSEEKSEMPEL 28

### 2-(2-syklopentyletynyl)-6-klorpyrimidin-4-amin

5

2,6-diklorpyrimidin-4-amin (0,2 g, 1,22 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (42 mg, 0,043 mmol) og kobberjodid (14 mg, 0,07 mmol) ble ført inn i en kolbe. En blanding av THF-trietylamin 2:3 (5 ml) ble satt til, og systemet ble inertisert 3 ganger med vakuum-/argonsykluser. Til slutt ble syklopentylacetylen (0,16 ml, 1,34 mmol) satt til, og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 100 °C natten over. Reaksjonsråstoffet ble avkjølt ved romtemperatur og filtrert over Celite®. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet og resten ble rensset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 0,15 g av tittelforbindelsen, forurenset med sin regioisomer.

10

15

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 1,98$  min;  $m/z = 222/224$  ( $MH^+$ ).

## REFERANSEKSEMPEL 29

### 5      **2-(2-syklopentyletynyl)-6-((3R)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin**

#### **(a)    *tert*-butyl    (R)-1-(4-amino-2-(2-syklopentyletynyl)pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-3-yl(metyl)karbamat**

10

Forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 1 (0,16 g, 0,8 mmol) ble satt til en blanding av forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 28 (0,15 g som en blanding av regioisomers, 0,67 mmol) og DIEA (0,13 g, 1,0 mmol) i *n*-BuOH (2 ml), og den resulterende blandingen ble oppvarmet natten over i et forseglet rør ved 100 °C. Det fikk avkjøles, og løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble renset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 85,5 mg av tittelforbindelsen (utbytte: 18 % fra 2,6-diklorpyrimidin-4-amin).

15

20

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 2,65$  min;  $m/z = 386$  ( $MH^+$ ).

#### **(b) tittelforbindelse**

25

Trifluorediksyre (0,5 ml) ble satt til en løsning av forbindelsen som ble oppnådd i seksjon a) (85,5 mg, 0,22 mmol) i vannfri diklormetan (9,5 ml) avkjølt ved 0 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet, og det ubearbeidede produktet ble løst i EtOAc og vann. Fasene ble separert, og den organiske fasen ble kastet. Den vandige fasens pH ble justert til 9 med 1 N NaOH og ekstrahert tre ganger med kloroform. De kombinerte organiske fasene ble tørket over  $Na_2SO_4$ , og det ble konsentrert til tørrhet for å gi 47,3 mg av den ønskede forbindelsen (utbytte: 75 %).

30

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 1,64$  min;  $m/z = 286$  ( $MH^+$ ).

35

## REFERANSEKSEMPEL 30

**tert-butyl 3-metylazetidin-3-yl(metyl)karbamat****(a) tert-butyl [1-(difenylmetyl)-3-metylazetidin-3-yl]metylkarbamat**

5

Ifølge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i seksjon a) i referanseeksempel 1, men ved anvendelse av 1-(difenylmetyl)-*N*,3-dimetylazetidin-3-amin i stedet for (3*R*)-1-benzyl-*N*-metylpyrrolidin-3-amin, ble den ønskede forbindelsen oppnådd med kvantitativt utbytte.

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (s, 12H), 2,59 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,42 (m, 1H).

**(b) tittelforbindelse**

15

En løsning av forbindelsen som ble oppnådd i seksjon a) (6,06 g, 16,5 mmol) i 60 ml MeOH og 15 ml EtOAc ble spylt med argon. Pd/C (10 %) (814 mg) ble satt til, og blandingen ble deretter spylt på nytt med argon og omrørt natten over i en H<sub>2</sub>-atmosfære. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite®, og filterkaken ble vasket med EtOAc og MeOH. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet for å gi 4,55 g av en blanding av tittelforbindelsen sammen med én ekvivalent difenylmetan som ble anvendt som dette i de følgende trinnene.

