

19



Octrooi­centrum
Nederland

11 2000323

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 2000323

22 Ingediend: 20.11.2006

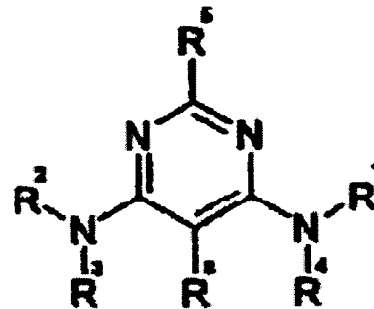
51 Int.Cl.:

C07D239/48 (2006.01) *C07D239/50* (2006.01)
C07D403/04 (2006.01) *C07D403/12* (2006.01)
C07D487/04 (2006.01) *A61K31/505* (2006.01)
A61P29/00 (2006.01) *A61P11/00* (2006.01)

30 Voorrang:
20.12.2005 US 60/75261241 Ingeschreven:
21.06.2007 I.E. 2007/0847 Dagtekening:
20.11.200745 Uitgegeven:
02.01.2008 I.E. 2008/0173 Octrooi­houder(s):
Pfizer Limited te Sandwich, Groot-Brittannië
(GB).72 Uitvinder(s):
Andrew Simon Bell te Sandwich (GB).
Charlotte Alice Louise Lane te Sandwich
(GB).
Charles Eric Mowbray te Sandwich (GB).
Matthew Duncan Selby te Sandwich (GB).
Nigel Alan Swain te Sandwich (GB).
David Howard Williams te Sandwich (GB).74 Gemachtigde:
Ir. A. van Westenbrugge c.s. te 2502 LS
Den Haag.

54 Pyrimidine-derivaten.

57 De uitvinding heeft betrekking op een verbinding met de formule (I), of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan, waarbij R¹, R², R³, R⁴, R⁵ en R⁸ zijn zoals hiervoor gedefinieerd. De uitvinding heeft voorts betrekking op de toepassing van een dergelijke verbinding bij het behandelen van van een ziekte waarvoor een H₄-ligande is geïndiceerd alsmede op een werkwijze voor het bereiden van een dergelijke verbinding.



NL C 2000323

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Octrooi­centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Pyrimidine-derivaten

Deze uitvinding heeft betrekking op pyrimidine-derivaten en op werkwijzen voor de bereiding van dergelijke derivaten, samenstellingen die dergelijke derivaten bevatten en de toepassingen van dergelijke derivaten.

De pyrimidine-derivaten volgens de onderhavige uitvinding zijn histamine-H₄-receptor-liganden en hebben derhalve een aantal therapeutische toepassingen, in het bijzonder bij de behandeling van astma, allergische rhinitis, chronische obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) en door histamine teweeggebrachte ontstekingsziekten.

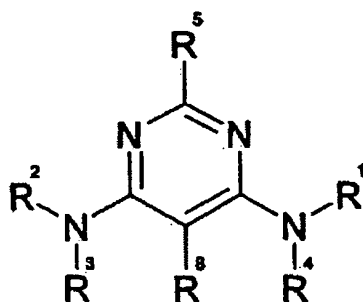
De histamine-H₄-receptor is een aan zeven-transmembraan-G-eiwit gekoppelde receptor van 390 aminozuren met ongeveer 40% homologie met de histamine-H₃-receptor. In tegenstelling tot de H₃-receptor, welke zich in hoofdzaak in de hersenen bevindt, wordt de H₄-receptor in grotere gehalten tot expressie gebracht in eosinofielen en mastcellen, naast andere ontstekingscellen. H₄-receptor-liganden zouden dus geschikt moeten zijn voor de behandeling van verschillende ontstekingsaandoeningen. Voorbeelden van ziektes waarbij de behandeling met H₄-liganden bijzonder geschikt is zijn maagontsteking, ziekte van Crohn, maagzweer, dermatitis, psoriasis, conjunctivitis, reumatische artritis, ademhalingsziektes zoals volwassen ademnoodsyndroom, acuut ademnoodsyndroom, bronchitis, chronische bronchitis, chronische obstructieve pulmonaire ziekte, cystische fibrose, astma, emfyseem, rhinitis, chronische sinusitis, allergie, door allergie geïnduceerde luchtwegresponsen, allergische rhinitis, virale rhinitis, niet-allergische rhinitis, blijvende en seizoengebonden rhinitis, neusverstopping en allergische verstopping.

Recent zijn enkele histamine-H₄-receptor-liganden ontwikkeld. Een overzicht van de huidige voortgang in H₄-ligand-onderzoek en -patentering wordt gegeven in Expert Opin. Ther. Patents (2003) 13(6). Voorbeelden van histamine-H₄-receptor-liganden kunnen worden gevonden in WO 02/072548, WO 04/022537 en in Terzioglu et al., J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004), 5251-5256.

Hoewel H₄-liganden bekend zijn is er nog steeds behoefte aan het verder verschaffen van nieuwe H₄-liganden welke goede medicament-kandidaten zijn. In het bijzonder dienen voorkeursverbindingen krachtig te binden aan de histamine-H₄-receptor terwijl ze weinig affiniteit vertonen voor andere receptoren. Ze dienen goed geabsor-

beerd te worden uit het maag-darm-kanaal, metabolisch stabiel te zijn en gunstige farmacokinetische eigenschappen te bezitten. Ze dienen niet-toxisch te zijn en weinig bijwerkingen te vertonen.

De onderhavige uitvinding heeft aldus betrekking op pyrimidine-derivaten met de
5 formule (I):



of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan, waarbij:

R^1 C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl- eventueel gesubstitueerd met methyl, alkoxy-
alkyl dat 3 tot 8 koolstofatomen bevat, het- C_{0-6} alkyl-, CF_3 - C_{1-6} alkyl-, CF_3OC_{2-3} alkyl-,
10 aryl- C_{0-6} alkyl- of C_{1-6} hydroxyalkyl is;

R^2 het is, vooropgesteld dat de het-groep ten minste een stikstofaatom bevat of gesub-
stitueerd is met een groep die ten minste een stikstofaatom bevat; of R^2 $NH(CH_2)_2NH_2$,
 $NH(CH_2)_2NHCH_3$ of $NH(CH_2)_2NH(CH_3)_2$ is,

R^3 H, C_{1-8} alkyl, $(CH_2)_pC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 3 tot 8 koolstofatomen bevat,
15 $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_xOCF_3$ of C_{1-6} hydroxyalkyl is; of R^3 en R^2 samen met het stikstof-
aatom waaraan ze gebonden zijn een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocy-
clische groep vormen die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die
onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocy-
clische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep, een spiro-bicyclische groep
20 is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of
een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat
dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem
in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhanke-
lijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(CH_2)_aC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot
25 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_b$ het¹, $(CH_2)_cCF_3$, $(CH_2)_yOCF_3$, $(CH_2)_d$ aryl en C_{1-6} hy-
droxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstof-
atomen bevat of een stikstofaatom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten
minste een stikstofaatom bevat;

- R^4 H is; of R^1 en R^4 samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep vormen die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, fluor, NR⁹R¹⁰, (CH₂)_eC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_fhet¹, (CH₂)_gCF₃, (CH₂)_zOCF₃, (CH₂)_haryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl;
- R^5 H of NR¹¹R¹² is;
- R^6 en R^7 ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_jC₃₋₇ cycloalkyl; of R^6 en R^7 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
- R^8 H of C₁₋₃ alkyl is;
- R^9 en R^{10} ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_kC₃₋₇ cycloalkyl; of R^9 en R^{10} , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
- R^{11} en R^{12} ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_lC₃₋₇ cycloalkyl; of R^{11} en R^{12} , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
- R^{13} en R^{14} ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_mC₃₋₇ cycloalkyl; of R^{13} en R^{14} , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
- a, b, c, d, e, f, g, h, j, k, l, m en p ieder onafhankelijk worden gekozen uit 0, 1, 2 en 3; n 1, 2 of 3 is;
- x 2 of 3 is, waarbij als x 3 is, de (CH₂)₃ groep vervangen kan worden door een vertakte alkylgroep die 3 koolstofatomen bevat;
- y en z ieder onafhankelijk worden gekozen uit 1, 2 en 3;
- aryl fenyl, naftyl, antracyl of fenantryl is, die ieder eventueel zijn gesubstitueerd met een of meer groepen die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, OH, halogeen, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, SCF₃, hydroxy-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₆ alkyl,

C₁₋₄ alkyl-S-C₁₋₄ alkyl, aryl¹, het¹, Oaryl¹, Ohet¹, Saryl¹, Shet¹, CF₂CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃, C(O)NR¹³R¹⁴, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₇ cycloalkyl-O-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, OC₃₋₇ cycloalkyl en SC₃₋₇ cycloalkyl, waarbij de aryl¹ en het¹ groepen eventueel gesubstitueerd
 5 zijn met ten minste een groep die wordt gekozen uit C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, OC₃₋₇ cycloalkyl, halogeen, CN, OH, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, hydroxy-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, SC₁₋₆ alkyl e SCF₃;

het een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep is die ten minste een heteroatoom of een groep die onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en
 10 S(O)₂ is, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhanke-
 15 lijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, NR⁶R⁷, (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_bhet¹, (CH₂)_cCF₃, (CH₂)_yOCF₃, (CH₂)_daryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl;

aryl¹ fenyl, naftyl, antracyl of fenantryl is; en

het¹ een aromatische of niet-aromatische 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep
 20 is die ten minste een N, O of S heteroatoom bevat, eventueel geanelleerd aan een 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een tweede 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep die ten minste een N, O of S heteroatoom bevat.

Bij voorkeur is aryl fenyl.

Voor uitvoeringsvormen waarbij de groepen "aryl", "aryl¹", "het" en "het¹" een
 25 substituent kunnen zijn aan meer dan een deel van de verbinding zal het duidelijk zijn dat iedere afzonderlijke substituent hetzelfde of verschillend kan zijn van de andere substituent(en) die wordt(worden) gedefinieerd met dezelfde uitdrukking. Als R¹ en R² bijvoorbeeld beide een "het" groep omvatten kunnen de twee het groepen hetzelfde of verschillend zijn.

30 Er is gevonden dat de hiervoor gedefinieerde verbindingen liganden zijn van de histamine-H₄-receptor.

In een uitvoeringsvorm van de uitvinding zijn R¹, R², R³, R⁴ en R⁵ zoals hiervoor gedefinieerd en is R⁸ waterstof.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd en is R^4 waterstof.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl- dat eventueel is gesubstitueerd met methyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 C_{3-5} cycloalkyl- C_{0-1} alkyl- dat eventueel is gesubstitueerd met methyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 cyclopropyl, cyclopropyl-methyl of methyl-cyclopropyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 C_1-C_8 alkyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 C_1-C_6 alkyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^2 , R^3 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^4 waterstof en is R^1 ethyl, propyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, tert-butyl, 1-methylbutyl, 3-methylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1,2-dimethylpropyl of isopropyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd en is R^2 het, vooropgesteld dat de het-groep ten minste een stikstofatoom bevat of is gesubstitueerd met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat en is R^3 H, C_{1-8} alkyl, $(CH_2)_pC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 3 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_xOCF_3$ of C_{1-6} hydroxyalkyl; of vormen R^3 en R^2 samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep, een spiro-bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(CH_2)_aC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_b$ het¹, $(CH_2)_cCF_3$, $(CH_2)_yOCF_3$, $(CH_2)_d$ aryl en C_{1-6} hy-

droxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat.

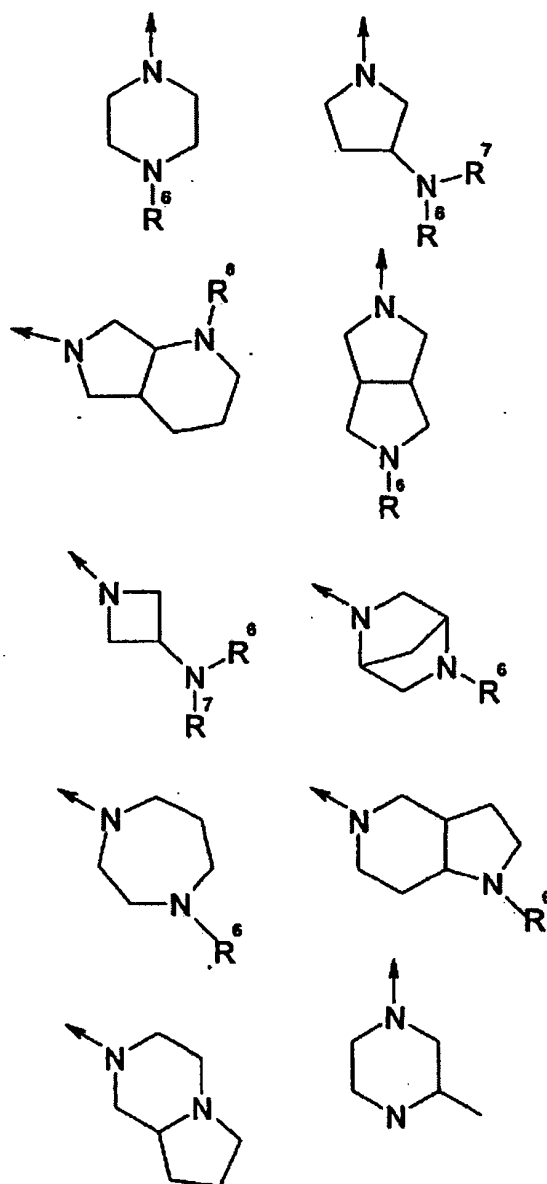
In nog een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefiniëerd en vormen R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ringlid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, NR⁶R⁷, (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_bhet¹, (CH₂)_cCF₃, (CH₂)_yOCF₃, (CH₂)_daryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefiniëerd en vormen R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep die eventueel een of meer verdere stikstofatomen bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een stikstofatoom bevat, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, NR⁶R⁷, (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_bhet¹, (CH₂)_cCF₃, (CH₂)_yOCF₃, (CH₂)_daryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat.

In nog een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefiniëerd en is R^2 NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₂NHCH₃, NH(CH₂)₂NH(CH₃)₂ en is R^3 H.

In nog een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefiniëerd en vormen R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gebonden, een 4

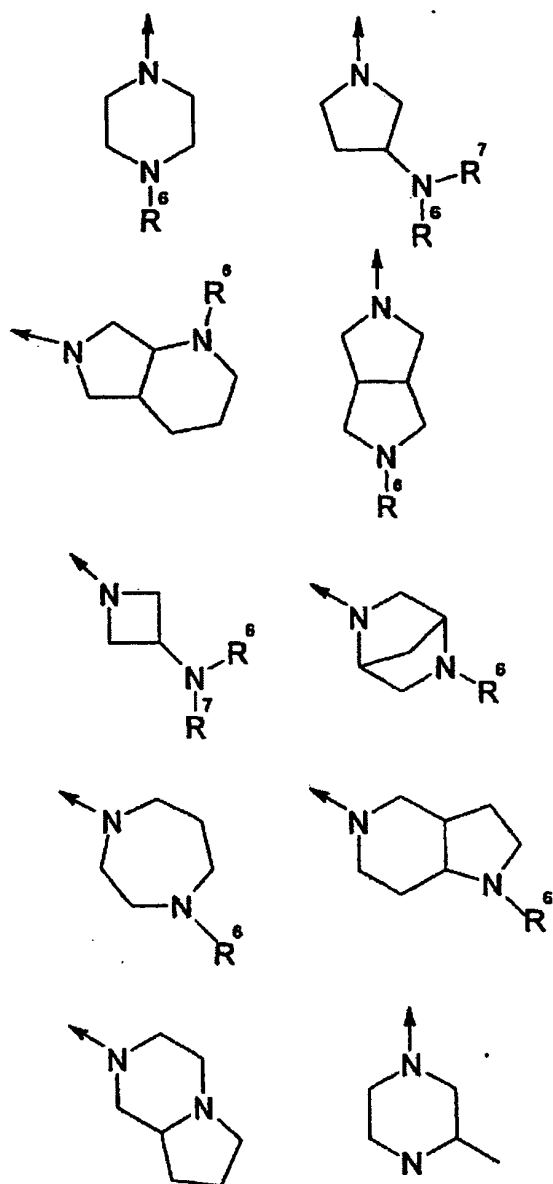
tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep die wordt gekozen uit de volgende ringsystemen:



5 waarbij het ringsysteem in zijn geheel kan zijn gesubstitueerd met een of meer C_{1-6} alkyl- of $(CH_2)_a C_{3-6}$ cycloalkylgroepen.

In nog een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefiniëerd en vormen R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep die wordt gekozen uit de volgende ringsystemen:

8



waarbij R^6 en R^7 onafhankelijk worden gekozen uit H of CH_3 .

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^3 H en is R^2 een pyrrolidinylgroep, eventueel gesubstitueerd met een of meer substituënten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(\text{CH}_2)_a\text{C}_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, $(\text{CH}_2)_b\text{het}^1$, $(\text{CH}_2)_c\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_y\text{OCF}_3$, $(\text{CH}_2)_d\text{aryl}$ en C_{1-6} hydroxyalkyl.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^4 , R^5 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd, is R^3 H en is R^2 een pyrrolidinylgroep, eventueel gesubstitueerd met een of meer substituënten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(\text{CH}_2)_a\text{C}_{3-7}$ cycloalkyl en alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat.

In een verdere uitvoeringsvorm zijn R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd en is R^5 H of NH_2 .

In de voorgaande formule duidt "halo" op een halogeenatoom dat wordt gekozen uit de groep die bestaat uit fluor, chloor, broom en jood, in het bijzonder fluor of chloor.

De uitdrukking "alkyl" omvat zowel rechte als vertakte groepen. Dit geldt ook als ze substituenten zoals een hydroxylsubstituent bevatten of voorkomen als substituenten van andere resten, bijvoorbeeld alkoxygroepen. De uitdrukking C_{1-4} alkyl omvat bijvoorbeeld methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sec-butyl- en tert-butylresten. Voorbeelden van de overeenkomende alkoxyresten zijn methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy en tert-butyloxy. Verder zijn voorbeelden van geschikte C_{1-4} alkylresten die zijn gesubstitueerd met een hydroxylgroep hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, enz.

De uitdrukking C_3 - C_7 cycloalkyl omvat overbrugd bicyclisch cycloalkyl zoals bicyclo[1.1.1]pentyl. Cycloalkylgroepen die de voorkeur hebben zijn cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en bicyclo[1.1.1]pentyl.

"4 tot 8 leden tellende heterocyclische groep die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep een spiro-bicyclische groep is" welke de voorkeur hebben zijn 2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl en 2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl.

Voor de deskundige is het natuurlijke duidelijk dat het niet mogelijk is om enkele van de gedefinieerde heterocyclische ring-groepen met de formule I op alle plaatsen te substitueren met enkele van de eventuele substituenten die hiervoor zijn gedefinieerd. Het zal duidelijk zijn dat dergelijke substituties geen onderdeel van de uitvinding zijn.