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (s, 12H), 2,67 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,00 (m, 1H)

25

**REFERANSEEKSEMPEL 31****6-amino-2-isobutylpyrimidin-4-ol**

30

Natriumetoksid (210 ml av en 21 % løsning i etanol, 563 mmol) ble fortynnet med absolutt etanol (290 ml). Til natriumetoksidløsningen ble det deretter i rekkefølge satt 3-metylbutanimidamidacetat (45 g, 281 mmol) og etyl-3-etoksy-3-iminopropionathydroklorid (59 g 85 % renhet, 256 mmol), og blandingen ble oppvarmet til reflux natten over. Blandingens ble avkjølt, løsemiddel ble fjernet og resten ble fortynnet med vann (100 ml). pH ble justert til 6-7 med 2 N HCl og slurrien ble oppvarmet til reflux. Vann (350 ml) ble satt til selv om total

35

oppløsning av de faste stoffene ikke ble oppnådd. De faste stoffene ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi 18,6 g av tittelforbindelsen. Ved avkjøling ble ytterligere produkt utfelt, som ble isolert ved filtrering og tørket under vakuum for å gi ytterligere 8,18 g produkt. De kombinerte faste stoffene

5

utgjorde totalt 26,8 g (utbytte: 62 %).

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 0,84$  min;  $m/z$  168 ( $MH^+$ ).

### REFERANSEEKSEMPLER 32–34

10

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i referanseeksempel 31, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer i stedet for 3-metylbutanimidamid:

| Referanse-<br>eksempel | Navn                                        | Utgangsmateriale               | Fremgangsmåte<br>(LC-MS) | $t_R$<br>(min) | $m/z$<br>( $MH^+$ ) |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| 32                     | 6-smino-2-(2,2-dimetylpropyl)pyrimidin-4-ol | 3,3-dimetylbutanimidamidacetat | 2                        | 1.06           | 182                 |
| 33                     | 6-amino-2-syklobutylpyrimidin-4-ol          | Syklobutanekarboksamidinacetat | 2                        | 0,76           | 166                 |
| 34                     | 6-amino-2-syklopentylpyrimidin-4-ol         | Syklopentankarboksamidinacetat | 2                        | 1.01           | 180                 |

### EKSEMPEL 1

15

#### 2-isobutyl-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin

20

Forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 1 (144 mg, 0,72 mmol) ble satt til en løsning av referanseeksempel 3 (89 mg som en ca. 50 % blanding av de to regioisomerene, 0,48 mmol ekvivalenter til 0,24 mmol av den ønskede regioisomeren) og DIEA (0,25 ml, 1,44 mmol) i *n*-BuOH (6 ml), og den resulterende blandingen ble oppvarmet natten over i et forseglet rør ved 100 °C. Ytterligere referanseeksempel 1 (96 mg, 0,48 mmol) og DIEA (0,25 ml) ble satt til, og det ble oppvarmet ved 100 °C i én dag til. Det fikk avkjøles, og

løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble rensset ved preparativ HPLC-MS (kolonne X-Terra PREP MS C18 5  $\mu$ m (100 mm x 19 mm), rate: 20 ml/min, eluent: A = AcN, B =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  75 mM, gradient: 0 min A ved 25 %; 1 min A ved 25 %; 11 min A ved 90 %; 12 min A ved 90 %) og fraksjonene inneholdende produktet ble avdampet til tørrhet for å gi 26,9 mg av det Boc-beskyttede mellomproduktet (utbytte: 32 %), HCl (4 M-løsning i 1,4-dioksan, 1,5 ml) og MeOH (1 ml) ble satt til dette mellomproduktet, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Resten ble løst i vann, 1 N NaOH-løsning ble satt til inntil pH ble basisk, og det ble ekstrahert tre ganger med kloroform. De kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og det ble konsentrert til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble rensset ved preparativ HPLC-MS (kolonne X-Terra PREP MS C18 5  $\mu$ m (100 mm x 19 mm), rate: 20 ml/min, eluent: A = AcN, B =  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  75 mM, gradient: 0 min A ved 10 %; 1 min A ved 10 %; 8 min A ved 90 %) og fraksjonene inneholdende produktet ble avdampet til tørrhet for å gi 5,2 mg av tittelforbindelsen (utbytte: 27 %). LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R$  = 1,20 min; m/z 250 ( $\text{MH}^+$ ).