Voorbeelden van verbindingen die binnen de voorgaande definitie volgens de uitvinding vallen omvatten:

N-(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine,
 N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-4-amine,
 6-[3-(dimethylamino)azetidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine,

- N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]pyrimidine-4-amine,
- N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine,
- N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[1-methylpyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine,
- 5 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-isobutyl-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-ethyl-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N-ethyl-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
- 10 N-isobutyl-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-(cyclopropylmethyl)-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine,
 N-(cyclopropylmethyl)-6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
- 15 6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-isobutylpyrimidine-4-amine,
 6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-ethylpyrimidine-4-amine,
 6-[3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine,
 N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-
 diamine,
- 20 N⁴-isopropyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-methyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-ethyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-isobutyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-
 25 diamine,
 N⁴-(3-methylbutyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-
 diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-
 diamine,
- 30 N⁴-cyclopropyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclobutyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(cyclopentylmethyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-
 diamine,

- 6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]-N⁴-propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-methyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 5 N⁴-ethyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-isobutyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-
 10 yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 15 N⁴-(3-methylbutyl)-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopropyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclobutyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-
 20 diamine,
 Cyclopropylmethyl-[6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]amine,
 (3-fluorbenzyl)-[6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]amine,
 N-isopropyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-(4-fluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 25 N-ethyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 2-({6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-yl}amino)ethanol,
 N-benzyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-(2-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 30 N-methyl-1-[6-(4-methylpiperidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-amine,
 N-(2-methoxyethyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N-(3-methylbutyl)pyrimidine-4-amine,
 N-methyl-1-(6-piperidine-1-ylpyrimidine-4-yl)azetidine-3-amine,

- N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-methyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N⁴-isopropyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 5 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)-N⁴-(3,3,3-trifluoropropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopropylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3-fluorbenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 10 N⁴-(3-methoxybenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclobutylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopentylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-methyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-ethyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 15 N⁴-isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopropyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-propylpyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-(3-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 20 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]pyrimidine-2,4-
 diamine,
 4-[(2-amino-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-
 yl)amino)methyl]benzonitril,
 N⁴-(2-fluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 25 N⁴-benzyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-[3-(trifluoromethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-
 diamine,
 N⁴-(4-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-(2-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 30 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-(3-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-[2-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-
 diamine,

- 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-[4-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2-methoxybenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 5 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N⁴-(4-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(4-fluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3-fluorbenzyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(3-fluorbenzyl)-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-
 10 2,4-diamine,
 N⁴-(3,3-dimethylbenzyl)-6-[3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-ethyl-6-[3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N-(2,2-dimethylpropyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 15 N-(3-methylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-N⁶-[pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-2,4,6-triamine,
 N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N-ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 N-isopropyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 20 N-isobutyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 N-(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 N-(3-methylbutyl)-N'-[pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine,
 N⁴-(3-methylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N-(2-methoxyethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 25 N-(3,3-dimethylbutyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-4-amine,
 6-(4-methylpiperazine-1-yl)-N-[tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4-amine,
 4-(4-methylpiperazine-1-yl)-6-pyrrolidine-1-ylpyrimidine,
 6-(4-methylpiperazine-1-yl)-N-(3,3,3-trifluorpropyl)pyrimidine-4-amine,
 N-isobutyl-5-methyl-6-(methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine,
 30 N-ethyl-6-[5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-4-amine,
 6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine,
 N⁴-isopropyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,

- N^4 -isobutyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N-(cyclopropylmethyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine,
- 5 N^4 -(3,3-dimethylbutyl)-6-[3,4-dimethylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N-isobutyl-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine,
 6-[6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine,
- 10 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -(2-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -[(1S)-1,2-dimethylpropyl]-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,5-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 15 N^4 -(2,3-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -butyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-(1,4-diazepan-1-yl)- N^4 -isobutylpyrimidine-2,4-diamine,
 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -(2-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
- 20 N^4 -isobutyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -isopropyl-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 25 6-(4-aminopiperidine-1-yl)- N^4 -ethylpyrimidine-2,4-diamine,
 6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- 30 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)- N^6 -[2-(methylamino)ethyl]pyrimidine-2,4,6-triamine,
 N^4 -[2-(dimethylamino)ethyl]- N^6 -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4,6-triamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(isopropylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,

- 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-[(1R)-1-methylpropyl]pyrimidine-4-amine,
 N-butyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N⁴-(tert-butyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 5 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N⁴-(1-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(tert-butyl)-6-[(4aS*,7aS*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N⁴-[(1S)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine,
 10 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N⁴-[(1R)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine en
 N-(sec-butyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan.
- 15 Een uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft de volgende verbindingen:
 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diaminetartraat,
 20 N⁴-isobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-isobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
 25 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopropyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclobutyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-
 30 2,4-diamine,
 N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)-N⁴-(3,3,3-trifluorpropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N⁴-cyclopropylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,

- N^4 -(3,3-dimethylbutyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(3-fluorbenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -cyclopentylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
5 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2-methoxybenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
10 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -(2-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,5-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,3-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -butyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -(2-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-
15 diamine,
 N^4 -isobutyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-
diamine,
20 6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-yl)pyrimidine-2,4-
diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(isopropylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
25 N^4 -(tert-butyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -(1-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-
diamine,
 N^4 -(tert-butyl)-6-[(4aS*,7aS*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-
2,4-diamine,
30 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine-
hydrochloride,

- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-piperazine-1-yl- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 5 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 10 N^4 -isopropyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-(4-methylpiperidine-1-yl)pyrimidine-2-amine,
 N^4 -(cyclopentylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 15 N^4 -cyclobutyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine en
 N^4 -ethyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
 of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan.
- 20 Een verdere uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft de volgende verbindingen:
- N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-
 25 diaminetartraat,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine en
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine-
 hydrochloride,
 of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan.
- 30 Met farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat bedoelt men ieder farmaceutisch of veterinair aanvaardbaar zout, solvaat, ester of amide, of zout of solvaat van een dergelijke ester of amide, van de verbindingen met de formule (I) of iedere andere verbinding die bij toediening aan de ontvanger in staat is tot het verschaffen

(direct of indirect) van een verbinding met de formule (I) of een werkzame metabool of rest daarvan. Bij voorkeur betekent farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat ieder farmaceutisch of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat van de verbindingen met de formule (I).

- 5 Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de formule (I) omvatten de zuur-additie- en base-zouten daarvan.

Geschikte zuur-additie-zouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de acetaat-, aspartaat-, benzoaat-, besylaat-, waterstofcarbonaat/carbonaat-, waterstofsulfaat/sulfaat-, boraat-, camsylaat-, citraat-, edisylaat-, 10 esylaat-, formiaat-, fumaraat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochloride/chloride-, hydrobromide/bromide-, hydrojodide/jodide-, isethionaat-, lactaat-, malaat-, maleaat-, malonaat-, mesylaat-, methylsulfaat-, naftylaat-, 2-napsylaat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-, palmitaat-, pamoaat-, fosfaat/waterstoffosfaat/diwaterstoffosfaat-, sacharaat-, stearaat-, succinaat-, tartraat-, 15 tosylaat- en trifluoracetaatzouten.

Geschikte base-zouten worden gevormd uit basen die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de aluminium-, arginine-, benzathine-, calcium-, choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-, magnesium-, meglumine-, olamine-, kalium-, natrium-, tromethamine- en zinkzouten.

- 20 Hemizouten van zuren en basen kunnen eveneens worden gevormd, zoals bijvoorbeeld hemisulfaat- en hemicalciumzouten.

Voor een overzicht van geschikte zouten zie Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use van Stahl en Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Duitsland, 2002).

- 25 Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen met de formule (I) kunnen worden bereid volgens een of meer van drie werkwijzen:

- (i) door het laten reageren van de verbinding met de formule (I) met het gewenste zuur of base;
- 30 (ii) door het verwijderen van een zuur- of base-labiele beschermende groep van een geschikte precursor van de verbinding met de formule (I) of door ring-opening van een geschikte cyclische precursor, bijvoorbeeld een lacton of lactam, onder toepassing van het gewenste zuur of base; of

(iii) door het omzetten van een zout van de verbinding met de formule (I) in een ander door reactie met een geschikt zuur of base of door middel van een geschikte ionenuitwisselingskolom.

5 Alle drie de reacties worden gewoonlijk uitgevoerd in oplossing. Het verkregen zout kan precipiteren en worden verzameld door filtratie of kan worden gewonnen door verdamping van het oplosmiddel. De ionisatiegraad in het verkregen zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot vrijwel niet geïoniseerd.

10 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen bestaan in niet gesolvateerde en gesolvateerde vormen. De uitdrukking 'solvaat' wordt hierin gebruikt voor het beschrijven van een moleculair complex dat de verbinding volgens de uitvinding en een stoichiometrische hoeveelheid van een of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddel-moleculen, bijvoorbeeld ethanol, omvat. De uitdrukking 'hydraat' wordt gebruikt als het oplosmiddel water is.

15 Opgenomen binnen de omvang van de uitvinding zijn complexen zoals clathraten, medicament-gastheer-complexen waarbij, in tegenstelling tot de hiervoor genoemde solvaten, het medicament en de gastheer aanwezig zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Ook omvat worden complexen van het medicament die twee of meer organische en/of anorganische componenten bevatten welke aanwezig
20 kunnen zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. De resulterende complexen kunnen geïoniseerd, gedeeltelijk geïoniseerd of niet-geïoniseerd zijn. Voor een overzicht van dergelijke complexen zie J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, van Halblan (Augustus 1975).

25 Hierna omvatten alle verwijzingen naar verbindingen met de formule (I) derivaten daarvan en complexen van de verbinding of derivaten daarvan.

De verbindingen volgens de uitvinding omvatten verbindingen met de formule (I) zoals hiervoor gedefinieerd, waaronder alle polymorfen en kristal-uitvoeringsvormen daarvan, promedicamenten en isomeren daarvan (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren) zoals hierna gedefinieerd en met isotopen gemerkte verbindingen
30 met de formule (I).

Zoals weergegeven vallen zogenaamde 'precursors' van de verbindingen met de formule (I) eveneens binnen de omvang van de uitvinding. Aldus kunnen bepaalde derivaten van verbindingen met de formule (I), die zelf weinig of geen farmacologische

werkzaamheid bezitten, bij toediening aan of op het lichaam worden omgezet in verbindingen met de formule (I) met de gewenste werkzaamheid, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid als 'precursors'. Verdere informatie met betrekking tot de toepassing van precursors kan worden gevonden in Prodrugs as Novel Delivery Systems, deel 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi en W. Stella) en Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Precursors volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden bereid door het vervangen van de desbetreffende functionaliteiten die aanwezig zijn in de verbinding met de formule (I) door bepaalde resten die bij de deskundige bekend staan als 'pregroepen', zoals bijvoorbeeld wordt beschreven in Design of Prodrugs van H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Enkele voorbeelden van precursors volgens de uitvinding omvatten:

- (i) als de verbinding met de formule (I) een carbonzuur-functionaliteit (-COOH) bevat, een ester daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de carbonzuur-functionaliteit van de verbinding met de formule (I) is vervangen door (C₁-C₈)alkyl;
- (ii) als de verbinding met de formule (I) een alcohol-functionaliteit (-OH) bevat, een ether daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de alcohol-functionaliteit van de verbinding met de formule (I) is vervangn door (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; en
- (iii) als de verbinding met de formule (I) een primaire of secundaire amino-functionaliteit (-NH₂ of -NHR, waarbij R geen H is) bevat, een amide daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij, zoals het geval kan zijn, een of beide waterstoffen van de amino-functionaliteit van de verbinding met de formule (I) is/zijn vervangen door (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Verdere voorbeelden van vervangingsgroepen volgens de voorgaande voorbeelden en voorbeelden van andere precursors-types kunnen worden gevonden in de hiervoor genoemde referenties.

Verder kunnen bepaalde verbindingen met de formule (I) zelf werkzaam zijn als precursors van andere verbindingen met de formule (I).

Eveneens omvat binnen de omvang van de uitvinding worden metaboliëten van verbindingen met de formule (I), dat wil zeggen verbindingen die in vivo worden ge-

vormd bij toediening van het medicament. Enkele voorbeelden van metaboliëten volgens de uitvinding omvatten:

- (i) als de verbinding met de formule (I) een methylgroep bevat, een hydroxymethyl-derivaat daarvan ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- 5 (ii) als de verbinding met de formule (I) een alkoxygroep bevat, een hydroxy-derivaat daarvan ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) als de verbinding met de formule (I) een tertiaire aminogroep bevat, een secundair amino-derivaat daarvan ($-\text{NR}^a\text{R}^b \rightarrow -\text{NHR}^a$ of $-\text{NHR}^b$);
- (iv) als de verbinding met de formule (I) een secundaire aminogroep bevat, een primair
10 derivaat daarvan ($-\text{NHR}^a \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) als de verbinding met de formule (I) een fenylrest bevat, een fenol-derivaat daarvan ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); en
- (vi) als de verbinding met de formule (I) een amidegroep bevat, een carbonzuur-derivaat daarvan ($-\text{CONR}^c\text{R}^d \rightarrow \text{COOH}$).

15 Verbindingen met de formule (I) die een of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen bestaan als twee of meer stereoisomeren. Als structurele isomeren in elkaar omgezet kunnen worden via een laag-energetische barrière kan tautomere isomerie ('tautomerie') voorkomen. Dit kan de vorm hebben van proton-tautomerie in verbindingen met de formule (I) die bijvoorbeeld een imino-, keto- of oxingroep bevatten, of
20 zogenaamde valentie-tautomerie in verbindingen die een aromatische rest bevatten. Hieruit volgt dat een enkele verbinding meer dan een type van isomerie kan vertonen.

Omvat binnen de omvang van de onderhavige uitvinding worden alle stereoisomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen met de formule (I), waaronder verbindingen die meer dan een type van isomerie vertonen, en
25 mengsels van een of meer daarvan. Ook omvat worden zuur-additie- en base-zouten waarbij het tegen-ion optisch actief is, zoals bijvoorbeeld d-lactaat, l-tartraat of l-lysine, of racemisch is, zoals bijvoorbeeld dl-tartraat of dl-arginine.

Gebruikelijke technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten de chirale synthese uit een geschikte optisch zuivere precursor of het oplossen van het racemische mengsel (of het racemische mengsel van een zout of derivaat) onder toepassing van bijvoorbeeld chirale hoge-druk-vloeistofchromatografie (HPLC).
30

Daarnaast kan men het racemische mengsel (of een racemische precursor) laten reageren met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol, of, in het geval dat de verbinding met de formule (I) een zure of basische rest bevat, een base of zuur zoals 1-fenylethylamine of wijnsteenzuur. Het verkregen diastereomere mengsel kan worden gescheiden door chromatografie en/of fractionele kristallisatie en een van de of beide diastereoisomeren kan/kunnen op een wijze die bekend is bij de deskundige worden omgezet in het/de zuivere enantiomeer/enantiomeren.

Chirale verbindingen volgens de uitvinding (en chirale precursors daarvan) kunnen in een qua enantiomeren verrijkte vorm worden verkregen onder toepassing van chromatografie, gewoonlijk HPLC, over een asymmetrische hars.

Stereoisomere conglomeraten kunnen worden gescheiden volgens gebruikelijke technieken die bekend zijn bij de deskundige - zie bijvoorbeeld Stereochemistry of Organic Compounds van E.L. Eliel en S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare, met isotopen gemerkte verbindingen met de formule (I), waarbij een of meer atomen zijn vervangen door atomen met hetzelfde atoomgetal, maar een atoommassa of massagetal verschillend van de atoommassa of het massagetal dat overheerst in de natuur.

Voorbeelden van isotopen die geschikt zijn voor opnemen in de verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, zoals ^2H en ^3H , koolstof, zoals ^{11}C , ^{13}C en ^{14}C , chloor, zoals ^{36}Cl , fluor, zoals ^{18}F , jood, zoals ^{123}I en ^{125}I , stikstof, zoals ^{13}N en ^{15}N , zuurstof, zoals ^{15}O , ^{17}O en ^{18}O , fosfor, zoals ^{32}P , en zwavel, zoals ^{35}S .

Bepaalde met isotopen gemerkte verbindingen met de formule (I), bijvoorbeeld die welke een radioactief isotoop omvatten, zijn bruikbaar bij medicament- en/of substraat-weefselverdelingsonderzoeken. De radioactieve isotopen tritium, d.w.z. ^3H , en koolstof-14, d.w.z. ^{14}C , zijn ten aanzien van het gemak van opnemen en geschikte manieren van detectie daarvan bijzonder bruikbaar voor dit doel.

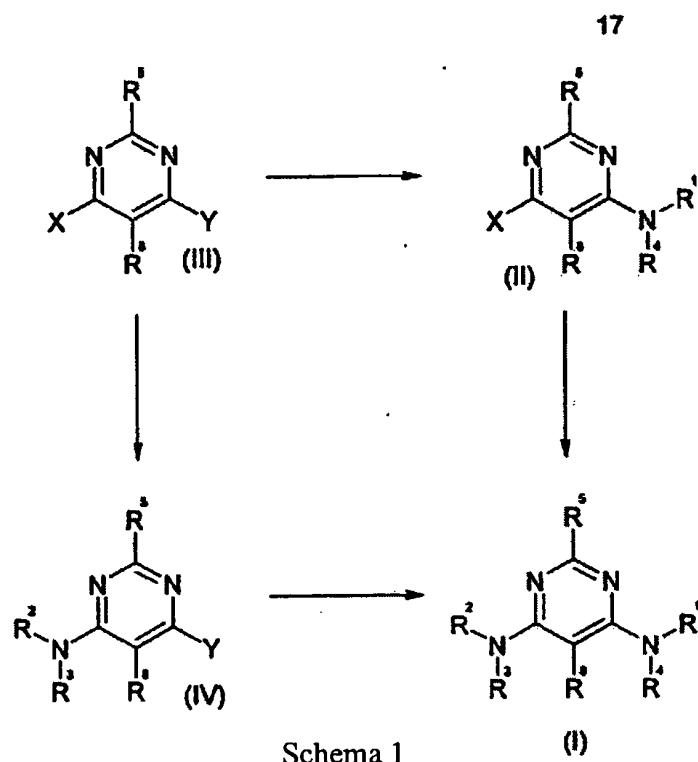
Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, d.w.z. ^2H , kan bepaalde therapeutische voordelen geven als gevolg van de grotere metabolische stabiliteit, zoals bijvoorbeeld een grotere in vivo halfwaardetijd of lagere dosis, en kan dus in sommige gevallen de voorkeur hebben.

Substitutie met positron uitzendende isotopen, zoals ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O en ^{13}N , kan bruikbaar zijn bij Positron Emissie Topografie (PET) onderzoeken voor het onderzoeken van substraat-receptor-bezetting.

Met isotopen gemerkte verbindingen met de formule (I) kunnen in het algemeen worden bereid volgens gebruikelijke technieken die bekend zijn bij de deskundige of volgens werkwijzen die analoog zijn aan de werkwijzen die zijn beschreven in de begeleidende voorbeelden en bereidingen onder toepassing van een geschikt, met isotopen gemerkt reagens in plaats van het niet gemerkte reagens dat voorheen werd toegepast.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten die waarbij het oplosmiddel van de kristallisatie met isotopen gesubstitueerd kan zijn, zoals b.v. D₂O, d₆-aceton, d₆-DMSO.

Verbindingen met de formule (I) kunnen worden bereid volgens het volgende schema 1.



waarbij R¹, R², R³, R⁴, R⁵ en R⁸ zijn zoals hiervoor gedefinieerd en X en Y uittrekkende groepen zijn.

Volgens schema 1 kunnen verbindingen met de formule (I) worden bereid door de reactie van een verbinding met de formule (II) met een geschikt amine. Geschikt wordt de reactie uitgevoerd door toepassing van een overmaat van het amine of een stoichiometrische hoeveelheid van het amine bij aanwezigheid van een base zoals een tertiaire amine-base (b.v. triethylamine of N-ethyl-N-isopropylpropaan-2-amine); eventueel bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel (b.v. dimethylsulfoxide of 1-

methylpyrrolidine-2-on); eventueel bij aanwezigheid van een katalysator (zoals cesiumfluoride); en bij verhoogde temperatuur, zoals 120°C tot 150°C.

Verbindingen met de formule (II) kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met de formule (III) met een geschikt amine. Geschikt wordt de reactie uitgevoerd onder toepassing van een overmaat van het amine of een stoichiometrische hoeveelheid van het amine bij aanwezigheid van een base zoals een tertiaire aminebase (b.v. triethylamine of N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine); bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel (b.v. ethanol, 2-propanol of 1-methylpyrrolidine-2-on); en bij omgevingstemperatuur of verhoogde temperatuur, zoals omgevingstemperatuur tot 85°C.

Volgens schema 1 vertegenwoordigen de groepen X en Y een halogeenatoom (b.v. chloor) of een andere uittredende groep zoals een sulfonaatester (b.v. 4-methylfenylsulfonaat) of een sulfonylgroep (b.v. methaansulfonyl of fenylsulfonyl) of een sulfinylgroep (b.v. methaansulfinyl).