### EKSEMPEL 2-3

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer:

| Eksempel | Navn                                                                      | Utgangsmateriale                             | Fremgangsmåte (LC-MS) | $t_R$ (min) | m/z ( $\text{MH}^+$ ) |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 2        | 2-sykloheksylmetyl-6-((3R)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin | Referanse-eksempel 4 og Referanse-eksempel 1 | 2                     | 1.65        | 290                   |
| 3        | 2-(4-fluorbenzyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin         | Referanse-eksempel 5 og Referanse-eksempel 2 | 2                     | 1.38        | 288                   |

**EKSEMPEL 4****2-isobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin****5      FREMGANGSMÅTE A**

Referanseforbindelse 18 (2 g, 6,0 mmol), benzofenoneimin (1,1 ml, 6,60 mmol), natrium *tert*-butoksid (0,86 g, 9,0 mmol), racemisk BINAP (0,22 g, 0,36 mmol) og toluen (60 ml) ble anbrakt i et schlenk-glass. Systemet ble spylt tre ganger med vakuum-/argonsykluser. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,11 g, 0,12 mmol) ble deretter satt til, og det ble spylt igjen tre ganger med vakuum/argon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 85 °C natten over. Reaksjonsråstoffet ble avkjølt ved romtemperatur og filtrert over Celite®, og filterkaken ble vasket med etylacetat. Filtratet ble avdampet til tørrhet. Resten ble løst i THF (127 ml), 3N HCl (127 ml) ble deretter satt til, og det ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Det ble avdampet til tørrhet. Det ubearbeidede produktet ble løst i vann og etylacetat, fasene ble separert, og den organiske fasen ble kastet. 0,5 N NaOH ble deretter satt til den sure vandige fasen inntil pH ble basisk. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc tre ganger. De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og det ble konsentrert til tørrhet. Resten ble rensset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 0,67 g av tittelforbindelsen (utbytte: 23 %) LC-MS (fremgangsmåte 2): t<sub>R</sub> = 1,15 min; m/z 236 (MH<sup>+</sup>).

**25      FREMGANGSMÅTE B**

Referanseeksempel 3 (163 mg, 0,88 mmol), referanseeksempel 2 (500 mg av en 1:1-blanding med difenylmetan, 1,4 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (245 µL, 1,4 mmol) ble satt til etanol (2 ml) og blandingen omrørt under reflux (oljebadtemperatur stilt på 100 °C) natten over. Løsemiddel ble destillert av og resten fortynnet med 0,2 N NaHCO<sub>3</sub> og etylacetat. Fasene ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger til med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og det ble konsentrert til tørrhet for å gi den Boc-beskyttede forløperen. Det ubearbeidede produktet ble løst i metanol (6 ml), og 4 M HCl i 1,4-dioksan (6 ml) ble satt til. Blandingens omrørt ved

romtemperatur i 2 t og deretter avdampet til tørrhet. Resten ble løst i vann og den sure fasen ble vasket to ganger med etylacetat, som ble kastet. pH i den vandige fasen ble deretter justert til basisk ( $>9$ ), og produktet ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble rensed ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  kons med økende polaritet som eluent for å gi 136 mg av tittelforbindelsen (utbytte: 36 %).

10

**EKSEMPEL 5–13**

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 4 fremgangsmåte A, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer:

| <b>Eksempel</b> | <b>Navn</b>                                                           | <b>Utgangs-<br/>materiale</b> | <b>Fremgangs-<br/>måte (LC-<br/>MS)</b> | <b><math>t_R</math><br/>(min)</b> | <b>m/z<br/>(MH<sup>+</sup>)</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 5               | 2-syklopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin         | Referanseeksempel 19          | 2                                       | 1.03                              | 220                             |
| 6               | 2- <i>tert</i> -butyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin | Referanseeksempel 20          | 2                                       | 1.48                              | 236                             |
| 7               | 2-isopropyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin           | Referanseeksempel 21          | 2                                       | 1.08                              | 222                             |
| 8               | 2-(syklopropylmetyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin  | Referanseeksempel 22          | 2                                       | 1.22                              | 234                             |
| 9               | 6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)-2-(fenoksymetyl)pyrimidin-4-amin      | Referanseeksempel 23          | 2                                       | 1.33                              | 286                             |

| Eksempel | Navn                                                                                  | Utgangs-<br>materiale | Fremgangs-<br>måte (LC-<br>MS) | t <sub>R</sub><br>(min) | m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 10       | 2-syklopropyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin         | Referanseeksempel 24  | 2                              | 1,02                    | 234                       |
| 11       | 2- <i>tert</i> -butyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin | Referanseeksempel 25  | 2                              | 1.55                    | 250                       |
| 12       | 2-isopropyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin           | Referanseeksempel 26  | 2                              | 1.15                    | 236                       |
| 13       | 6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)-2-(fenoksymetyl)pyrimidin-4-amin      | Referanseeksempel 27  | 2                              | 1,36                    | 300                       |

**EKSEMPEL 14****6-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin**

5

Ifølge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i fremgangsmåte B i eksempel 4, men ved anvendelse av *tert*-butyl azetidin-3-ylkarbamat i stedet for referanseeksempel 2, ble den ønskede forbindelsen oppnådd.

LC-MS (fremgangsmåte 2): t<sub>R</sub> = 0,97 min; m/z 222 (MH<sup>+</sup>).

10

**EKSEMPEL 15****2-isobutyl-6-(3-metyl-3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin**

15

a) *tert*-butyl 1-(6-amino-2-isobutylpyrimidin-4-yl)-3-metylazetidin-3-yl(metyl)karbamat

Forbindelsen som ble oppnådd i referanseeksempel 31 (0,15 g, 0,90 mmol), aminet som ble oppnådd i referanseeksempel 30 (0,57 g av en 1:1-blanding med difenylmetan, tilsvarende 0,29 g 100 %, 1,4 mmol) og PyBOP (0,52 g, 0,99 mmol) i en blanding av TEA (6 ml), acetonitril (6 ml) og 1,4-dioksan (6 ml), ble oppvarmet ved 90 °C i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble rensset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av heksan/EtOAc med økende polaritet som eluent for å gi 229 mg av den ønskede forbindelsen (utbytte: 73 %)

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 2,15$  min;  $m/z$  350 ( $MH^+$ ).

### b) tittelforbindelse

Forbindelsen som ble oppnådd i seksjon a) ble omrørt i en blanding av 1,4-dioksan (5 ml) og HCl (4 M-løsning i 1,4-dioksan, 5 ml) ved romtemperatur i 2 timer. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet. Resten ble løst i vann og vasket to ganger med EtOAc, som ble kastet. 1 N NaOH-løsning ble satt til den sure vandige fasen inntil pH ble basisk, og den ble ekstrahert to ganger med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket over vannfritt  $Na_2SO_4$ , og det ble konsentrert til tørrhet. Det ubearbeidede, oppnådde produktet ble rensset ved kromatografi over silikagel ved anvendelse av blandinger av EtOAc/MeOH/ $NH_3$  med økende polaritet som eluent for å gi 49 mg av tittelforbindelsen (utbytte: 30 %).

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 1,22$  min;  $m/z$  250 ( $MH^+$ ).

### EKSEMPEL 16–22

De følgende forbindelsene ble oppnådd ved å følge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 15, men ved anvendelse av egnede utgangsmaterialer:

| Eksempel | Navn                                                                                  | Utgangsmateriale                                                                   | Fremgangsmåte (LC-MS) | t <sub>R</sub> (min) | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| 16       | 6-((3 <i>R</i> )-3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-isobutylpyrimidin-4-amin                   | Referanseeksempel 31 og <i>tert</i> -butyl [(3 <i>R</i> )-pyrrolidin-3-yl]karbamat | 2                     | 1.08                 | 236                    |
| 17       | 2-syklobutyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin                          | Referanseeksempel 33 og referanseeksempel 2                                        | 2                     | 1.14                 | 234                    |
| 18       | 2-syklobutyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin          | Referanseeksempel 33 og referanseeksempel 1                                        | 2                     | 1.20                 | 248                    |
| 19       | 2-syklopentyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin                         | Referanseeksempel 34 og referanseeksempel 2                                        | 2                     | 1,32                 | 248                    |
| 20       | 2-syklopentyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin         | Referanseeksempel 34 og referanseeksempel 1                                        | 2                     | 1.38                 | 262                    |
| 21       | 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin                 | Referanseeksempel 32 og referanseeksempel 2                                        | 2                     | 1.31                 | 250                    |
| 22       | 2-(2,2-dimetylpropyl)-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin | Referanseeksempel 32 og referanseeksempel 1                                        | 2                     | 1,36                 | 264                    |