Het is duidelijk voor de deskundige dat de beschreven omzettingen kunnen worden uitgevoerd op een wijze die geen isolatie of zuivering van de tussenverbinding met de formule (II) vereist, maar die de achtereenvolgende toediening van geschikte aminen, met of zonder extra base (b.v. triethylamine of N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine) of oplosmiddel, aan een verbinding met de formule (III) bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel (b.v. 1-methylpyrrolidine-2-on of dimethylsulfoxide) met of zonder verwarmen van het reactiemengsel tussen de toevoeging van de twee aminen, en met of zonder de toevoeging van een katalysator (zoals cesiumfluoride) vereist.

Het is verder duidelijk voor de deskundige dat het noodzakelijk of gewenst kan zijn om de omzettingen die zijn beschreven in de schema's in een andere volgorde dan is beschreven uit te voeren, of om een of meer van de omzettingen te modificeren, voor het verschaffen van de gewenste verbinding met de formule (I).

Het is duidelijk voor de deskundige dat, zoals wordt geïllustreerd in de voorgaande schema's, het in enig stadium van de synthese van de verbindingen met de formule (I) noodzakelijk of wenselijk kan zijn om een of meer gevoelige groepen in de molecuul te beschermen teneinde ongewenste nevenreacties te voorkomen. In het bijzonder kan het noodzakelijk of gewenst zijn om aminogroepen te beschermen. De beschermende groepen die worden toegepast bij de bereiding van verbindingen met de formule (I) kunnen op gebruikelijke wijze worden toegepast. Zie bijvoorbeeld die welke worden

beschreven in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W Green en Peter G M Wuts, derde druk, (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder hoofdstuk 7, bladzijden 494-653 ("Protection for the Amino Group"), welke als hierin ingelast dient te worden beschouwd, waarin tevens werkwijzen voor de verwijdering van dergelijke groepen worden beschreven.

Verbindingen met de formule (III) zijn bekend uit de literatuur of kunnen eenvoudig worden bereid volgens werkwijzen die bekend zijn bij de deskundige.

De verbindingen volgens de uitvinding die bedoeld zijn voor farmaceutische toepassing kunnen worden toegediend als kristallijne of amorfe producten. Ze kunnen bijvoorbeeld worden verkregen als vaste propjes, poeders of films, volgens werkwijzen zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of verdampingsdrogen. Microgolf- of radiofrequentie-drogen kan worden toegepast voor dit doel.

Ze kunnen afzonderlijk of in combinatie met een of meer andere verbindingen volgens de uitvinding of in combinatie met een of meer andere medicamenten (of als iedere combinatie daarvan) worden toegediend. In het algemeen worden ze als een formulering samen met een of meer farmaceutische aanvaardbare excipiëntia toegediend. De uitdrukking 'excipiëns' wordt hierin gebruikt voor het beschrijven van een bestanddeel anders dan de verbinding(en) volgens de uitvinding. De keuze van het excipiëns hangt grotendeels af van factoren zoals de desbetreffende wijze van toediening, het effect van het excipiëns op de oplosbaarheid en stabiliteit en de aard van de toedieningsvorm.

Farmaceutische samenstellingen die geschikt zijn voor de afgifte van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding en werkwijzen voor de bereiding daarvan zijn bekend bij de deskundige. Dergelijke samenstellingen en werkwijzen voor de bereiding daarvan kunnen bijvoorbeeld worden gevonden in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^e druk (Mack Publishing Company, 1995).

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen oraal worden toegediend. Orale toediening kan slikken omvatten, zodat de verbinding het maag-darm-kanaal binnengaat, of buccale of sublinguale toediening kan worden toegepast, waarbij de verbinding rechtstreeks vanuit de mond de bloedstroom binnengaat.

Formuleringen die geschikt zijn voor orale toediening omvatten vaste formuleringen, zoals tabletten, capsules die deeltjes bevatten, vloeistoffen of poeders, hoestta-

bletten (waaronder met vloeistof gevulde), kauwformuleringen, multi- en nanodeeltjes, gels, vaste oplossing, liposoom, films, ovula, sprays en vloeibare formuleringen.

Vloeibare formuleringen omvatten suspensies, oplossingen, siropen en elixers. Dergelijke formuleringen kunnen worden toegepast als vulmiddelen in zachte of harde capsules en omvatten gewoonlijk een drager, bijvoorbeeld water, ethanol, polyethyleenglycol, propyleenglycol, methylcellulose, of een geschikte olie, en een of meer emulgerende middelen en/of suspenderende middelen, Vloeibare formuleringen kunnen ook worden bereid door de reconstitutie van een vaste stof, bijvoorbeeld uit een ampul.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden toegepast in snel oplossende, snel desintegrerende toedieningsvormen zoals die welke worden beschreven in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, van Liang en Chen (2001).

Voor tablet-toedieningsvormen kan, afhankelijk van de dosis, het medicament 1 gew.% tot 80 gew.% van de toedieningsvorm, meer gebruikelijk 5 gew.% tot 60 gew.% van de toedieningsvorm bedragen. Naast het medicament bevatten tabletten in het algemeen een desintegreermiddel. Voorbeelden van desintegreermiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose-natrium, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijne cellulose, met klein alkyl gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegeleerde zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen omvat het desintegreermiddel 1 gew.% tot 25 gew.%, bij voorkeur 5 gew.% tot 20 gew.% van de toedieningsvorm.

Bindmiddelen worden in het algemeen toegepast voor het verlenen van cohesie-eigenschappen aan een tabletformulering. Geschikte bindmiddelen omvatten microkristallijne cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en synthetische gomsoorten, polyvinylpyrrolidon, pre-gegeleerde zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten kunnen tevens verdunningsmiddelen bevatten, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microkristallijne cellulose, zetmeel en tweebasisch calciumfosfaat-dihydraat.

Tabletten kunnen eventueel ook oppervlakte-actieve middelen, zoals natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80, en glijmiddelen zoals siliciumdioxide en talk omvatten. Indien aanwezig kunnen de oppervlakte-actieve middelen 0,2 gew.% tot 5 gew.% van

de tablet omvatten en kunnen de glijmiddelen 0,2 gew.% tot 1 gew.% van de tablet omvatten.

Tabletten bevatten in het algemeen ook smeermiddelen zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearylfumaraat en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Smeermiddelen omvatten in het algemeen 0,25 gew.% tot 10 gew.%, bij voorkeur 0,5 gew.% tot 3 gew.% van de tablet.

Andere mogelijke bestanddelen omvatten antioxidantia, kleurstoffen, smaakstoffen, conserveermiddelen en smaak-maskerende middelen.

Voorbeelden van tabletten bevatten tot ongeveer 80% medicament, ongeveer 10 gew.% tot ongeveer 90 gew.% bindmiddel, ongeveer 0 gew.% tot ongeveer 85 gew.% verdunningsmiddel, ongeveer 2 gew.% tot ongeveer 10 gew.% desintegreermiddel en ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.% smeermiddel.

Tabletmengsels kunnen rechtstreeks of met een wals worden samengeperst voor het vormen van tabletten. Tabletmengsels of delen van mengsels kunnen daarnaast nat, droog of in de smelt worden gegraneerd, in de smelt worden ingevroren of geëxtrudeerd voor het tableteren. De uiteindelijke formulering kan een of meer lagen omvatten en kan bekleed of niet bekleed zijn; deze kan zelfs zijn ingekapseld.

De formulering van tabletten wordt besproken in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, deel 1, door H. Lieberman en L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

20 Consumeerbare orale films voor menselijke of veterinaire toepassing zijn gewoonlijk flexibele, in water oplosbare of in water opzwellbare dunne filmvormige toedieningsvormen die snel oplossend of aan slijmvlies hechtend kunnen zijn en omvatten gewoonlijk een verbinding met de formule (I), een filmvormend polymeer, een bindmiddel, een oplosmiddel, een bevochtigingsmiddel, een weekmaker, een stabilisator of emulgator, een middel voor het modificeren van de viscositeit en een oplosmiddel. Enkele componenten van de formulering kunnen meer dan een functie uitoefenen.

De verbinding met de formule (I) kan in water oplosbaar of onoplosbaar zijn. Een in water oplosbare verbinding omvat gewoonlijk 1 gew.% tot 80 gew.%, meer gebruikelijk 20 gew.% tot 50 gew.% van de opgeloste componenten. Minder oplosbare verbindingen kunnen een hoger gehalte van de samenstelling, gewoonlijk tot 88 gew.% van de opgeloste componenten, omvatten. Daarnaast kan de verbinding met de formule (I) de vorm hebben van uit meerdere deeltjes bestaande korrels.

Het filmvormende polymeer kan worden gekozen uit natuurlijke polysachariden, eiwitten of synthetische hydrocolloïden en is gewoonlijk aanwezig in het traject van 0,01 tot 99 gew.%, meer gebruikelijk in het traject van 30 tot 80 gew.%.

5 Andere mogelijke bestanddelen omvatten antioxidantia, kleurstoffen, smaakstoffen en smaakversterkers, conserveermiddelen, speeksel stimulerende middelen, koelmiddelen, co-oplosmiddelen (waaronder oliën), verwekingsmiddelen, ballaststoffen, schuimwerende middelen, oppervlakte-actieve stoffen en smaak-maskerende middelen.

10 Films volgens de uitvinding worden gewoonlijk bereid door verdampend drogen van dunne waterige films die als bekleding zijn aangebracht op een afpel-bekleding of papier. Dit kan gebeuren in een droogoven of tunnel, gewoonlijk een gecombineerde bekledingsinrichting-droger, of door vriesdrogen of afzuigen.

15 Vaste formuleringen voor orale toediening kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

20 Geschikte formuleringen met gemodificeerde afgifte voor de doeleinden van de uitvinding worden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 6106864. Details van andere geschikte afgifte-technologieën zoals hoog-energetische dispersies en osmotische en beklede deeltjes kunnen worden gevonden in Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14, door Verma et al. (2001). De toepassing van kauwgom voor het bereiken van geregelde afgifte wordt beschreven in WO 00/35298.

25 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook rechtstreeks aan de bloedstroom, waaronder spieren, of aan een inwendig orgaan worden toegediend. Geschikte manieren voor parenterale toediening omvatten intraveneus, intra-arterieel, intraperitoneaal, intrathecaal, intraventriculair, intra-urethraal, intrasternaal, intracraniaal, intramusculair en subcutaan. Geschikte inrichtingen voor parenterale toediening omvatten naald- (waaronder micronaald-) injectoren, naald-vrije injectoren en infusietechnieken.

30 Parenterale formuleringen zijn gewoonlijk waterige oplossingen die excipiëntia zoals zouten, koolhydraten en buffermiddelen (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9) kunnen bevatten, maar voor enkele toepassingen kunnen ze geschikter worden geformuleerd als een steriele niet-waterige oplossing of als een gedroogde vorm die samen met een geschikt medium zoals steriel, pyrogeen-vrij water toegepast dient te worden.

De bereiding van parenterale formuleringen onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door lyofilisatie, kan eenvoudig tot stand worden gebracht onder toepassing van standaard farmaceutische technieken die bekend zijn bij de deskundige.

De oplosbaarheid van verbindingen met de formule (I) die worden toegepast bij de bereiding van parenterale oplossingen kan worden vergroot door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken, zoals het opnemen van de oplosbaarheid bevorderende middelen.

Formuleringen voor parenterale toediening kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk afgevend en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte. Aldus kunnen verbindingen volgens de uitvinding worden geformuleerd als een vaste stof, halfvaste stof of thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplanteerd depot dat zorgt voor de gemodificeerde afgifte van de werkzame verbinding. Voorbeelden van dergelijke formuleringen omvatten met medicament beklede prothesen en microbolletjes van poly(dl-melk-co-glycol)zuur (PGLA).

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook topikaal aan de huid of het slijmvlies worden toegediend, dat wil zeggen dermaal of transdermaal. Gebruikelijke formuleringen voor dit doel omvatten gels, hydrogels, lotions, oplossingen, cremes, zalven, stuifpoeders, verbanden, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, verbanden en micro-emulsies. Er kunnen ook liposomen worden toegepast. Gebruikelijke dragers omvatten alcohol, water, anorganische olie, vloeibare petrolatum, witte petrolatum, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratie-bevorderende middelen kunnen zijn opgenomen - zie bijvoorbeeld *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, door Finnin en Morgan (October 1999).

Andere manieren van topikale toediening omvatten afgifte door elektroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en micronaald- of naald-vrije (b.v. Powderject™, Bioject™, enz.) injectie.

Formuleringen voor topikale toediening kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk afgevend en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie worden toegediend, gewoonlijk in de vorm van een droog poeder (ofwel afzonderlijk, als een mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, ofwel als een deeltje van gemengde componenten, bijvoorbeeld gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidyl-
5 choline) uit een inhalator voor droog poeder of als een aerosolspray uit een onder druk staande houder, pomp, spray, verstuiver (bij voorkeur een verstuiver waarbij elektrohydrodynamica wordt toegepast voor het produceren van een fijne mist), of nebulisator, met of zonder de toepassing van een geschikt drijfmiddel, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasale toepassing kan het poeder een bio-
10 hechtmiddel, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrien, omvatten.

De onder druk staande houder, pomp, spray, verstuiver of nebulisator bevat een oplossing of suspensie van de verbinding(en) volgens de uitvinding, welke bijvoorbeeld ethanol, waterige ethanol, of een geschikt alternatief middel voor het dispergeren, oplossen of het verlengen van de afgifte van het werkzame middel, een drijfstof(fen) als
15 oplosmiddel en een eventuele oppervlakte-actieve stof, zoals sorbitantrioleaat, oliezuur, of een oligomelkzuur, omvat.

Voor toepassing in een droge poeder- of suspensie-formulering wordt het medicament-product microfijn gemaakt tot een grootte die geschikt is voor afgifte door inhalatie (gewoonlijk kleiner dan 5 micron). Dit kan worden bereikt door een geschikte
20 comminutiewerkwijze, zoals malen met een spiraalstraal, straal-malen met een gefluidiseerd bed, superkritische fluïdumverwerking voor het vormen van nanodeeltjes, hoge-druk-homogenisatie of sproeidrogen.

Capsules (bijvoorbeeld gemaakt van gelatine of hydroxypropylmethylcellulose), doordrukverpakkingen en vullingen voor toepassing in een inhalator of insufflator kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze een poedermengsel bevatten van de verbinding volgens de uitvinding, een geschikte poederbasis zoals lactose of zetmeel en een middel voor het modificeren van het gedrag zoals l-leucine, mannitol of magnesiumstearaat. Het lactose kan watervrij zijn of de vorm hebben van het monohydraat, bij voorkeur het laatste. Andere geschikte excipiëntia omvatten dextran, glucose, maltose,
25 sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.

Een geschikte oplossingsformulering voor toepassing in een verstuiver voor het produceren van een fijne mist kan 1 μg tot 20 mg van de verbinding volgens de uitvinding per bediening bevatten en het bedieningsvolume kan variëren van 1 μl tot 100

μ l. Een gebruikelijke formulering kan een verbinding met de formule (I), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Andere oplosmiddelen die toegepast kunnen worden in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

- 5 Geschikte smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen, zoals sacharine of sacharine-natrium, kunnen worden toegevoegd aan die formuleringen volgens de uitvinding, die bedoeld zijn voor geïnhaleerde/intranasale toediening.

10 Formuleringen voor geïnhaleerde/intranasale toediening kunnen zodanig onder toepassing van bijvoorbeeld PGLA worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk afgevend en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

15 In het geval van droge-poeder-inhalatoren en aerosols wordt de toedieningseenheid bepaald door middel van een klep welke een afgemeten hoeveelheid afgeeft of het medicamentproduct is verpakt als discrete afzonderlijke toedieningseenheden voor toepassing in de inhalator-inrichting. Eenheden volgens de uitvinding worden gewoonlijk gearrangeerd voor het toedienen van een afgemeten dosis of "puf", welke 1 μ g tot 4000 μ g van de verbinding met de formule (I) bevat. De totale dagelijkse dosis ligt gewoonlijk in het traject van 1 μ g tot 20 mg, welke kan worden toegediend in een enkele dosis of, gebruikelijker, als opgedeelde doses gedurende de dag.

20 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal worden toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium of klysma. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar desgewenst kunnen verschillende alternatieven worden toegepast.

- 25 Formuleringen voor rectale/vaginale toediening kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk afgevend en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

30 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook rechtstreeks aan het oog of oor worden toegediend, gewoonlijk in de vorm van druppels van een microfijn gemaakte suspensie of oplossing in een isotone, qua pH ingestelde, steriele zoutoplossing. Andere formuleringen die geschikt zijn voor oculaire en aurale toediening omvatten zalven, gels, biologisch afbreekbare (b.v. absorbeerbare gelsponsen, collageen) en niet-

biologisch afbreekbare (b.v. polysiloxaan) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of vesiculaire systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een cellulose-polymeer, bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, of methylcellulose, of
5 een heteropolysacharidepolymeer, bijvoorbeeld gelangom, kan samen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride, worden opgenomen. Dergelijke formuleringen kunnen ook worden afgegeven door iontoforese.

Formuleringen voor oculaire/aurale toedieningen kunnen zodanig worden geformuleerd, dat ze onmiddellijk afgevend en/of gemodificeerd afgevend zijn. Formuleringen met gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, pulsvormige, geregelde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.
10

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire entiteiten, zoals cyclodextrien en geschikte derivaten daarvan of polyethyleenglycol bevattende polymeren, voor het verbeteren van de oplosbaarheid, oplossnelheid, smaak-maskering, biologische beschikbaarheid en/of stabiliteit daarvan voor toepassing bij een van de hiervoor genoemde wijzen van toediening.
15

Medicament-cyclodextrien-complexen blijken bijvoorbeeld in het algemeen bruikbaar te zijn voor de meeste toedieningsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluitings- als niet-insluitingscomplexen kunnen worden toegepast. Als alternatief voor directe complexering met het medicament kan cyclodextrien worden toegepast als een hulp-additief, d.w.z. als een drager, verdunningsmiddel of oplosmiddel. Hiervoor worden meestal alfa-, beta- en gamma-cyclodextrinen toegepast, waarvan voorbeelden kunnen worden gevonden in de Internationale octrooiaanvragen WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.
20

Voor zover als het wenselijk is om een combinatie van werkzame verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld voor het behandelen van een bepaalde ziekte of aandoening, valt het binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische samenstellingen, waarvan er ten minste een een verbinding volgens de uitvinding bevat, geschikt worden gecombineerd in de vorm van een kit welke geschikt is voor
30 gezamenlijk toediening van de samenstellingen.

Aldus omvat de kit volgens de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische samenstellingen, waarvan er ten minste een een verbinding met de formule (I) volgens de uitvinding omvat, en middelen voor het gescheiden houden van de samen-

stellingen, zoals een houder, verdeelde fles of verdeelde foelieverpakking. Een voorbeeld van een dergelijke kit is de bekende doordrukverpakking die wordt gebruikt voor het verpakken van tabletten, capsules en dergelijke.

5 De kit volgens de uitvinding is in het bijzonder geschikt voor het toedienen van verschillende toedieningsvormen, bijvoorbeeld oraal en parenteraal, voor het toedienen van de afzonderlijke samenstellingen met verschillende toedieningsintervallen of voor het titreren van de afzonderlijke samenstellingen tegen elkaar. Om te helpen bij de compliantie omvat de kit gewoonlijk aanwijzingen voor de toediening en kan deze worden voorzien van een zogenaamde geheugensteun.

10 Voor toediening aan menselijke patiënten ligt de totale dagelijkse dosis van de verbindingen volgens de uitvinding gewoonlijk in het traject van 0,001 mg tot 2000 mg, afhankelijk, natuurlijk, van de wijze van toediening. Orale toediening kan bijvoorbeeld een totale dagelijkse dosis van 0,1 mg tot 2000 mg vereisen, terwijl een intraveneuze dosis slechts 0,01 mg tot 100 mg kan vereisen. De totale dagelijkse dosis kan
15 worden toegediend in enkele of opgedeelde doses en kan, naar oordeel van de arts, buiten het gebruikelijke traject dat hierin wordt gegeven vallen.