**EKSEMPEL 23****2-(2-syklopentyletyl)-6-((3*R*)-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin**

5

En løsning av referanseeksempel 29 (44 mg, 0,15 mmol) i 1,8 ml MeOH ble spylt med argon. Pd/C (5 %, 50 % i vann) (14 mg) ble satt til, og blandingen ble deretter spylt på nytt med argon og omrørt natten over i en H<sub>2</sub>-atmosfære. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite<sup>®</sup>, og filterkaken ble vasket med MeOH. Løsemiddelet ble avdampet til tørrhet, og det ubearbeidede, oppnådde produktet ble renset ved preparativ HPLC-MS (C18 X-Bridge PREP-kolonne OBD 5 µm (50 mm x 19 mm), rate: 19 ml/min med en ACD (fortynning ved kolonnen) på AcN ved 1 ml/min, eluent: A = AcN, B = NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 75 mM, gradient: 0 min A ved 5 %; 3 min A ved 5 %; 10 min A ved 85 %). Fraksjonene inneholdende produktet ble avdampet til tørrhet for å gi 17,4 mg av den ønskede forbindelsen (utbytte: 39 %).

10

15

LC-MS (fremgangsmåte 2):  $t_R = 1,86$  min;  $m/z$  290 (MH<sup>+</sup>).

**EKSEMPEL 24–28**

20

Ifølge fremgangsmåter som er lik de som er beskrevet ovenfor, men startende fra passende utgangsmaterialer, kan de følgende ytterligere forbindelsene fremstilles:

| <b>Eksempel</b> | <b>Navn</b>                                                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 24              | 2-sykloheksylmetyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin                 |
| 25              | 2-syklopropylmetyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin |
| 26              | 2-sykloheksyl-6-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin                      |
| 27              | 2-sykloheksyl-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin      |
| 28              | 2-(4-fluorbenzyl)-6-((3 <i>R</i> )-3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amin  |

**EKSEMPEL 29****Kompetitivt bindingsassay av [<sup>3</sup>H]-histamin til den humane histamin H<sub>4</sub>-reseptoren**

5

For å utføre bindingsassayet ble det anvendt membranekstrakter fremstilt fra en stabil rekombinant CHO-cellelinje som uttrykker den humane histamin H<sub>4</sub>-reseptoren (Euroscreen/Perkin-Elmer).

10

Forbindelsene som skulle testes ble inkubert ved ønsket konsentrasjon i duplikat med 10 nM [<sup>3</sup>H]-histamin og 15 µg membranekstrakt i et totalt volum på 250 µl 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1,25 mM EDTA i 60 minutter ved 25 °C. Ikke-spesifikk binding ble definert i nærvær av 100 µM umerket histamin. Reaksjonen ble stoppet ved filtrering ved hjelp av en vakuumkollektor (Multiscreen Millipore) i 96-brønns plater (MultiScreen HTS Millipore) som tidligere var dynket i 0,5 % polyetylenimin i 2 timer ved 0 °C. Platene ble deretter vasket med 50 mM Tris (pH 7,4), 1,25 mM EDTA ved 0 °C, og filtrene ble tørket i 1 time ved 50–60 °C, før scintilleringsvæsken ble tilsatt for å bestemme bundet radioaktivitet ved hjelp av en betaplatescintilleringsteller.

20

**[0330]**Forbindelsene i eksempel 1 til 7 og 9 til 23 ble analysert i denne testen og viste mer enn 50 % inhibering av histamin som binder til human histamin H<sub>4</sub>-reseptor ved 10 µM. Forbindelsene i eksempel 1 til 7, 10, 11, 12 og 14 til 22 ga videre mer enn 50 % inhibering ved en konsentrasjon på 1 µM.

25

**EKSEMPEL 30****Histaminindusert formendningsassay (GAFS-assay) i humane eosinofiler**

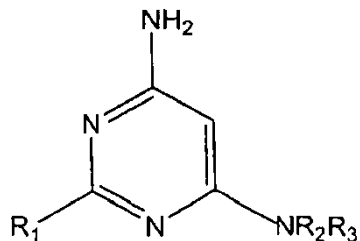
30

I dette assayet bestemmes formendringen indusert av histamin i humane eosinofiler ved strømningscytometri, idet de detekteres som en økning i cellestørrelsen (foroverspredning, FSC).

35

Polymorfonukleære leukocytter (PMNL, fraksjon inneholdende neutrofiler og eosinofiler) ble fremstilt fra fullblod fra friske forsøkspersoner. Kort fortalt ble

- erythrocytter separert ved sedimentering i 1,2 % dekstran (SIGMA), og den leukocyttrike fraksjonen (PMNL) ble isolert fra toppsjiktet ved sentrifugering ved 450 g i 20 min i nærvær av Ficoll-Paque® (Biochrom). PMNL-er ble resuspendert i PBS-buffer ved en konsentrasjon på  $1,1 \times 10^6$  celler/ml/glass, og ble
- 5 forhåndsbehandlet med forskjellige konsentrasjoner av testforbindelser (løst opp i PBS) i 30 min ved 37 °C og deretter stimulert med 300 nM histamin (Fluka) i 5 min. Til slutt ble det satt til paraformaldehyd (1 % sluttkonsentrasjon i PBS) for å avslutte reaksjonen og opprettholde celleform. Celleformendring ble analysert ved strømningscytometri (FACS Calibur, BD Biosystems). Eosinofiler i
- 10 PMNL ble gatet basert på deres høyere autofluorescens i forhold til den for neutrofiler (fluorescenskanal FL2). Celleformendring ble overvåket ved foroverspredningssignaler (FSC). Resultater uttrykkes som prosentvis inhibering av formendring induisert av histamin for hver konsentrasjon av testforbindelse.
- 15 Forbindelsene i eksempel 1 til 4, 11, 12, 15 og 17 til 22 ble analysert i denne testen og produserte mer enn 50 % inhibering av histaminindusert human eosinofil formendring ved 1  $\mu$ M.

**Patentkrav****1. Forbindelse med formel I****I**

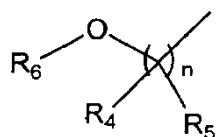
5 hvori:

R<sub>1</sub> representerer:

- (1) C<sub>1-8</sub>-alkyl;
- (2) C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl;
- (3) aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

10 hvori enhver alkylgruppe i gruppene (1) til (3) eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper, og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen og aryl;

(4) en gruppe med formel (i)

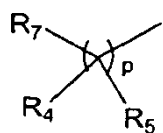


(i) ;

15

eller

(5) en gruppe med formel (ii):



(ii) ;

20

R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> danner, sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en mettet heterosyklisk gruppe som kan være 4- til 7-leddet monosyklisk, 7- til 8-leddet broet bisyklisk eller 8- til 12-leddet fusjonert bisyklisk, hvori den heterosykliske

- gruppen kan inneholde opptil to N-atomer og inneholder ingen andre heteroatomer og kan eventuelt substitueres med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og  $NR_aR_b$ , forutsatt at den heterosykliske gruppen enten inneholder 2 N-atomer og ikke er substituert med en  $NR_aR_b$ -gruppe, eller
- 5 inneholder 1 N-atom og er substituert med én  $NR_aR_b$ -gruppe;
- eller  $R_2$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl og  $R_3$  representerer azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl eller azepanyl, hvilke eventuelt kan være substituert med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;
- $R_a$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl;
- 10  $R_b$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl;
- eller  $R_a$  og  $R_b$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en azetidinyll-, pyrrolidinyl-, piperidinyl- eller azepanylgruppe som eventuelt kan være substituert med én eller flere  $C_{1-4}$ -alkylgrupper;
- $R_4$  og  $R_5$  er uavhengig valgt fra H og  $C_{1-4}$ -alkyl, og i tillegg kan en av  $R_4$ - eller  $R_5$ -
- 15 gruppene representere aryl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl, og i tillegg kan to  $R_4$ - og  $R_5$ -grupper på et samme C-atom være bundet sammen og danner med nevnte C-atom en  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppe;
- $R_6$  representerer en gruppe valgt fra  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-6}$ -alkyl og aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvori enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller
- 20 flere halogengrupper, og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl;
- $R_7$  representerer en mettet monosyklisk 4- til 7-leddet heterosyklisk ring inneholdende ett O-atom og ikke inneholdende noen andre ytterligere heteroatomer, hvori ringen kan være bundet til resten av molekylet gjennom et
- 25 hvilket som helst tilgjengelig C-atom, og hvori  $R_7$  eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl og halogen;
- n representerer 1, 2 eller 3;
- p representerer 0, 1 eller 2; og
- aryl representerer en fenylgruppe som eventuelt er substituert med én eller flere
- 30 grupper uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen,  $C_{1-4}$ -alkoksy,  $C_{1-4}$ -haloalkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkoksy, cyano og amino;
- eller et salt derav.