Deze doses zijn gebaseerd op een gemiddeld menselijk object met een gewicht van ongeveer 60 kg tot 70 kg. De arts kan eenvoudig doses bepalen voor objecten waarvan het gewicht buiten dit traject valt, zoals zuigelingen en ouderen.

20 Voor het vermijden van twijfel omvatten verwijzingen hierin naar "behandeling" verwijzingen naar genezende, palliatieve en profylactische behandeling.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen volgens de uitvinding ook worden toegepast als een combinatie met een of meer extra therapeutische middelen om gezamenlijk te worden toegediend aan een
25 patiënt voor het verkrijgen van een bepaald gewenst therapeutisch eindresultaat. Het tweede en meer extra therapeutische middelen kan eveneens een verbinding met de formule (I) of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan, of een of meer histamine-H₄-receptor-liganden die bekend zijn uit de stand der techniek zijn. Meer gebruikelijk worden het tweede en meer therapeutische middelen gekozen uit een
30 andere klasse van therapeutische middelen.

Zoals hierin gebruikt betekenen de uitdrukkingen "gezamenlijke toediening", "gezamenlijk toegediend" en "in combinatie met", verwijzend naar de verbindingen

volgens de uitvinding en een of meer andere therapeutische middelen, en verwijzen deze naar en omvatten deze het volgende:

- 5 • gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (I) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een dergelijke behandeling, als dergelijke componenten samen worden geformuleerd in een enkele toedieningsvorm welke de componenten op vrijwel hetzelfde moment afgeeft aan de patiënt,
- 10 • vrijwel gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (I) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een dergelijke behandeling, als dergelijke componenten afzonderlijk van elkaar worden geformuleerd in afzonderlijke toedieningsvormen die op vrijwel hetzelfde moment worden ingenomen door de patiënt, waarop de componenten op vrijwel hetzelfde moment worden afgegeven aan de patiënt,
- 15 • opeenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (I) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een dergelijke behandeling, als dergelijke componenten afzonderlijk van elkaar worden geformuleerd in afzonderlijke toedieningsvormen die op opeenvolgende tijdstippen worden ingenomen door de patiënt, met een significant interval tussen iedere toediening, waarop de componenten op in
20 hoofdzaak verschillende tijdstippen worden afgegeven aan de patiënt; en
- opeenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (I) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een dergelijke behandeling, als dergelijke componenten
25 samen worden geformuleerd in een enkele toedieningsvorm welke de componenten op een geregelde wijze afgeeft, waarop ze gelijktijdig, opeenvolgend en/of overlappend op dezelfde en/of verschillende tijdstippen worden toegediend aan de patiënt,
- 30 waarbij ieder onderdeel volgens ofwel dezelfde ofwel een verschillende route kan worden toegediend.

Geschikte voorbeelden van andere therapeutische middelen die toegepast kunnen worden in combinatie met de verbinding(en) volgens de uitvinding of samenstellingen daarvan omvatten, maar zijn op generlei wijze beperkt tot:

- 5 • Histamine-H₁-receptor-antagonisten, in het bijzonder loratidine, desloratidine, fexofenadine en cetirizine
- Histamine-H₃-receptor-antagonisten
- Histamine-H₂-receptor-antagonisten
- Leukotriene-antagonisten, waaronder antagonisten van LTB₄, LTC₄, LTD₄ en
10 LTE₄; bijvoorbeeld Montelukast
- Fosfodiesterase-inhibitoren, waaronder PDE3-inhibitoren, PDE4-inhibitoren, PDE5-inhibitoren, PDE7-inhibitoren en inhibitoren van twee of meer fosfodiesterasen, zoals duale PDE3/PDE4-inhibitoren
- neurotransmitter-heropname-inhibitoren, in het bijzonder fluoxetine, setraline,
15 paroxetine, ziprasidon
- 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitoren of 5-lipoxygenase-activerend-eiwit (FLAP) antagonisten
- α_1 - en α_2 -adrenoceptor-agonist-vasoconstrictor-sympathomimetische middelen voor toepassing als anticongestiemiddelen
- 20 • Muscarine-M3-receptor-antagonisten of anticholinerge middelen
- β_2 -adrenoceptor-agonisten
- Tweevoudig werkzame β_2 /M3-middelen
- Xanthinen, zoals theofylline en aminofylline
- Niet-steroidale ontstekingsremmers, zoals natriumcromoglycaat en nedocromil-
25 natrium
- Ketotifen
- COX-1-inhibitoren (NSAID's) en COX-2-selectieve inhibitoren
- Orale of geïnhaleerde glucocorticosteroiden
- Monoklonale antilichamen die werkzaam zijn tegen endogene ontstekingsentitei-
30 ten
- Anti-tumor-necrosefactor (anti-TNF- α) middelen
- Hechtingsmolecuul-inhibitoren, waaronder VLA-4-antagonisten
- Kinine-B₁- en -B₂-receptor-antagonisten

- Immuno-onderdrukkende middelen
- Inhibitoren van matrix-metalloproteasen (MMP's)
- Tachykinine-NK₁-, -NK₂- en -NK₃-receptor-antagonisten
- Elastase-inhibitoren
- 5 • Adenosine-A_{2a}-receptor-agonisten
- Inhibitoren van urokinase
- Verbindingen die werkzaam zijn op dopamine-receptoren, b.v. D₂-agonisten
- Modulatoren van de NF_κb-route, b.v. IKK-inhibitoren
- Middelen die kunnen worden ingedeeld als mucolytica of antitussiva
- 10 • Antibiotica
- Modulatoren van cytokine-sigtaal routes, zoals p38-MAP-kinase-inhibitoren, syk-tyrosine-kinase-inhibitoren of JAK-kinase-inhibitoren
- Modulatoren van de prostaglandine-routes, waaronder inhibitoren van H-PDGS en antagonisten van DP-1 en CRTH2
- 15 • Antagonisten van chemokine-receptoren CXCR1 en CXCR2
- Antagonisten van chemokine-receptoren CCR3, CCR4 en CCR5
- Inhibitoren van cytosool en oplosbaar fosfolipase A₂ (cPLA₂ en sPLA₂)
- Prostaglandine-D₂-receptor-antagonisten (DP1 en CRTH2)
- Inhibitoren van prostaglandine-D-synthase (PGDS)
- 20 • Inhibitoren van fosfoinositide-3-kinase,
- HDAC-inhibitoren,
- p38-inhibitoren en/of
- CXCR2-antagonisten.
- 25 Volgens de onderhavige uitvinding vormen de combinatie van de verbindingen met de formule (I) met:
 - Histamine-H₁-receptor-antagonisten, in het bijzonder loratidine, desloratidine, fexofenadine en cetirizine
 - Histamine-H₃-receptor-antagonisten
 - 30 • Histamine-H₂-receptor-antagonisten
 - Leukotriene-antagonisten, waaronder antagonisten van LTB₄, LTC₄, LTD₄ en LTE₄; bijvoorbeeld Montelukast, en/of

- Fosfodiesterase-PDE4-inhibitoren

een verdere uitvoeringsvorm van de uitvinding.

De verbindingen met de formule (I) bezitten het vermogen om een interactie aan te gaan met de H₄-receptor en hebben daardoor een breed traject van therapeutische toepassingen, zoals hierna wordt beschreven, vanwege de essentiële rol die de H₄-receptor speelt bij de fysiologie van alle zoogdieren. Volgens deze uitvinding omvatten H₄-liganden H₄-receptor-antagonisten, -agonisten en -omgekeerde agonisten. Er wordt aangenomen dat H₄-antagonisten het beste geschikt zijn voor de voorkeursindicaties die behandeld dienen te worden volgens de uitvinding.

Derhalve heeft een verder aspect van de onderhavige uitvinding betrekking op de verbindingen met de formule (I) of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of samenstellingen daarvan, voor toepassing als medicamenten, meer in het bijzonder bij de behandeling van ziektes, aandoeningen en toestanden waarbij de H₄-receptor is betrokken. Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding tevens betrekking op de verbindingen volgens de uitvinding voor toepassing bij de behandeling van ziektes, aandoeningen en toestanden die worden gekozen uit de groep die bestaat uit:

- ontstekingen;
- ademhalingsziektes (b.v. volwassen ademnoodsyndroom, acuut ademnoodsyndroom, bronchitis, chronische bronchitis, chronische obstructieve pulmonaire ziekte, cystische fibrose, astma, emfyseem, rhinitis, chronische sinusitis), allergie, door allergie geïnduceerde luchtweg-responsen, allergische rhinitis, virale rhinitis, niet-allergische rhinitis, blijvende en seizoengebonden rhinitis, neusverstopping en allergische verstopping;
- vrouwelijke en mannelijke sexuele stoornis;
- huidziektes zoals dermatitis en psoriasis;
- hartstoornissen zoals myocardiale ischemie en arrytmie;
- ziektes van het maag-darm-kanaal zoals maagontsteking, ziekte van Crohn en maagzweer;
- kanker;
- reumatische artritis;

- hypotensie;
- ontstekingspijn en
- oveactieve blaas-toestanden.

5 De verbindingen met de formule (I) volgens de onderhavige uitvinding zijn in het bijzonder geschikt voor de behandeling van astma, allergie, door allergie geïnduceerde luchtwegresponsen, allergische rhinitis, virale rhinitis, niet-allergische rhinitis, blijvende en seizoengebonden rhinitis, neusverstopping en allergische verstopping.

10 Nog een verder aspect van de onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op de toepassing van de verbindingen volgens de uitvinding voor de bereiding van een medicament dat een H₄-ligande is. In het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op de toepassing van de verbindingen met de formule (I), of farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbare derivaten daarvan, voor de bereiding van een medicament voor de behandeling van door H₄ gemedieerde ziektes en/of aandoeningen, in het bij-
15 zonder de ziektes en/of aandoeningen die hiervoor zijn vermeld.

Als gevolg daarvan verschaft de onderhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze voor het behandelen van een zoogdier, waaronder een mens, met een werkzame hoeveelheid van een verbinding met de formule (I), of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar derivaat daarvan. Meer in het bijzonder verschaft de on-
20 derhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze voor de behandeling van door H₄ gemedieerde ziektes en/of aandoeningen bij een zoogdier, waaronder een mens, in het bijzonder de ziektes en/of aandoeningen die hiervoor zijn vermeld, die het toedienen van een werkzame hoeveelheid van een verbinding volgens de uitvinding aan het zoogdier omvat.

25 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen het voordeel hebben dat ze krachtiger zijn, een langere werkingsduur hebben, een breder traject van werkzaamheid hebben, gemakkelijker en/of veiliger bereid kunnen worden, minder bijwerkingen hebben of selectiever zijn of andere meer bruikbare eigenschappen hebben dan de verbindingen volgens de stand der techniek.

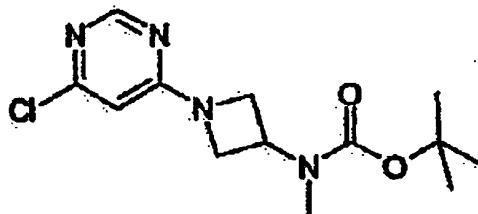
30 De volgende voorbeelden illustreren de bereiding van verbindingen met de formule (I) volgens de onderhavige uitvinding.

¹H-kernmagnetische resonantie (NMR) spectra kwamen in alle gevallen overeen met de voorgestelde structuren. Kenmerkende chemische verschuivingen (δ) worden

gegeven in delen-per-miljoen (ppm) veldafwaarts van tetramethylsilaan, onder toepassing van gebruikelijke afkortingen voor aanduidingen van belangrijke pieken: b.v. s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) en br (breed). De massaspectra (m/z) werden opgetekend onder toepassing van ofwel elektropray-ionisatie (ESI) ofwel atmosferische-druk-chemische ionisatie (APCI). Zuivering door SCX duidt op de toepassing van een sterke kation-uitwisselingshars.

In de voorbeeldensectie worden de volgende afkortingen toegepast:

DCM	dichloormethaan
DIPEA	N-ethyl-N-isopropylpropaan-2-amine
DMSO	dimethylsulfoxide
IPA	2-propanol
NMP	1-methylpyrrolidine-2-on
SCX	sterke kation-uitwisseling
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
TLC	dunne-laag-chromatografie

VoorbeeldenBereiding 1: tert-butyl-[1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)azetidine-3-yl]methylcarbamaat

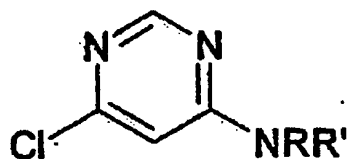
Azetidine-3-yl-methylcarbaminezuur-tert-butylester (1,97 g, 11 mmol) in IPA (5
 5 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4,6-
 dichloorpyrimidine (1,49 g, 10 mmol) in IPA (20 ml), gevolgd door het druppelsgewijs
 toevoegen van TEA (2,11 ml, 15,1 mmol) bij omgevingstemperatuur onder N₂. De ver-
 kregen melkachtige gele oplossing werd verwarmd op 80°C en 2 uur op 80°C gehou-
 den. Men liet de oplossing afkoelen en deze werd tot droogte ingedampt, waarbij een
 10 gele olie werd verkregen. Het ruwe materiaal werd verdeeld tussen DCM (70 ml) en
 water (30 ml). Het waterige extract werd opnieuw geëxtraheerd met DCM (70 ml). Het
 samengevoegde organische extract werd gewassen met verzadigd waterig natriumwa-
 terstofcarbonaat (30 ml), gedroogd (MgSO₄), gefiltreerd en ingedampt, waarbij een
 goud gekleurde olie werd verkregen. De ruwe olie werd gezuiverd door verdampings-
 15 kolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM:MeOH (99:1 veranderend
 naar 96:4, volume), waarbij de titelverbinding als een vaste stof (1,93 g, 64%) werd
 verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (1H, d), 6,47 (1H, s), 4,9 (1H, br s), 4,31 (2H, t),
 4,21 (2H, m), 2,94 (3H, s), 1,45 (9H, s) ppm.

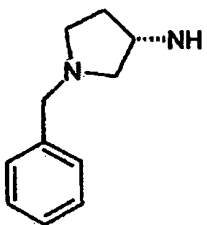
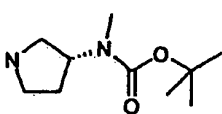
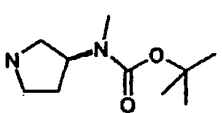
20 MS (ESI) m/z 299 [M+H]⁺

Bereidingen 2 tot en met 11

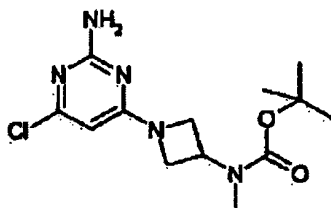
De volgende verbindingen met de algemene formule die hierna wordt getoond
 25 werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven
 voor bereiding 1, onder toepassing van het desbetreffende uitgangsmateriaal en 4,6-
 dichloorpyrimidine. De reacties werden gevolgd door TLC-analyse en werden 3 tot 18
 uur onder terugvloeï gekookt.



Nr.	NRR'	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
2	 <chem>CN(C)[C@H]1CCCN1</chem>	(3R)-1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)-N,N-dimethylpyrrolidine-3-amine	66%	227
3	 <chem>CN(C)[C@@H]1CCCN1</chem>	(3S)-1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)-N,N-dimethylpyrrolidine-3-amine	81%	227
4	 <chem>CN1CC2C(C)NCC2N1</chem>	(3aR*,6aS*)-2-(6-chloorpyrimidine-4-yl)-5-methyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool	77%	239
5	 <chem>CN(C)[C@H]1CCN1</chem>	1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)-N,N-dimethylazetidine-3-amine	55%	213
6	 <chem>CN1CCN(CC1)c2cc(Cl)ncn2</chem>	4-chloor-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine	77%	213
7	 <chem>CN1CC2NCCN2C1</chem>	(1S,4S)-2-(6-chloorpyrimidine-4-yl)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptaan	97%	225
8	 <chem>CN1CC(CN1Cc2ccccc2)c3cc(Cl)ncn3</chem>	N-[(3R)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-6-chloorpyrimidine-4-amine	64%	289

Nr.	NRR'	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
9		N-[(3S)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-6-chloorpyrimidine-4-amine	49%	289
10		tert-butyl-[(3R)-1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)pyrrolidine-3-yl]methylcarbamaat	86%	313
11		tert-butyl-[(3S)-1-(6-chloorpyrimidine-4-yl)pyrrolidine-3-yl]methylcarbamaat	95%	313

Bereiding 12: tert-butyl-[1-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)azetidine-3-yl]-methylcarbamaat

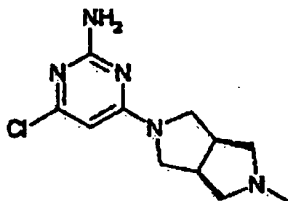


- 5 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine (26,2 g, 160 mmol) werd portiegewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van azetidine-3-yl-methylcarbaminezuur-tert-butylester-HCl-zout (37,4 g, 168 mmol) in absolute EtOH (400 ml), gevogd door het druppelsgewijs toevoegen van TEA (55,6 ml, 400 mmol) bij omgevingstemperatuur. De verkregen suspensie werd gekookt onder terugvloeï (aanvankelijk werd een heldere oplossing waargenomen bij verwarmen), hetgeen resulteerde in de geleidelijke vorming van een precipitaat. Het mengsel werd in totaal 2 uur onder terugvloeïkoeling gekookt. Men liet het mengsel afkoelen en het werd in 30 min druppelsgewijs met water (200 ml) verdund en er werd nog 45 min geroerd. De verkregen vaste stof werd gefiltreerd, gewassen met water (150 ml) en gedroogd onder afzuïging, waarbij de titelverbinding als een witte vaste stof (42,74 g, 85%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,66 (1H, s), 5,02 (1H, br s), 4,86 (2H, br s), 4,20 (2H, t), 4,04 (2H, m), 2,91 (3H, s), 1,47 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 13: 4-chloor-6-[(3aR,6aS)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2-amine



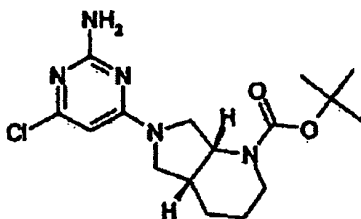
5 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine (1,64 g, 10 mmol) werd portiegewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van (3aR,6aS)-2-methyloxtahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool (1,6 g, 12,5 mmol) in absolute EtOH (10 ml), gevolgd oor het druppelsgewijs toevoegen van TEA (1,8 ml, 12,5 mmol) bij omgevingstemperatuur. De verkregen suspensie werd onder terugvloeï gekookt (aanvankelijk werd een heldere oplossing waargenomen bij verwarmen) en dit resulteerde in de geleidelijke vorming van een geelbruin gekleurd precipitaat. Het mengsel werd in totaal 3 uur onder terugvloeïkoeling gekookt. Men liet het mengsel afkoelen, er werd EtOH (30 ml) aan het mengsel toegevoegd en er werd verwarmd, waarbij een oplossing werd verkregen, en deze liet men afkoelen tot omgevingstemperatuur. De verkregen vaste stof werd verzameld door filtratie, gewassen met
10 koude EtOH (50 ml) en gedroogd onder afzuiging, waarbij de titelverbinding als een vaste stof 92,07 g, 82%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5,88 (1H, s), 3,62 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,0 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,47 ((2H, dd), 2,33 (3H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 254, 256 [M+H]⁺

20

Bereiding 14: tert-butyl-(4aR*,7aR*)-6-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-1-carboxylaat



Aan een oplossing van racemisch tert-butyl-(4aR*,7aR*)-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-1-carboxylaat (460 mg, 2,03 mmol) in EtOH (1 ml) dat DIPEA (590 µl, 3,39 mmol) bevat onder roeren toegevoegd aan een oplossing van 2-amino-
25

4,6-dichloorpyrimidine (277 mg, 169 mmol) in EtOH (9 ml) en de oplossing werd 24 uur onder erugvloei gekookt. De oplossing werd afgekoeld en verdund met water (10 ml) en de verkregen vaste stof werd verzameld door filtratie, gewassen met water (20 ml) en onder vacuüm bij 60°C gedroogd, waarbij de titelverbinding als een witte vaste stof (558 mg, 93%) werd verkregen.