**2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori  $R_1$  representerer:

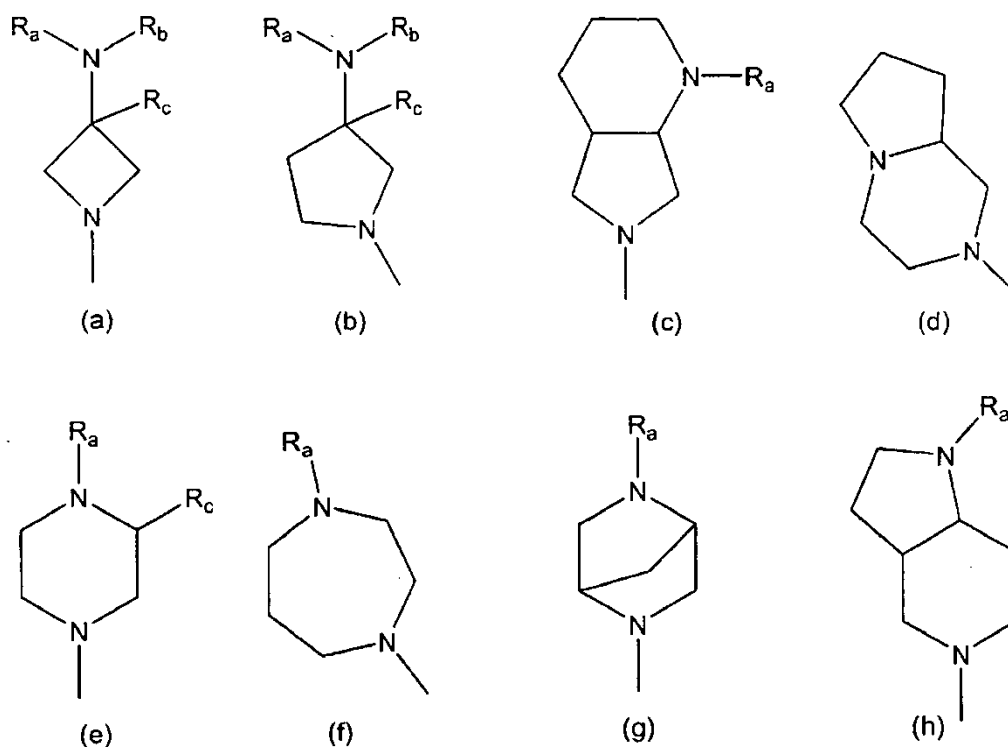
- (1) C<sub>4-6</sub>-alkyl;
- (2) C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl; eller
- (3) aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl.

- 5        **3.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sy-loalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, hvori enhver alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper, og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen og aryl; R<sub>1</sub> foretrukket representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl; R<sub>1</sub> mer foretrukket representerer C<sub>4-6</sub>-alkyl eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-1</sub>-alkyl; og R<sub>1</sub> enda mer foretrukket representerer isobutyl, 2,2-dimetylpropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheksylmetyl eller syklopropylmetyl.
- 10
- 15        **4.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R<sub>1</sub> representerer C<sub>1-8</sub>-alkyl som eventuelt er substituert med én eller flere halogengrupper.
- 20        **5.** Forbindelse ifølge krav 4, hvori R<sub>1</sub> representerer C<sub>4-6</sub>-alkyl.
- 25        **6.** Forbindelse ifølge krav 5, hvori R<sub>1</sub> representerer isobutyl eller 2,2-dimetylpropyl.
- 30        **7.** Forbindelse ifølge krav 6, hvori R<sub>1</sub> representerer isobutyl.
- 35        **8.** Forbindelse ifølge krav 6, hvori R<sub>1</sub> representerer 2,2-dimetylpropyl.
- 9.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>0-6</sub>-alkyl, hvori alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper, og C<sub>3-8</sub>-sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen og aryl; R<sub>1</sub> foretrukket representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl-C<sub>1</sub>-alkyl; R<sub>1</sub> mer foretrukket representerer syklopropylmetyl eller sykloheksylmetyl.
- 10.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R<sub>1</sub> representerer C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl som eventuelt er substituert med én eller substituerter uavhengig valgt fra C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen og aryl.

**11.** Forbindelse ifølge krav 10, hvori  $R_1$  representerer syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl.

5

**12.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 11, hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra:



10

hvor  $R_c$  representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R_c$  foretrukket representerer H.