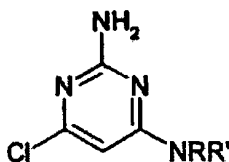
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5,85 (1H, s), 4,7 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,8-3,55 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,45-3,15 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,25 (1H, m), 1,85-1,65 (2H, m), 1,5-1,15 (12H, m).

MS (APCI) m/z 354, 356 [M+H]⁺

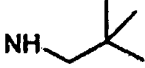
10

Bereidingen 15 tot en met 19

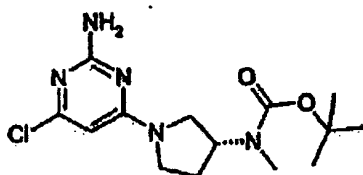
De volgende verbindingen met de algemene formule die hierna wordt getoond werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereidign 1, onder toepassing van het desbetreffende amine en 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine. De reacties werden gevolgd door TLC-analyse en werden 3 tot 18 uur onder terugvloei gekookt.



Nr.	NRR'	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
15		tert-butyl-[(3R)-1-(2-amino-6-chloropyrimidine-4-yl)pyrrolidine-3-yl]methylcarbamaat	100%	328
16		6-chloor-N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine	99%	229
17		6-chloor-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine	73%	173
18		6-chloor-N ⁴ -(3-fluorobenzyl)pyrimidine-2,4-diamine	75%	253

Nr.	NRR'	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
19		6-chloor-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine	66%	213

Alternatieve werkwijze voor bereiding 15: tert-butyl-[(3R)-1-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)pyrrolidine-3-yl]methylcarbamaat



5 Een suspensie van 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine (3,62 g, 22,1 mmol) en het amine van bereiding 47 (5,40 g, 27,0 mmol) in ethanol (45 ml) werd behandeld met TEA (4,62 ml, 33,1 mmol) en het verkregen mengsel werd 1 uur op 80°C verwarmd. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en verdeeld tussen ethylacetaat en water. De organische fase werd afgescheiden en de waterige fase werd verder geëxtra-

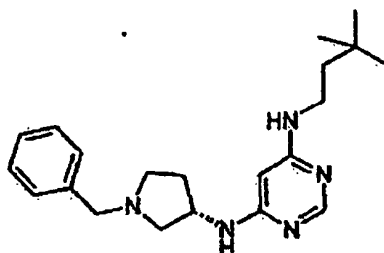
10 heerd met ethylacetaat. De samengevoegde organische extracten werden gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd, waarbij een oranje olie werd verkregen. Trituratie met diisopropylether gaf een lichtgele vaste stof die werd gefiltreerd en onder vacuüm gedroogd, waarbij de titelverbinding (7,0 g, 87%) werd ver kregen.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 5,77 (1H, s), 4,60 (1H, br m), 3,27 (4H, br m), 2,70 (3H, s), 2,02 (2, br m), 1,39 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 327 [M+H]⁺

Bereiding 20: N-[(3S)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-N'-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4,6-

20 diamine

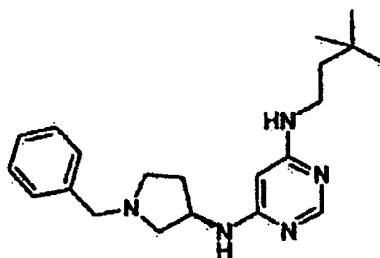


Een oplossing van de titelverbinding van bereiding 9 (2,7 g, 9,4 mmol), 3,3-dimethylbutaan-1-amine (6,3 ml, 46 mmol) en DIPEA (1,63 ml, 9,4 mmol) in NMP (100 ml) werd 24 uur in een afgesloten vat op 150°C verhit. Het reactiemengsel werd verdund met water (500 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 250 ml). De samen-

5

10 MS (APCI) m/z 354 $[M+H]^+$

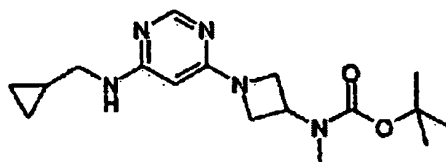
Bereiding 21: N-[(3R)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-N'-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4,6-diamine



15 De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 20, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 8, in een opbrengst van 48%.

MS (APCI) m/z 354 $[M+H]^+$

20 Bereiding 22: tert-butyl-1-[6-(cyclopropylmethylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl} methylcarbamaat



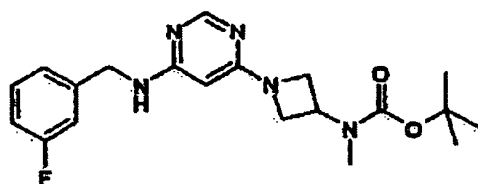
25 Aan een reacti-vialTM van 5 ml welke de titelverbinding van bereiding 1 (100 mg, 0,33 mmol) en cyclopropylmethylamine (50 mg, 0,68 mmol) in DMSO (3 ml) bevat werd TEA (94 μ l, 0,68 mmol) toegevoegd en de oplossing werd 18 uur op 140°C ver-

hit. Men liet de reactie afkoelen tot omgevingstemperatuur, deze werd toegevoerd aan een SCX-kolom van 5 g en geëluëerd met MeOH (100 ml) gevolgd door 2 M ammoniak in MeOH (100 ml). Fracties die product bevatten (zoals beoordeeld volgens TLC) werden samengevoegd en ingedampt, waarbij een ruwe oranje olie werd verkregen. Het ruwe product werd gezuiverd door verdampingschromatografie over silikagel onder elutie met DCM:MeOH (99:1 veranderend naar 96:4, volume), waarbij de titelverbinding als een kleurloze olie (75 mg, 67%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (1H, s), 5,08 (1H, s), 4,79 (1H, br s), 4,20 (2H, t), 4,01 (2H, m), 3,04 (2H, t), 2,93 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,05 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,24 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 334 [M+H]⁺

Bereiding 23: tert-butyl-{1-[6-(3-fluorbenzylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat

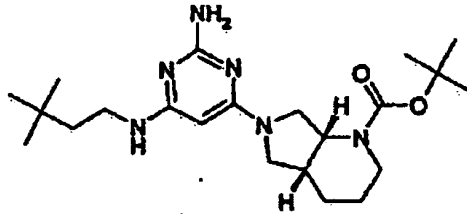


Aan een reacti-vialTM van 5 ml welke de titelverbinding van bereiding 1 (100 mg, 0,33 mmol) en 3-fluorbenzylamine (76 μl, 0,68 mmol) in DMSO (3 ml) bevat werd TEA (9 μl, 0,68 mmol) toegevoegd en de oplossing werd 18 uur op 140°C verhit. Men liet de reactie afkoelen tot omgevingstemperatuur en deze werd onder vacuüm geconcentreerd, waarbij het ruwe product als een viskeuze oranje olie werd verkregen. Het ruwe product werd gezuiverd door verdampingschromatografie over silikagel onder elutie met DCM:MeOH (99:1 veranderend naar 97:3, volume), waarbij de titelverbinding als een lichtbeige gekleurde vaste stof (49 mg, 38%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,97 (1H, m), 5,09 (1, s), 5,0 (1H, br d), 4,46 (2H, d), 4,17 (2H, t), 3,98 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,47 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 388 [M+H]⁺

Bereiding 24: tert-butyl-(4aR*,7aR*)-6-{2-amino-6-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyrimidine-4-yl}octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-1-carboxylaat



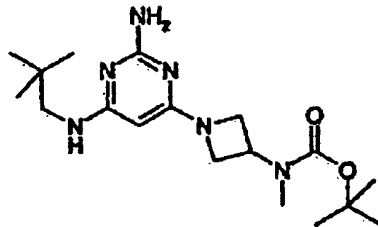
5 Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 14 (60 mg, 0,17 mmol) in DMSO (150 μ l) werd 3,3-dimethylbutaan-1-amine (229 μ l, 1,7 mmol) toegevoegd en het reactiemengsel werd 48 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd verdund met water (4 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (4 ml). Het organische extract werd gedroogd (MgSO₄) en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu

10 werd opgelost in MeOH (0,5 ml) en gezuiverd onder toepassing van een phenomomn HPLC C-18-kolom onder elutie met acetonitril:water (5:95 veranderend naar 95:5, volume, dat 0,1 vol% TFA bevat), waarbij de titelverbinding als gom (45 mg, 63%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41-8,33 (1H, m), 7,6-7,3 (1H, m), 6,15 (1H, br s), 4,92-4,69 (1H, m), 4,65 (1H, s), 4,05 (1H, d), 3,89-3,19 (5H, m), 3,17-3,09 (2H, m), 2,77 (1H, t), 2,39-2,19 (1H, m), 1,88-1,65 (2H, m), 1,62-1,51 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,44-1,17 (1H, m), 0,97 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 419 [M+H]⁺

20 Bereiding 25: tert-butyl-(1-{2-amino-6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidine-4-yl}azetidine-3-yl)methylcarbamaat



Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 12 (40 mg, 0,13 mmol) in DMSO (150 μ l) werd isopropylamine (150 μ l, 1,7 mmol) toegevoegd en het verkregen

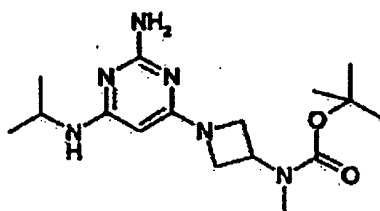
25 mengsel werd 48 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd

onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een bruine gom werd verkregen. De resterende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (990 : 10 : 1 veranderend naar 190 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (20 mg, 42%) werd verkregen.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,83 (1H, s), 4,13 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 3,01 (2H, s), 2,93 (3H, s), 1,46 (9H, s), 0,94 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Bereiding 26: tert-butyl-[1-(2-amino-6-isopropylaminopyrimidine-4-yl)azetidine-3-yl]methylcarbamaat

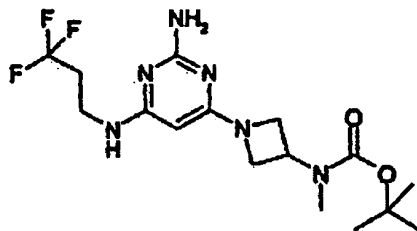


Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 12 (40 mg, 0,13 mmol) in DMSO (150 μl) werd isopropylamine (150 μl , 1,7 mmol) toegevoegd en het verkregen mengsel werd 48 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd
15 onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een bruine gom werd verkregen. De resterende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (990 : 10 : 1 veranderend naar 190 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (22 mg, 50%) werd verkregen.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,95 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 4,48 (2H, br s), 4,33 (1H, br d), 4,16 (2H, br t), 3,95 (2H, dd), 3,72 (1H, m), 2,92 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,19 (6H, d) ppm.

MS (APCI) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 27: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(3,3,3-trifluoropropylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat

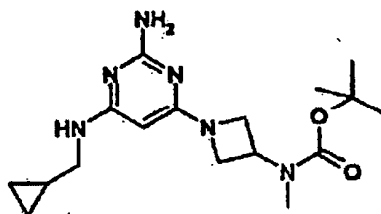


Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 12 (30 mg, 0,1 mmol) in
 5 EtOH (200 μ l) werd 3,3,3-trifluoropropylamine-hydrochloride (48 mg, 0,3 mmol), ge-
 volgd door TEA (100 μ l, 0,7 mmol), toegevoegd en het verkregen mengsel werd 90
 min in een afgesloten vat onder microgolffstraling op 130°C verhit. Het reactiemengsel
 werd onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een bruine gom werd verkregen. De reste-
 rende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie onder elutie met
 10 DCM : MeOH : 880 ammoniak (99 : 1 : 0,1 veranderend naar 95 : 5 : 0,5, volume),
 waarbij de titelverbinding als gom (15 mg, 38%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 5,71 (1H, br t), 5,13 (2H, br s), 4,87 (1H, br s),
 4,84 (1H, s), 4,04 (2H, t), 3,88 (2H, dd), 3,54 (2H, q), 2,91 (3H, s), 2,52 (2H, m), 1,44
 (9H, s) ppm.

15 MS (APCI) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

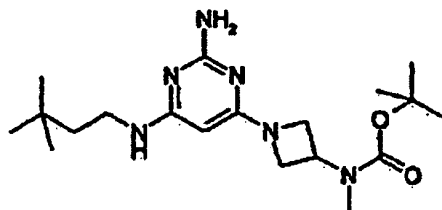
Bereiding 28: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(cyclopropylmethylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat



20 De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die
 welke is beschreven voor bereiding 26, onder toepassing van de titelverbinding van
 bereiding 12 en cyclopropylmethylamine, in een opbrengst van 48%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 5,51 (1H, m), 5,08 (2H, br s), 4,87 (1H, br s), 4,79
 (1H, s), 4,03 (2H, t), 3,87 (2H, dd), 3,08 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,02 (1H,
 25 m), 0,42 (2H, m), 0,19 (2H, m) ppm. MS (APCI) m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 29: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(3,3-dimethylbutylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat

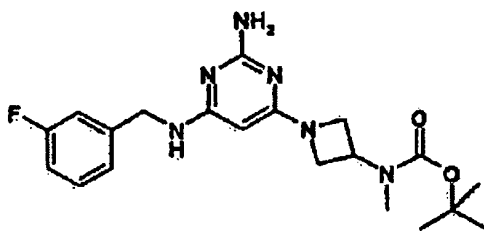


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 26, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 12 en 3,3-dimethylbutaan-1-amine, in een opbrengst van 58%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,0 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 4,52 (2H, br s), 4,36 (1H, br t), 4,16 (2H, t), 3,96 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,50-1,45 (11H, m), 0,95 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 30: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(3-fluorbenzylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat

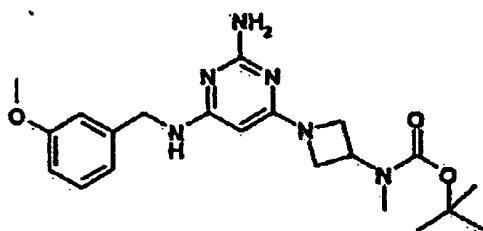


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 26, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 12 en 3-fluorbenzylamine onder toepassing van 1,2-diethoxyethaan als reactie-oplosmiddel, in een opbrengst van 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, br d), 6,95 (1H, br t), 5,15 (1H, br t), 5,00 (1H, br s), 4,80 (2H, br s), 4,64 (1H, s), 4,41 (2H, br d), 4,13 (2H, t), 3,96 (2H, dd), 2,90 (3H, s), 1,45 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 31: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(3-methoxybenzylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat

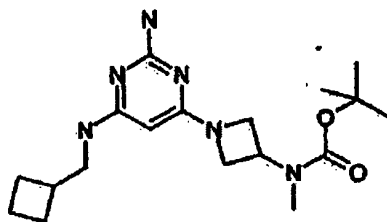


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 26, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 12 en 3-methoxybenzylamine, in een opbrengst van 17%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 7,20 (1H, t), 6,93-6,89 (2H, m), 6,78 (1H, dd), 5,96 (1H, br t), 5,12 (2H, br s), 5,00-4,70 (2H, m), 4,46 (2H, d), 4,01 (2H, t), 3,86 (2H, m), 3,76 (3H, s), 2,90 (3H, s), 1,44 (9H, s) ppm.

10

Bereiding 32: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(cyclobutylmethylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat



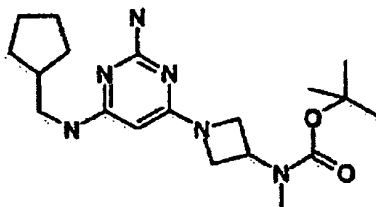
Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 1 (30 mg, 0,10 mmol) in DMSO (150 μl) werd cyclobutylmethylamine-waterstofchloride (127 mg, 1 mmol), gevolgd door DIPEA (300 μl , 1,76 mmol), toegevoegd en het verkregen mengsel werd 48 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een bruine gom werd verkregen. De resterende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (990 : 10 : 1 veranderend naar 190 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (12 mg, 33%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3); δ 5,52 (1H, m), 5,13 (2H, br s), 4,87 (1H, br s), 4,79 (1H, s), 4,05 (2H, t), 3,86 (2H, dd), 3,25 (2H, t), 2,91 (3H, s), 2,56 (1, m), 2,05-1,97 (H, m), 1,89-1,80 (2H, m), 1,77-1,69 (2H, m), 1,44 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

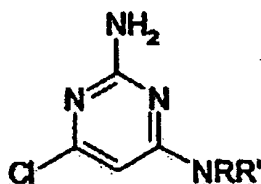
Bereiding 33: tert-butyl-{1-[2-amino-6-(cyclopentylmethylamino)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-yl}methylcarbamaat



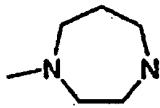

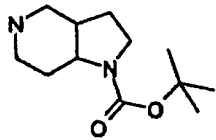

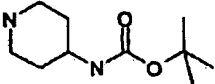
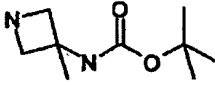
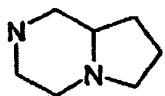
- De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 26, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 12 en cyclopentylmethylamine-waterstofchloride, in een opbrengst van 16%.
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,79 (1H, s), 4,15 (2H, t), 4,00 (2H, dd), 3,10 (2H, d), 2,93 (3H, s), 2,14 (1, m), 1,83-1,75 (2H, m), 1,69-1,53 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,30-1,22 (2H, m) ppm.
- 10 MS (APCI) m/z 377 [M+H]⁺

Bereidingen 34 tot 42

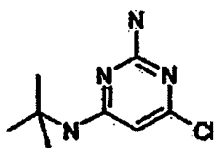
- De volgende verbindingen met de algemene formule die hierna wordt getoond werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 1, onder toepassing van het desbetreffende amine en 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine. De reacties werden gevolgd door TLC-analyse.



Nr.	NRR'	Naam	LRMS m/z
34		tert-butyl-4-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)-1,4-diazepaan-1-carboxylaat	328
35		6-chloor-N ⁴ -(2-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine	199

Nr.	NRR'	Naam	LRMS m/z
36		4-chloor-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2-amine	242
37		6-chloor-N ⁴ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine	254
38		tert-butyl-(3aR*,7aS*)-5-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)octahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-1-carboxylaat	354
39		N ⁴ -bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-6-chloorpyrimidine-2,4-diamine	211
40		tert-butyl-[1-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)piperidine-4-yl]carbamaat	328
41		tert-butyl-[1-(2-amino-6-chloorpyrimidine-4-yl)-3-methylazetidine-3-yl]methylcarbamaat	328
42		4-chloor-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-yl)pyrimidine-2-amine	254

Bereiding 43: N⁴-(tert-butyl)-6-chloorpyrimidine-2,4-diamine

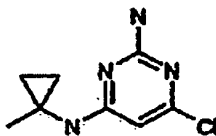


Een oplossing van 2-amino-4,6-dichloorpyrimidine (400 mg, 2,44 mmol) en tert-butylamine (2,6 ml, 25,0 mmol) in NMP (1 ml) werd 60 minuten op 150°C verhit in een magnetron. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen water (10 ml) en ethylacetaat (10 ml), de organische fase werd afgescheiden, gedroogd en onder acuüm ingedampt. Zuivering door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met ethylacetaat:pentaan (30:70 veranderend naar 80:20, volume) gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (494 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,80 (1H, s), 4,78 (2H, bs), 1,42 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 44: 6-chloor- N^4 -(1-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine



5

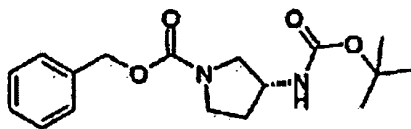
2-amino-4,6-dichloorpyrimidine (508 mg, 3,1 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van 1-methylcyclopropylamine-hydrochloride (1,0 g, 9,3 mmol) en natrium-methoxide (502 mg, 9,30 mmol) in NMP (3 ml). Het verkregen mengsel werd 16 uur op 90°C verwarmd en vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdund met water (20 ml) en het verkregen precipitaat werd afgefiltreerd, gewassen met meer water (20 ml) en onder vacuüm gedroogd, waarbij de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (280 mg, 15%) werd verkregen.

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,71 (1H, s), 1,37 (3H, s), 0,83-0,79 (2H, m), 0,72-0,65 (2H, m) ppm.

15 MS (ESI) m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 45: Benzyl-(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylaat



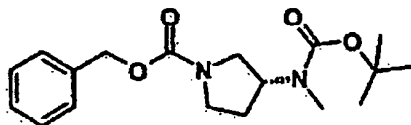
Een oplossing van tert-butyl-(3S)-pyrrolidine-3-ylcarbamaat (10,0 g, 53,7 mmol) in DCM (40 ml) werd behandeld met TEA (14,9 ml, 107 mmol) en afgekoeld tot 0°C . Benzylchloroformiaat (7,6 ml, 53,7 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd en men liet de verkregen suspensie geleidelijk in een periode van 18 uur opwarmen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdund met water (100 ml) en de organische fase werd afgescheiden. De waterige fase werd geëxtraheerd met meer DCM (2 x 50 ml) en de samengevoegde organische extracten werden gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een lichtgele vaste stof (14,6 g, 85%) werd verkregen.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,29 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,58 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,44 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 321 [M+H]⁺

Bereiding 46: Benzyl-(3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyrrolidine-1-carboxylaat



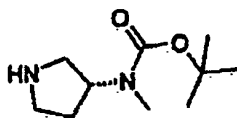
5 Een oplossing van het carbamaat van bereiding 45 (14,6 g, 45,6 mmol) in THF (85 ml) werd afgekoeld tot 0°C en behandeld met kalium-tert-butoxide (4,38 g, 59,27 mmol). De reactie werd 30 minuten geroerd voordat methyljodide (4,26 ml, 59,3 mmol) werd toegevoegd en vervolgens liet men deze geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en water
10 (100 ml). De waterige fase werd afgescheiden en geëxtraheerd met meer ethylacetaat (100 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met verzadigd waterig natriumchloride (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm ingedampt, waarbij een oranje olie werd verkregen. De olie werd opnieuw opgelost in THF (85 ml), afgekoel tot 0°C en behandeld met kalium-tert-butoxide (3,00 g, 40,6
15 mmol). De reactie werd 30 minuten geroerd voordat methyljodide (3,0 ml, 41,7 mmol) werd toegevoegd en vervolgens geleidelijk opewarmd tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en water (100 ml). De waterige fase werd afgescheiden en geëxtraheerd met meer ethylacetaat (100 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met verzadigd waterig natriumchloride
20 (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm ingedampt, waarbij de titelverbinding als een oranje olie (15,3 g, 100%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,26 (5H, m), 5,11 (2H, s), 4,70 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,74 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,43 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 335 [M+H]⁺

25

Bereiding 47: tert-butyl-methyl[(3R)-pyrrolidine-3-yl]carbamaat



Een oplossing van het carbamaat van bereiding 46 (15,58 g, 46,6 mmol) in ethanol (150 ml) werd gedurende een periode van 18 uur bij 50 psi bij kamertemperatuur

bij aanwezigheid van 5% Pd/C (1 g) gehydrogeneerd. Er werd verder Pd/C (500 mg) toegevoegd en het verkregen mengsel werd nog 26 uur onder dezelfde omstandigheden gehydrogeneerd. De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering door chromatografie (DCM:MeOH:0,880 ammoniak

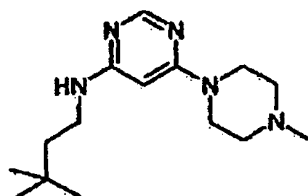
5 (100:0:0 veranderend naar 90:10:1, volume) gaf de titelverbindingen al een lichtgele olie (5,85 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,56 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,87 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,54 (1H, s), 1,95 (1H, m), 1,73 (1, m), 1,43 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

Voorbeeld 1: N-(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine



Een oplossing van de titelverbinding (110 mg, 0,52 mmol) van bereiding 6 in NMP (2 ml) werd behandeld met DIPEA (135 μl , 0,78 mmol) en 3,3-dimethylbutaan-1-amine (347 μl , 2,6 mmol) en 18 uur in een afgesloten vat op 150°C verhit. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot omgevingstemperatuur en verdeeld tussen ethylacetaat (20 ml) en water (20 ml). De organische fractie werd gewassen met verzadigd waterig natriumchloride (20 ml), gedroogd (MgSO_4) en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met

15 DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (90 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (57 mg, 40%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (1H, s), 5,56 (1H, s), 3,51 (4H, m), 3,23 (2H, m), 2,47 (4H, m), 2,30 (3H, s), 1,49 (2H, m), 0,95 (9H, s) ppm.

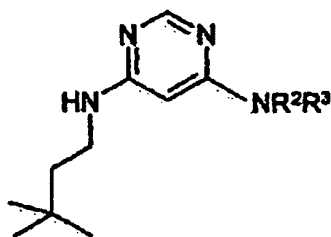
MS (APCI) m/z 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Voorbeelden 2 tot en met 5

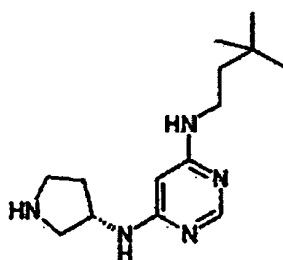
De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 1, onder toepassing van het desbetreffende uitgangsmateriaal.

30



Nr.	Bereiding nr. van uitgangsmateriaal.	NR²R³	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
2	3		6-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine	20%	292
3	4		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3aR*, 6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]pyrimidine-4-amine	24%	304
4	5		6-[3-(dimethylamino)azetidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine	41%	278
5	7		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]pyrimidine-4-amine	3%	290

Voorbeeld 6: N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

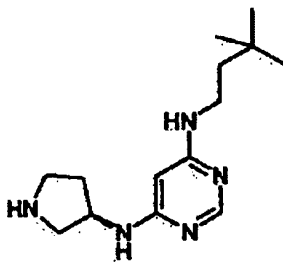


Een oplossing van de verbinding van bereiding 20 (2,15 g, 6,1 mmol) in EtOH (40 ml) en MeOH (20 ml) werd afgekoeld tot 0°C en behandeld met palladiumhydroxide (20% op koolstof 100 mg) gevolgd door ammoniumformiaat (5,8 g, 91 mmol) en 2 uur onder terugvloeï gekookt. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot omgevingstemperatuur, gefiltreerd en het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd direct gezuiverd met SCX-hars, onder elutie van niet-basische verbindingen met MeOH en de basische verbindingen met 1N ammoniak in MeOH. De basische wasvloeistoffen werden onder vacuüm geconcentreerd en gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (1 : 0 : 0 veranderend naar 80 : 20 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als een witte poedervormige vaste stof (1,2 g, 75%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,9 (1H, s), 5,4 (1H, s), 4,1 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,1 (1H, m), 3,0 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,7 (1H, m), 2,1 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,0 (9H, s) ppm.

15 Nauwkeurige massa: gevonden 264,2181, C₁₄H₂₆N₅ vereist 264,2183.

Voorbeeld 7: N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

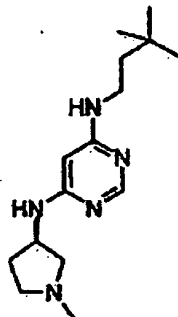


20 De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 6, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 21, in een opbrengst van 70%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,9 (1H, s), 5,4 (1H, s), 4,1 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,1 (1H, m), 3,0 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,7 (1H, m), 2,1 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,0 (9H, s) ppm.

25 MS (APCI) m/z 264 [M+H]⁺

Voorbeeld 8: N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[(3R)-1-methylpyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

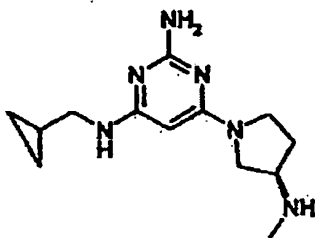


Een suspensie van de verbinding van voorbeeld 7 (38 mg, 0,144 mmol) in THF
 5 (1,5 ml) welke waterig formaldehyde (11 μ l, 0,144 mmol, 37% in water) en azijnzuur
 (8,3 μ l, 0,144 mmol) bevat werd behandeld met natriumtriacetoxyborhydride (37 mg,
 0,173 mmol) en 10 min bij omgevingstemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd
 direct toegevoerd aan SCX-hars, onder elutie van de niet-basische verbindingen met
 MeOH en de basische verbindingen met 1N ammoniak in MeOH. De basische was-
 10 vloeistoffen werden onder vacuüm geconcentreerd en gezuiverd door verdampingsko-
 lomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (1
 : 0 : 0 veranderend naar 40 : 10 : 1, volume), verdere zuivering over omgekeerde-fase-
 siliciumdioxide onder elutie met water : acetonitril (1 : 0 veranderend naar 19 : 1, vo-
 lume) gaf de titelverbinding als een witte vaste stof (14 mg, 35%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,9 (1H, s), 5,4 (1H, s), 4,2 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,9
 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,5 (2H, m), 2,4 (4H, m), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,1 (9H, s)
 ppm.

MS (APCI) m/z 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 276 $(\text{m}-\text{H})^-$

20 Voorbeeld 9: N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine

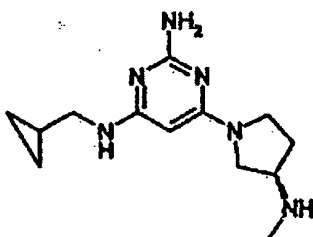


Een oplossing van de verbinding van bereiding 15 (120 mg, 0,38 mmol) in NMP (2 ml) werd behandeld met DIPEA (191 μ l, 1,1 mmol) en 1-cyclopropylmethylamine (99 μ l, 1,15 mmol) en 18 uur in een afgesloten vat op 150°C verhit. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (50 ml) en gewassen met water (4 x 50 ml) en verzadigd waterig natriumchloride (50 ml), gedroogd (MgSO₄) en onder vacuüm geconcentreerd, waarbij de ruwe, met tert-butyloxycarbonyl beschermde tussenverbinding werd verkregen. Dit ruwe materiaal werd opgelost in DCM (2 ml), behandeld met trifluorazijnzuur (2 ml) en 3 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder vacuüm werd geconcentreerd. Het residu werd direct gezuiverd met SCX-hars, onder elutie van de niet-basische verbindingen met MeOH en de basische verbindingen met 2N ammoniak in MeOH. De basische wasvloeistoffen werden onder vacuüm geconcentreerd en gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (1 : 0 : 0 veranderend naar 170 : 30 : 3, volume), waarbij de titelverbinding als een witte schuim (16 mg, 17%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,89 (1H, s), 3,63 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,05 (2H, d), 2,42 (3H, s), 2,21 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,06 (1H, m), 0,52 (2H, q), 0,23 (2H, q) ppm.

MS (APCI) m/z 248 [M+H]⁺

20 Alternatieve werkwijze voor voorbeeld 9: N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine



Een suspensie van de verbinding van bereiding 15 (1,8 g, 5,5 mmol) in cyclopropylmethaanamine (5,4 ml, 62,3 mmol) en TEA (1,53 ml, 11 mmol) werd 24 uur in een afgesloten drukvat op 120°C verhit. De overmaat amine werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdeeld tussen water (100 ml) en DCM (100 ml). De waterige fase werd afgescheiden en geëxtraheerd met meer DCM (100 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met verzadigd waterig natriumchloride (100 ml) en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Zuivering door verdampingskolom-

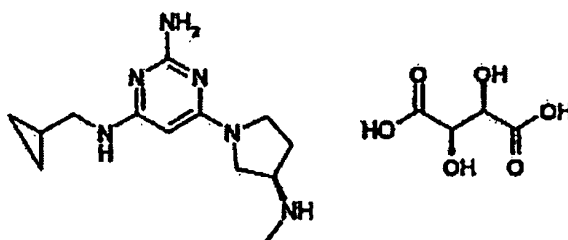
chromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (98 : 2 : 0 veranderend naar 95 : 5 : 0,2, volume) gaf de met tert-butyloxycarbonyl beschermde tussenverbinding (1,55 g, 77%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,89 (1H, s), 4,71 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,07 (2H, d), 2,80 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,05 (1H, m), 0,52 (2, m), 0,23 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 363 [M+H]⁺

Een oplossing van de met tert-butyloxycarbonyl beschermde tussenverbinding (6,18 g, 16,6 mmol) in methanol (15 ml) werd behandeld met 4M HCl in 1,4-dioxaan (42 ml, 168 mmol) en men liet de verkregen oplossing 18 uur bij kamertemperatuur (exotherm waargenomen bij het toevoegen van de HCl) roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdeeld tussen 0,880 ammoniak (50 ml) en DCM (400 ml). De waterige fase werd afgescheiden en geëxtraheerd met meer DCM (200 ml). De samengevoegde organische extracten werden gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd, waarbij een lichtgele olie (4,00 g, 92%) werd verkregen.

Voorbeeld 9a: N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine-L-tartraat



20

Een oplossing van de verbinding van voorbeeld 9 (10,14 g, 38,65 mmol) in methanol (340 ml) werd behandeld met een oplossing van L-(+)-wijnsteenzuur (5,8 g, 38,65 mmol) in methanol (50 ml). De verkregen suspensie werd 30 inuten bij kamertemperatuur geroerd en de verkregen vaste stof werd afgefiltreerd en onder vacuüm gedroogd. De vaste stof werd opgelost in de minimale hoeveelheid kokend water (22 ml) en vervolgens werd methanol toegevoegd totdat een permanent ppt werd waargenomen (102 ml). Men liet de verkregen suspensie geleidelijk afkoelen tot kamertemperatuur en de vaste stof werd gefiltreerd en 3 dagen bij 50°C onder vacuüm gedroogd en

25

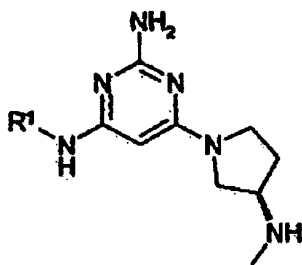
vervolgens nog 2 dagen bij kamertemperatuur aan de lucht geëquilibreerd, waarbij de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (14,15 g, 89%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,41 (1H, br s), 5,72 (2H, br s), 4,81 (1H, s), 3,92 (2H, s), 3,58 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,18 (1H, m),
5 1,95 (1H, m), 0,96 (1H, m), 0,39 (2H, m), 0,12 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 263 [M+H]⁺

Voorbeelden 10 tot en met 12

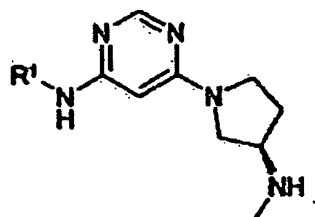
- 10 De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 9, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 15 en het desbetreffende amine-uitgangsmateriaal.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
10		N ⁴ -isobutyl-6-(3R)-3-methylamino-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	24%	265
11		N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	34%	279
12	Et	N ⁴ -ethyl-6-[(3R)-3-(methylamino)-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	27%	237

- 15 Voorbeelden 13 tot en met 15

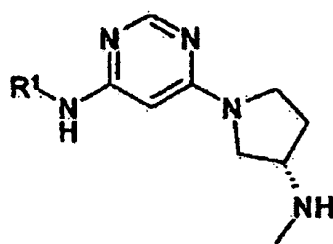
De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 9, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 10 en het desbetreffende amine-uitgangsmateriaal.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
13	Et	N-ethyl-6-[(3R)-3-(methylamino)-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	64%	222
14		N-isobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	32%	250
15		N-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	17%	248

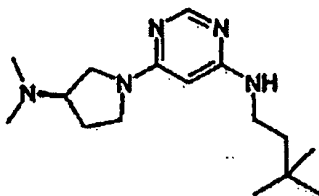
Voorbeelden 16 tot en met 17

- 5 De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 9, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 11 en het desbetreffende amine-uitgangsmateriaal.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
16	Et	N-ethyl-6-[(3S)-3-(methylamino)-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	28%	222
17		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	26%	278

Voorbeeld 18: 6-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine



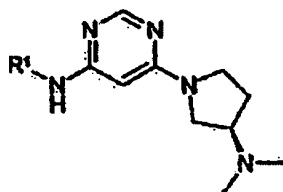
Een oplossing van de titelverbinding van bereiding 2 (120 mg, 0,53 mmol) in
 5 NMP (2 ml) werd behandeld met DIPEA (276 μ l, 1,59 mmol), 3,3-dimethylbutaan-1-amine (213 μ l, 1,59 mmol) en 72 uur in een afgesloten vat op 150°C verhit. Het reactiemengsel werd afgekoeld en direct gezuiverd met SCX-hars, onder elutie van de niet-basische verbindingen met MeOH en de basische verbindingen met 2N ammoniak in MeOH. De basische wasvloeistoffen werden onder vacuüm geconcentreerd en gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM :
 10 MeOH : 0,880 ammoniak (1 : 0 : 0 veranderend naar 40 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (72 mg, 47%) werd verkregen.



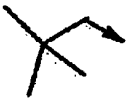
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (1H, s), 5,30 (1H, s), 3,72 (1H, m), 3,61 (1H, m),
 3,37 (1H, m), 3,24 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,25 (1H, m),
 15 1,87 (1H, m), 1,52 (2H, m), 0,98 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$

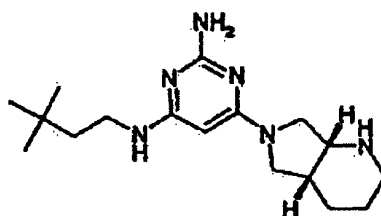
Voorbeelden 19 tot en met 22

20 De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 18, onder toepassing van de titelverbinding van bereiding 2.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
19		N-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	64%	262
20		6-[(3R)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine-1-yl]-N-isobutylpyrimidine-4-amine	60%	264
21	Et	6-[(3R)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine-1-yl]-N-ethylpyrimidine-4-amine	55%	236
22		6-[(3R)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine	41%	278

Voorbeeld 23: N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine



5

De titelverbinding van bereiding 24 (45 mg, 0,1 mmol) werd opgelost in trifluorazijnzuur (2 ml) en 1 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder vacuüm werd geconcentreerd. Het residu werd direct gezuiverd met SCX-hars, onder elutie van de niet-basische verbindingen met MeOH en de basische verbindingen met 1N ammoniak in MeOH, waarbij fracties van 4 ml worden genomen voor het geven van de titelverbinding als een vaste stof (25 mg, 71%).

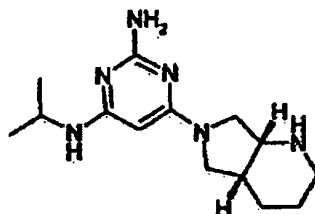
10

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3,52-3,33 (5H, m), 3,22-3,14 (2H, m), 2,97-2,86 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,70-1,55 (1H, m), 1,53-1,43 (3H, m), 0,97 (9H, s) ppm.

15

MS (ESI) m/z 319 [M+H]⁺

Voorbeeld 24: N⁴-isopropyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine



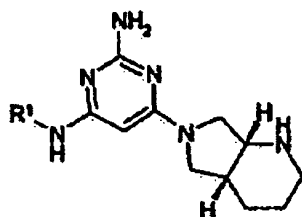
De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 23 en bereiding 24, door reactie van de verbinding van bereiding 14 met isopropylamine en erop volgende verwijdering van de bescherming, in een opbrengst van 28%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,77 (1H, s), 3,86-3,74 (1H, m), 3,51-3,34 (5H, m), 2,96-2,86 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,40-2,26 (1H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,70-1,57 (1H, m), 1,54-1,41 (1H, m), 1,18 (6H, d) ppm.