**13.** Forbindelse ifølge krav 12, hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe valgt fra (a) og (b).

15

**14.** Forbindelse ifølge krav 12, hvori  $R_2$  og  $R_3$  danner, sammen med N-atomet som de er bundet til, en mettet heterosyklisk gruppe med formel (a).

20

**15.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av krav 1 til 14, hvori  $R_a$  og  $R_b$  uavhengig representerer H eller  $C_{1-4}$ -alkyl;  $R_a$  og  $R_b$  representerer foretrukket uavhengig H eller metyl; og  $R_a$  mer foretrukket representerer H, og  $R_b$  representerer H eller metyl.

25

**16.** Forbindelse ifølge krav 15, hvori  $R_a$  representerer H og  $R_b$  representerer metyl.

**17.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel **I** ifølge hvilke som helst av krav 1 til 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

5

**18.** Forbindelse med formel **I** ifølge hvilke som helst av krav 1 til 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i terapi.

**19.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av en sykdom mediert av histamin H<sub>4</sub>-reseptoren.

10

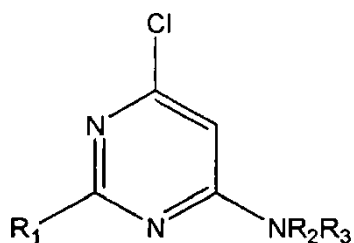
**20.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av allergisk, immunologisk eller inflammatorisk sykdom eller smerte.

15

**21.** Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel **I** ifølge krav 1, hvilken omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel **II** med ammoniakk eller en ammoniakkekvivalent

20

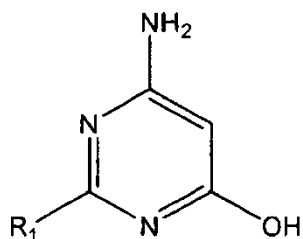
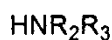


II

hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har betydningen beskrevet i krav 1, eller

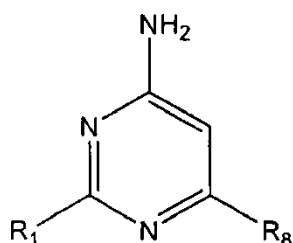
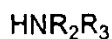
(b) omsetning av en forbindelse med formel **VII** med en forbindelse med formel **IV** (eller en aminobeskyttet form derav)

100

**VII****IV**

hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet i krav 1, etterfulgt om nødvendig av fjerningen av en hvilken som helst beskyttelsesgruppe som kan være til stede, eller

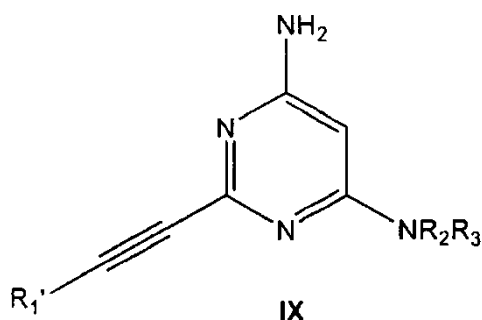
- 5 (c) omsetning av en forbindelse med formel **VIIB** med en forbindelse med formel **IV** (eller en aminobeskyttet form derav)

**VIIB****IV**

hvor  $R_8$  representerer en fraspaltelig gruppe og  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet i krav 1, etterfulgt om nødvendig av fjerningen av en hvilken som helst beskyttelsesgruppe som kan være til stede, eller

10

- (d) når, i en forbindelse med formel **I**,  $R_1$  representerer  $R_1'\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , behandling av en forbindelse med formel **IX** med et reduksjonsmiddel

**IX**

hvor  $R_1'$  representerer  $C_{1-6}$ -alkyl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{0-4}$ -alkyl eller aryl- $C_{0-4}$ -alkyl, hvor en hvilken som helst alkylgruppe eventuelt kan være substituert med én eller flere halogengrupper, og  $C_{3-8}$ -sykloalkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra  $C_{1-4}$ -alkyl, halogen og aryl, eller  $R_1'$  representerer en gruppe med formel (i) hvor n

15

representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H, eller en gruppe med formel (ii) hvori p representerer 2 og  $R_4$  og  $R_5$  representerer H, og  $R_2$  og  $R_3$  har betydningen beskrevet i krav 1, eller.

- 5 (e) omdannelse av en forbindelse med formel **I** til en annen forbindelse med formel **I** i ett eller i flere trinn.