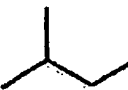
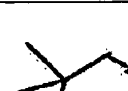
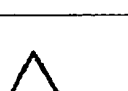

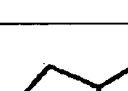
MS (ESI) m/z 277 [M+H]⁺

Voorbeelden 25 tot en met 33

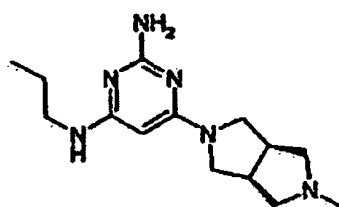
De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 23 en bereiding 24, door reactie van de verbinding van bereiding 14 met een geschikt amine en erop volgende verwijdering van de bescherming.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
25	Me	N ⁴ -methyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	36%	249
26	Et	N ⁴ -ethyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	11%	263

Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
27		N ⁴ -isobutyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	32%	291
28		N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	39%	289
29		N ⁴ -(3-methylbutyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	62%	305
30		N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	29%	305
31		N ⁴ -cyclopropyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	19%	275
32		N ⁴ -cyclobutyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	43%	289
33		N ⁴ -(cyclopentylmethyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine	11%	317

Voorbeeld 34: 6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]-N⁴-propylpyrimidine-2,4-diamine



- 5 Aan een oplossing van de titelverbinding van bereiding 13 (20 mg, 0,08 mmol) in DMSO (75 μ l) werd propylamine (75 μ l, 1 mmol) toegevoegd en het mengsel werd 48 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd, waarbij een bruine gom werd verkregen. De resterende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM :



MeOH : 0,880 ammoniak (990 : 10 : 1 veranderend naar 90 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (10 mg, 45%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 5,28 (1H, br t), 4,97 (3H, m), 3,51 (2H, m), 3,20 (4H, m), 2,83 (H, m), 2,51 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,56 (2H, m), 0,92 (3H, t) ppm.

MS (ESI) m/z 277 [M+H]⁺

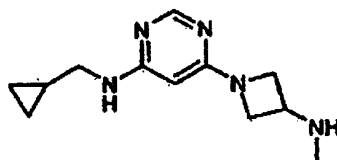
Voorbeelden 35 tot en met 43

De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 34, onder toepassing van de verbinding van bereiding 13 en het desbetreffende amine-uitgangsmateriaal.

Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
35	Me	N ⁴ -methyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	30%	249
36	Et	N ⁴ -ethyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	62%	263
37		N ⁴ -isobutyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	52%	291
38		N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	78%	289

Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
39		N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	46%	305
40		N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	48%	319
41		N ⁴ -(3-methylbutyl)-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	54%	305
42		N ⁴ -cyclopropyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	27%	275
43		N ⁴ -cyclobutyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine	48%	289

Voorbeeld 44: Cyclopropylmethyl-[6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]amine

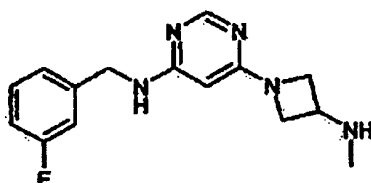


- 5 Een oplossing van de titelverbinding van bereiding 22 (70 mg, 0,21 mmol) in DCM (5 ml) werd behandeld met trifluorazijnzuur (0,5 ml) en 2 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder vacuüm werd geconcentreerd. Het residu werd direct gezuiverd met SCX-hars, onder elutie van de niet-basische verbindingen met MeOH en de basische verbindingen met 2N ammoniak in meOH, waarbij
- 10 fracties van 20 ml worden genomen voor het geven van de titelverbinding (45 mg, 92%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (1H, s), 5,06 (1H, s), 4,89 (1H, br s), 4,20 (2H, m), 3,71 (3H, m), 3,03 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,05 (1H, m), 0,54 (2H, m), 0,24 (2H, m) ppm.

- 15 Nauwkeurige massa: gevonden 234,1709, C₁₂H₂₀N₅ vereist 234,1719.

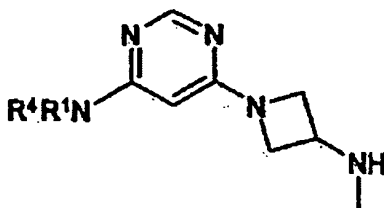
Voorbeeld 45: (3-fluorbenzyl)-[6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]amine

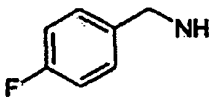


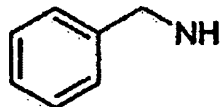
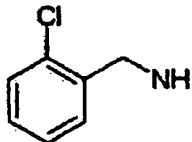
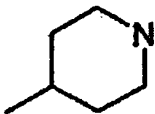

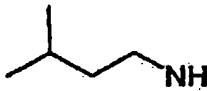

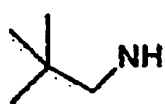


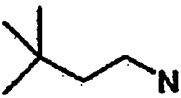
- Een oplossing van de titelverbinding van bereiding 23 (42 mg, 0,11 mmol) in
 5 DCM (5 ml) werd behandeld met trifluorazijnzuur (0,5 ml) en 2 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder vacuüm werd geconcentreerd. De resterende olie werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 amoniak (1 : 0 : 0 veranderend naar 182 : 15 : 3, volume), waarbij de titelverbinding als een vaste stof (29 mg, 94%) werd verkregen.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (1H, s), 7,29 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,97 (1H, m), 5,07 (1H, d), 5,02 (1H, br s), 4,45 (2H, d), 4,16 (2H, m), 3,69 (3H, m), 2,42 (3H, s) ppm.
- MS (APCI) m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Voorbeelden 46 tot en met 59

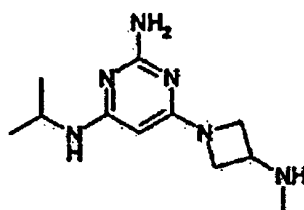
- De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 44 en bereiding 22, door reactie van de verbinding van bereiding 1 met een geschikt amine en erop volgende verwijdering
 20 van de bescherming.



Nr.	R ¹ R ² N	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
46	iPrNH	N-isopropyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	74%	222
47		N-(4-fluorobenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	38%	288
48	EtNH	N-ethyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	92%	208
49		N-isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	12%	236
50		2-({6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-yl} amino)ethanol	41%	224
51		N-benzyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	27%	270
52		N-(2-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	42%	304
53		N-methyl-1-[6-(4-methylpiperidine-1-yl)pyrimidine-4-yl]azetidine-3-amine	46%	262
54		N-(2-methoxyethyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	77%	238
55		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N-(3-methylbutyl)pyrimidine-4-amine	85%	250
56		N-methyl-1-(6-piperidine-1-yl)pyrimidine-4-ylazetidine-3-amine	45%	248
57		N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	84%	250

Nr.	R ⁴ R ¹ N	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
58	MeNH	N-methyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	88%	195
59		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	81%	264

Voorbeeld 60: N⁴-isopropyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

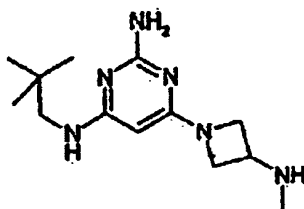


De titelverbinding van bereiding 26 (22 mg, 0,07 mmol) werd opgelost in trifluorazijnzuur (1 ml) en 2 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder vacuüm werd geconcentreerd. De resterende gom werd gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (98 : 2 : 0,2 veranderend naar 90 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (12 mg, 73%) werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,74 (1H, s), 4,1 (2H, dd), 3,82 (1H, m), 3,67 (2H, m), 3,61 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,16 (6H, d) ppm.

MS (APCI) m/z 237 [M+H]⁺

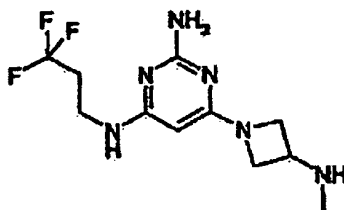
Voorbeeld 61: N⁴-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine



De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van bereiding 25, in een opbrengst van 91%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 5,29 (1H, br t), 4,97 (2H, br s), 4,79 (1H, s), 3,97 (2H, t), 3,56-3,49 (3H, m), 3,08 (2H, br d), 2,32 (3H, s), 0,93 (9H, s) ppm. MS (ESI) m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Voorbeeld 62: 6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)- N^4 -(3,3,3-trifluoropropyl)pyrimidine-2,4-diamine

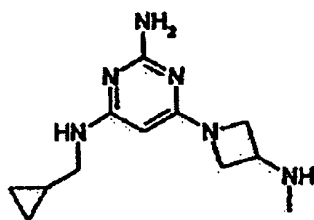


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van berei-
ding 27, in een opbrengst van 92%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,78 (1H, s), 4,11 (2H, m), 3,68 (2H, dd), 3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,42 (2H, m), 2,34 (3H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Voorbeeld 63: N^4 -cyclopropylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

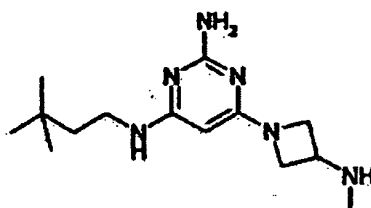


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van berei-
ding 28, in een opbrengst van 85%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,17 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,06 (2H, d), 2,39 (3H, s), 1,01 (1H, m), 0,52 (2H, m), 0,22 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 64: N⁴-(3,3-dimethylbutyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine



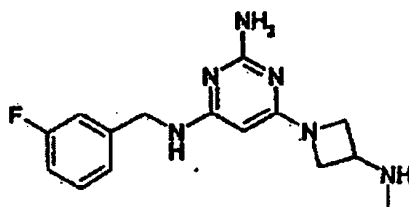
De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die
5 welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van berei-
ding 29, in een opbrengst van 87%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,73 (1H, s), 4,11 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,48 (2H, m), 0,96 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 279 [M+H]⁺

10

Voorbeeld 65: N⁴-(3-fluorbenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

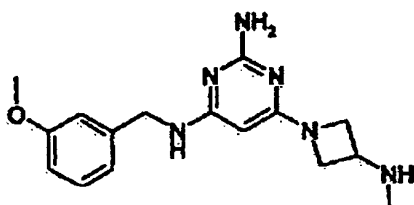


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die
15 welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van berei-
ding 30, in een opbrengst van 84%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 7,32 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,10 (1H, br d), 6,96 (1H, m), 6,01 (1H, m), 5,06 (2H, br s), 4,79 (1H, s), 4,51 (2H, d), 3,96 (2H, t), 3,57-3,48 (3H, m), 2,31 (3H, s) ppm.

20 MS (APCI) m/z 303 [M+H]⁺

Voorbeeld 66: N⁴-(3-methoxybenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine



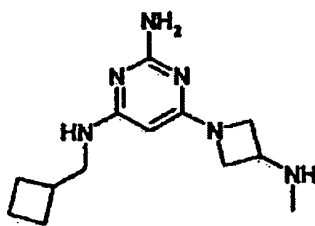
De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van bereiding 31, in een opbrengst van 72%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,20 (1H, t), 6,89-6,85 (2H, m), 6,78 (1H, dd), 4,73 (1H, s), 4,37 (2H, s), 4,07 (2H, t), 3,76 (3H, s), 3,65-3,55 (3H, m), 2,31 (3H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 315 [M+H]⁺

10

Voorbeeld 67: N⁴-cyclobutylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

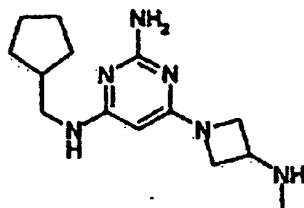


De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van bereiding 32, in een opbrengst van 86%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 5,31 (1H, m), 4,99 (2H, br s), 4,73 (1H, s), 3,96 (2H, t), 3,58-3,50 (3H, m), 3,23 (2H, t), 2,55 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,05-1,97 (H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,77-1,68 (2H, m) ppm.

20 MS (APCI) m/z 263 [M+H]⁺

Voorbeeld 68: N⁴-cyclopentylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine



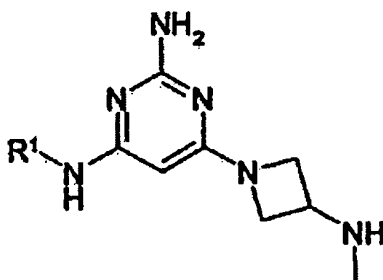
De titelverbinding werd bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60, onder toepassing van de verbinding van bereiding 33, in een opbrengst van 81%.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,75 (1H, s), 4,11 (2H, dd), 3,68 (2H, dd), 3,61 (1H, m), 3,09 (2H, d), 2,33 (3H, s), 2,13 (1H, m), 1,83-1,75 (2H, m), 1,70-1,53 (4H, m), 1,29-1,21 (2H, m) ppm.




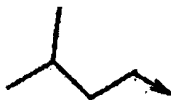

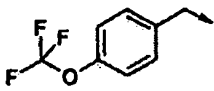
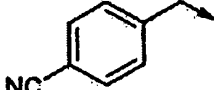
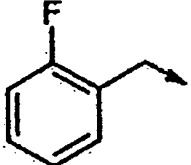
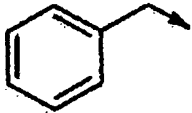
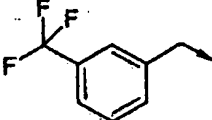
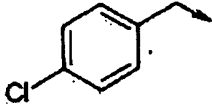
10 MS (APCI) m/z 277 [M+H]⁺

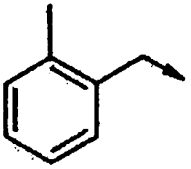
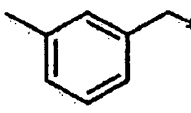
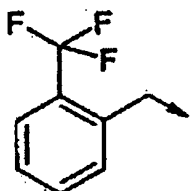
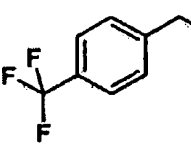
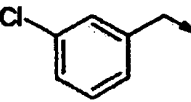
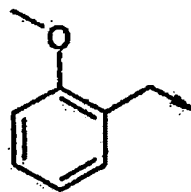
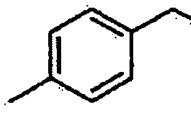
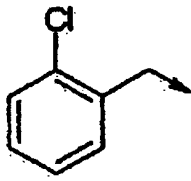
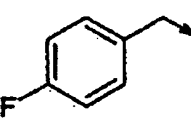
Voorbeelden 69 tot en met 90

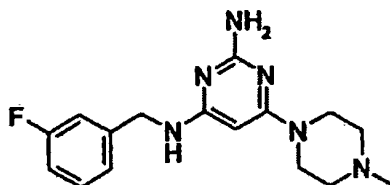
De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60 en bereiding 26, door reactie van de verbinding van bereiding 12 met een geschikt amine en erop volgende verwijdering van de bescherming.



Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
69	Me	N ⁴ -methyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	78%	209
70	Et	N ⁴ -ethyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	83%	223

Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
71		N ⁴ -isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	87%	251
72		N ⁴ -cyclopropyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	74%	235
73		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine	85%	237
74		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(3-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine	81%	265
75		N ⁴ -cyclobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	72%	249
76		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[4-(trifluoromethoxy)benzyl]pyrimidine-2,4-diamine	76%	369
77		4-[(2-amino-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-yl)amino)methyl]benzonnitril	79%	310
78		N ⁴ -(2-fluorobenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	77%	303
79		N ⁴ -benzyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	65%	285
80		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[3-(trifluoromethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-diamine	81%	353
81		N ⁴ -(4-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	73%	319

Nr.	R ¹	Naam	Opbrengst	LRMS m/z
82		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(2-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine	68%	299
83		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(3-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine	79%	299
84		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[2-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-diamine	74%	353
85		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[4-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidine-2,4-diamine	77%	353
86		N ⁴ -(3-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	71%	319
87		N ⁴ -(2-methoxybenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	68%	315
88		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(4-methylbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine	70%	299
89		N ⁴ -(2-chloorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	72%	319
90		N ⁴ -(4-fluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	83%	303

Voorbeeld 91: N⁴-(3-fluorbenzyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

De titelverbinding van bereiding 18 (20 mg, 0,08 mmol) werd behandeld met DMSO (150 μ l) en N-methylpiperazine (88 μ l, 0,79 mmol) en 16 uur in een afgesloten vat op 120°C verhit. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot omgevingstemperatuur, verdeeld tussen water (2 ml) en ethylacetaat (2 ml) en gefiltreerd door diatomeeënaarde en gewassen met meer ethylacetaat (15 ml). De organische fractie van het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en gezuiverd door verdampingskolomchromatografie over silikagel onder elutie met DCM : MeOH : 0,880 ammoniak (90 : 10 : 1 verand-

5

10

rend naar 90 : 10 : 1, volume), waarbij de titelverbinding als gom (20 mg, 79%) werd verkregen.

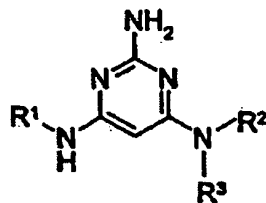
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,34-7,27 (1H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 5,11 (1H, s), 4,45 (2H, s), 3,51-3,42 (4H, m), 2,48-2,41 (4H, m), 2,30 (3H, s) ppm.

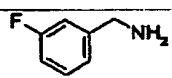
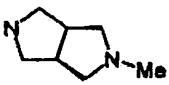
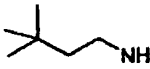
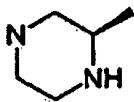
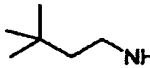
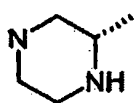
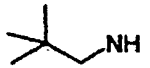
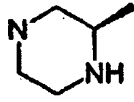
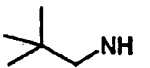
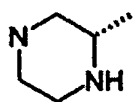
15 MS (APCI) m/z [M-C₇H₆F₁+2H]⁺

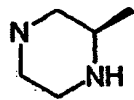
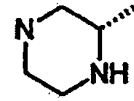
Voorbeelden 92 tot en met 98

De volgende voorbeelden werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor voorbeeld 91, onder toepassing van het desbetreffende pyrimidine-uitgangsmateriaal en het desbetreffende amine-uitgangsmateriaal.

20

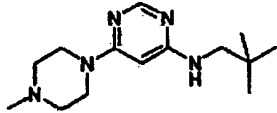
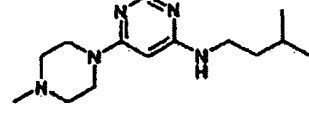
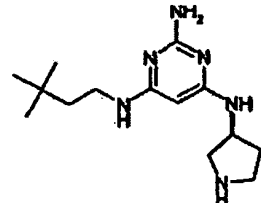
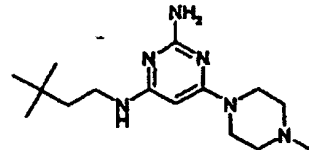


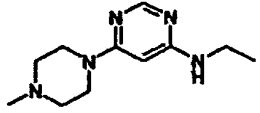
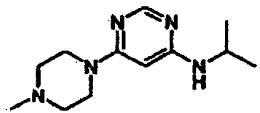
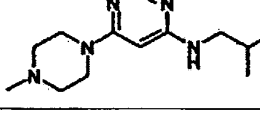
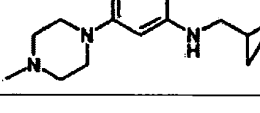
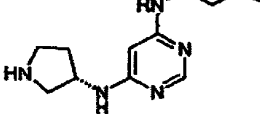
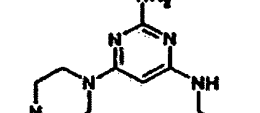
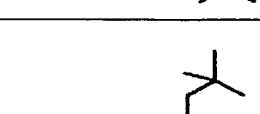
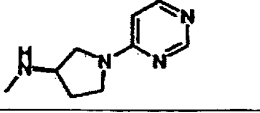
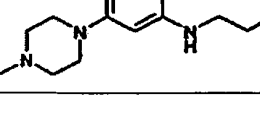
Nr.	R ¹ NH	NR ² R ³	Naam	Op- brengst	Bereiding nr. van uitgangs- materiaal	LRMS m/z
92			N ⁴ -(3-fluorobenzyl)-6- [(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydro- pyrrool[3,4-c]pyrrool-2(1H)- yl]pyrimidine-2,4- diamine	73%	18	343
93			N ⁴ -(3,3-di- methylbutyl)-6- [(3R)-3-methyl- piperazine-1- yl]pyrimidine-2,4- diamine	92%	16	293
94			N ⁴ -(3,3-di- methylbutyl)-6- [(3S)-3-methyl- piperazine-1- yl]pyrimidine-2,4- diamine	89%	16	293
95			N ⁴ -(2,2-di- methylpropyl)-6- [(3R)-3- methylpiperazine- 1-yl]-pyrimidine- 2,4-diamine	85%	19	279
96			N ⁴ -(2,2-di- methylpropyl)-6- [(3S)-3- methylpiperazine- 1-yl]-pyrimidine- 2,4-diamine	77%	19	279

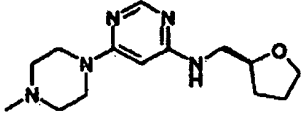
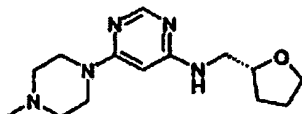
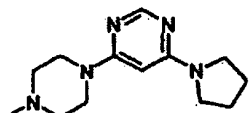
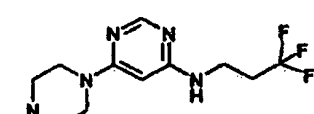
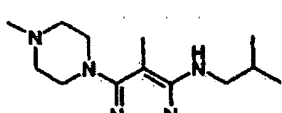
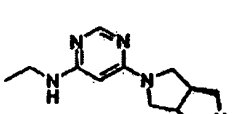
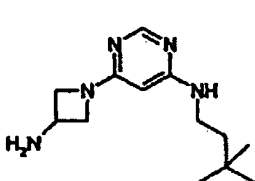
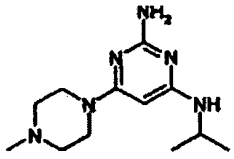
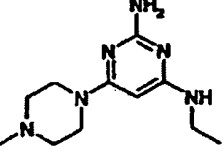
Nr.	R ¹ NH	NR ² R ³	Naam	Op- brengst	Bereiding nr. van uitgangs- materiaal	LRMS m/z
97	EtNH		N ⁴ -ethyl-6-[(3R)-3-methyl-piperazine-1-yl]-pyrimidine-2,4-diamine	85%	17	237
98	EtNH		N ⁴ -ethyl-6-[(3S)-3-methyl-piperazine-1-yl]-pyrimidine-2,4-diamine	73%	17	237

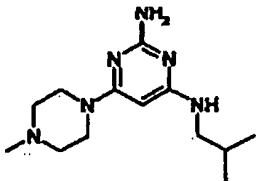
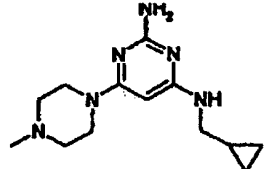
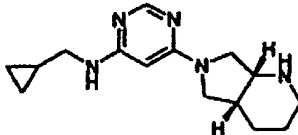
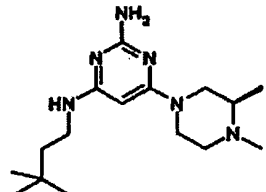
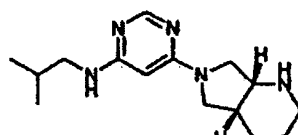
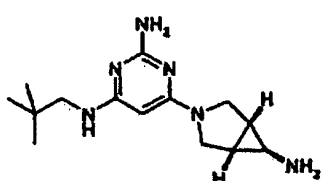
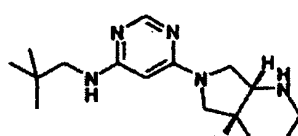
Voorbeelden 99 tot en met 127

De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeen-
5 komt met die welke werd toegepast voor het bereiden van de voorgaande verbindingen.

Nr.	Structuur	Naam	LRMS m/z
99		N-(2,2-dimethylpropyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	264
100		N-(3-methylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	264
101		N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-N ⁶ -[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-2,4,6-triamine	279
102		N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	293

Nr.	Structuur	Naam	LRMS m/z
103		N-ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	222
104		N-isopropyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	236
105		N-isobutyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	250
106		N-(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	248
107		N-(3-methylbutyl)-N'-[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine	250
108		N ⁴ -(3-methylbutyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	279
109		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	278
110		N-(2-methoxyethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	252
111		N-(3,3-dimethylbutyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-4-amine	264

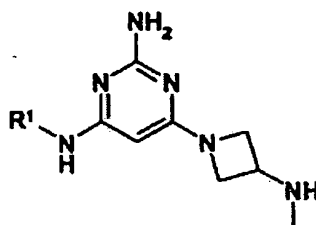
Nr.	Structuur	Naam	LRMS m/z
112		6-(4-methylpiperazine-1-yl)-N-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4-amine	278
113		6-(4-methylpiperazine-1-yl)-N-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4-amine	278
114		4-(4-methylpiperazine-1-yl)-6-pyrrolidine-1-ylpyrimidine	248
115		6-(4-methylpiperazine-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)pyrimidine-4-amine	290
116		N-isobutyl-5-methyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine	263
117		N-ethyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrolo-2(1H)-yl]pyrimidine-4-amine	248
118		6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine	250
119		N ⁴ -isopropyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	251
120		N ⁴ -ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	237

Nr.	Structuur	Naam	LRMS m/z
121		N ⁴ -isobutyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	265
122		N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	263
123		N-(cyclopropylmethyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine	274
124		N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3R)-3,4-dimethylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	307
125		N-isobutyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine	276
126		6-[(1R*,5S*,6S*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine	277
127		N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine	290

Voorbeelden 128 tot en met 132

De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeen-
5 komt met die welke is beschreven voor voorbeeld 60 en bereiding 26, door reactie van

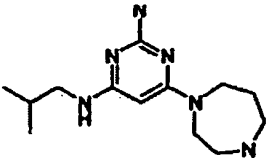
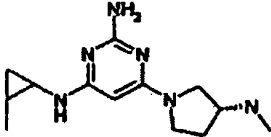
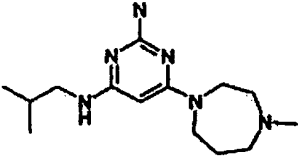
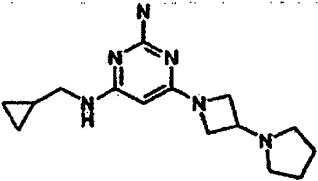
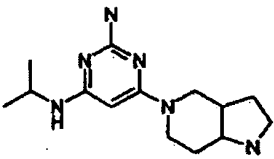
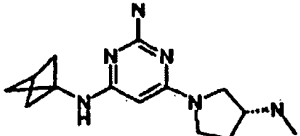
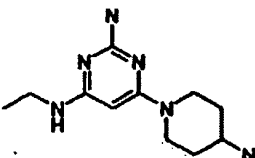
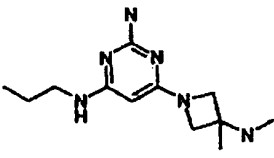
de verbinding van bereiding 12 met een geschikt amine en erop volgende verwijdering van de bescherming.

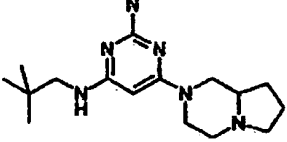
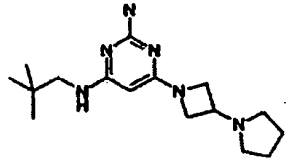
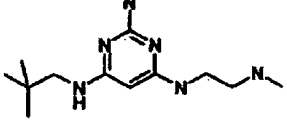
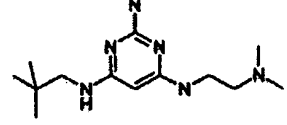
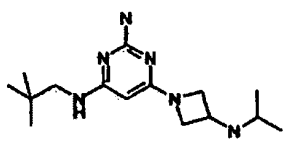
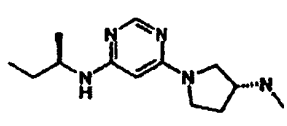
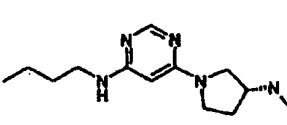
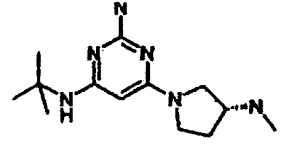
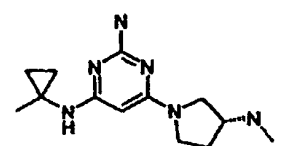


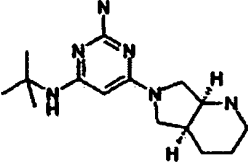
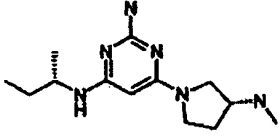
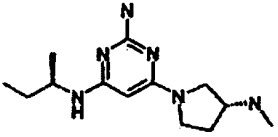
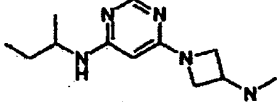
Nr.	R ¹	Naam	LRMS m/z
128		6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(2-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine	265
129		N ⁴ -[(1S)-1,2-dimethylpropyl]-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	265
130		N ⁴ -(2,5-difluorobenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	321
131		N ⁴ -(2,3-difluorobenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	321
132		N ⁴ -butyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	251

5 Voorbeelden 133 tot en met 153

De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke is beschreven voor bereiding 26 (oplosmiddel en temperatuur weergegeven in de tabel gedurende een periode tussen 10 en 72 uur) onder toepassing van het desbetreffende pyrimidine-uitgangsmateriaal en het desbetreffende amine. Verwijdering van de bescherming (depr.) (indien noodzakelijk) werd uitgevoerd onder toepassing van de omstandigheden die zijn beschreven voor voorbeeld 60.

Nr.	Structuur	Naam	Omst.	Ber.	Depr.	LRMS m/z
133		6-(1,4-diazepan-1-yl)-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine	onverdund/ 120°C	34	Y	265
134		6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(2-methyl-cyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 130°C	35	Y	263
135		N ⁴ -isobutyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	onverdund/ 120°C	36	N	279
136		N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidide-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 150°C	37	N	289
137		N ⁴ -isopropyl-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 120°C	38	Y	277
138		N ⁴ -bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 120°C	39	Y	275
139		6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine	onverdund/ 120°C	40	Y	237
140		6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidide-1-yl]-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 120°C	41	Y	251

Nr.	Structuur	Naam	Omst.	Ber.	Depr.	LRMS m/z
141		N ⁴ -(2,2-dimethyl-propyl)-6-(hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-yl)pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 145°C	42	N	305
142		N ⁴ -(2,2-dimethyl-propyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidide-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 150°C	19	N	305
143		N ⁴ -(2,2-dimethyl-propyl)-N ⁶ -[2-(methylamino)ethyl]pyrimidine-2,4,6-triamine	onver- dund/ 120°C	19	Y	253
144		N ⁴ -[2-(dimethyl-amino)ethyl]-N ⁶ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4,6-triamine	onver- dund/ 120°C	19	N	267
145		N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(isopropyl-amino)azetidide-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 150°C	19	Y	293
146		6-[(3R)-3-(methyl-amino)pyrrolidine-1-yl]-N-[(1R)-1-methyl-propyl]pyrimidine-4-amine	onver- dund/ 120°C	10	Y	250
147		N-butyl-6-[(3R)-3-(methylamino)-pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	onver- dund/ 120°C	10	Y	250
148		N ⁴ -(tert-butyl)-6-[(3R)-3-(methyl-amino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 160°C	43	Y	265
149		6-[(3R)-3-(methyl-amino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(1-methyl-cyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 130°C	44	Y	263

Nr.	Structuur	Naam	Omst.	Ber.	Depr.	LRMS m/z
150		N ⁴ -(tert-butyl)-6-[[4aS*,7aS*]-octa-hydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]-pyrimidine-2,4-diamine	NMP/ 170°C	43	Y	291
151		6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -[(1S)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 120°C	15	Y	265
152		6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -[(1R)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine	DMSO/ 120°C	15	Y	265
153		N-(sec-butyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine	onver- dund/ 120°C	1	Y	235

De volgende verbindingen werden bereid volgens een werkwijze die overeenkomt met die welke werden toegepast voor het bereiden van de voorgaande verbindingen, onder toepassing van het desbetreffende pyrimidine-uitgangsmateriaal en het des-

5 betreffende amine:

Voorbeeld	Naam
154	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine
155	N ⁴ -(4-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
156	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine
157	N ⁴ -(2,4-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
158	6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -(1-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
159	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine-hydrochloride
160	N ⁴ -[(1R)-1,2-dimethylpropyl]-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
161	6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[(1S)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine
162	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-y;]pyrimidine-2,4-diamine
163	6-piperazine-1-yl-N ⁴ /propylpyrimidine/2,4/diamine
164	N ⁴ -ethyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
165	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
166	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
167	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
168	N ⁴ -(tert-butyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
169	N ⁴ -isopropyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
170	6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine
171	6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N ⁴ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine
172	N ⁴ -cyclopropyl-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine
173	4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-(4-methylpiperidine-1-yl)pyrimidine-2-amine
174	N ⁴ -(cyclopentylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
175	6-(1,4-diazepan-1-yl)-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine
176	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-N ⁶ -[2-(dimethylamino)ethyl]pyrimidine-2,4,6-triamine

Voorbeeld	Naam
177	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
178	N ⁴ -cyclobutyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
179	N-cyclobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
180	6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine
181	N-cyclobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
182	N ⁴ -(2-methoxyethyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
183	N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
184	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
185	N ⁴ -ethyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
186	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
187	N ⁴ -isopropyl-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine
188	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine
189	N-cyclopropyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
190	6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
191	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]pyrimidine-2,4-diamine
192	N-(2,2-dimethylpropyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-4-amine
193	N ⁴ -ethyl-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine
194	N-(cyclopropylmethyl)-N'-[2-(dimethylamino)ethyl]pyrimidine-4,6-diamine

Voorbeeld	Naam
195	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(2-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine
196	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
197	N ⁴ -ethyl-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
198	N ⁴ -isopropyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
199	N ⁴ -cyclobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
200	N ⁴ -methyl-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine
201	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
202	N-isopropyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
203	N-cyclopropyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
204	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
205	N ⁴ -ethyl-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
206	6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N-propylpyrimidine-4-amine
207	N ⁴ -(tert-butyl)-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-amine
208	N ⁴ -methyl-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine
209	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-{3-[(methylamino)methyl]azetidine-1-yl}pyrimidine-2,4-diamine
210	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
211	N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-[(3S)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
212	N ⁴ -(2-aminoethyl)-N ⁶ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4,6-triamine

Voorbeeld	Naam
213	N ⁴ -(2-fluorbenzyl)-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
214	N ⁴ -ethyl-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine
215	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine
216	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine
217	6-[(3aR*,6aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine
218	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(cyclopentylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine
219	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine
220	N-(2-aminoethyl)-N'-(cyclopropylmethyl)pyrimidine-4,6-diamine
221	N ⁴ -methyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
222	N ⁴ -[(1R*,5S*,6S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-N ⁶ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4,6-triamine
223	N ⁴ -(tert-butyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
224	N-cyclopropyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-4-amine
225	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine
226	N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(isopropylamino)azetidide-1-yl]pyrimidine-4-amine
227	N ⁴ -cyclopropylmethyl)-6-{3-[(methylamino)methyl]azetidide-1-yl}pyrimidine-2,4-diamine
228	N ⁴ -(3-fluorbenzyl)-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
229	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine
230	N ⁴ -cyclobutyl-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
231	N ⁴ -isopropyl-6-(octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl)pyrimidine-2,4-diamine
232	6-(3-aminoazetidide-1-yl)-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
233	N ⁴ -(3,4-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
234	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -isopropylpyrimidine-2,4-diamine
235	6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(3,3,3-trifluoropropyl)pyrimidine-2,4-diamine
236	4-(3,3-difluorazetidine-1-yl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2-amine
237	N ⁴ -(2-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
238	6-[(3aR*,6aS*)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]-N ⁴ -isopropylpyrimidine-2,4-diamine
239	N-(2,2-dimethylpropyl)-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-4-amine
240	N ⁴ -(4-fluorbenzyl)-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
241	N ⁴ -isopropyl-6-[(3aR*,6aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrool-2(1H)-yl]pyrimidine-2,4-diamine
242	4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-[(3S)-3-methylmorfoline-4-yl]pyrimidine-2-amine
243	N ⁴ -(cyclobutylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
244	N-(3,3-dimethylbutyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-4-amine
245	N ⁴ -(2,5-difluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
246	6-(3-amino-3-methylpyrrolidine-1-yl)-N ⁴ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine
247	N ⁴ -(4-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
248	N ⁴ -methyl-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
249	N ⁴ -(3-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
250	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
251	N ⁴ -benzyl-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
252	N-cyclopropyl-6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-4-amine
253	N ⁴ -(2-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
254	N ⁴ -benzyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
255	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(2,3-difluorbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine
256	N ⁴ -cyclopropyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
257	N ⁴ -ethyl-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
258	6-[(3S)-3-methylpiperazine-1-yl]-N-propylpyrimidine-4-amine
259	N ⁴ -benzyl-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
260	6-(4-cyclohexylpiperazine-1-yl)-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine
261	N-isopropyl-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
262	N-methyl-6-[(3R)-3-(ethylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
263	4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-[(3R)-3-methylmorfoline-4-yl]pyrimidine-2-amine
264	6-(3-amino-3-methylpyrrolidine-1-yl)-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine
265	6-(3-amino-3-methylpyrrolidine-1-yl)-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine
266	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine
267	N ⁴ -(3-fluorbenzyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
268	4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-morfoline-4-ylpyrimidine-2-amine
269	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -cyclopropylpyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
270	N-(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-ethylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine
271	N ⁴ -(2,6-difluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
272	N ⁴ -(2,3-difluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
273	N ⁴ -(3,5-difluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
274	(5-{{(3S)-3-({6-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyrimidine-4-yl} amino)pyrrolidine-1-yl]methyl}-2-furyl)methanol
275	4-(3,3-difluorazetidine-1-yl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2-amine
276	N,N'-bis(cyclopropylmethyl)-6-[3-(methylamino)azetidinea-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
277	N ⁴ -(3,4-difluorbenzyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
278	N ⁴ -isobutyl-6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
279	N ¹ -(3,3-dimethylbutyl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidine-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine
280	6-(1,4-diazepan-1-yl)-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine
281	N-benzyl-N ¹ -[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
282	4-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-6-morfoline-4-ylpyrimidine-2-amine
283	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -(cyclopropylmethyl)pyrimidine-2,4-diamine
284	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N ⁴ -methylpyrimidine-2,4-diamine
285	N-(cyclopropylmethyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-4-amine
286	N ⁴ -isopropyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
287	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-(3-morfoline-4-ylazetidinea-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
288	N-(3,3-dimethylbutyl)-N ¹ -(1-methylpiperidine-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

Voorbeeld	Naam
289	N-[(3S)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-N'-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4,6-diamine
290	N-[(3S)-pyrrolidine-3-yl]-N'-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4,6-diamine
291	N-(cyclopropylmethyl)-5-methyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
292	6-(3-aminopyrrolidine-1-yl)-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine
293	4-[6-(4-methylpiperzine-1-yl)pyrimidine-4-yl]morfoline
294	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
295	4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-piperdine-1-ylpyrimidine-2-amine
296	N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-[(3S)-1-methylpyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
297	(1S,5R)-3-{6-[(2,2-dimethylpropyl)amino]pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexaan-1-amine
298	N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
299	N-(3,3-dimethylbutyl)-6-{4-[(1-methyl-1H-imidazool-2-yl)methyl]piperazine-1-yl}pyrimidine-4-amine
300	(1R*,5S*,6S*)-3-{6-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyrimidine-4-yl}-N,N-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexaan-6-amine
301	N-(3,3-dimethylbutyl)-6-(4-pyrrolidine-1-ylpiperidine-1-yl)pyrimidine-4-amine
302	6-[3-(diethylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine
303	6-(4-azetidine-3-ylpiperazine-1-yl)-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine
304	(1S*,5R*)-3-{6-[(cyclopropylmethyl)amino]pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexaan-1-amine
305	6-(4-cyclohexylpiperazine-1-yl)-N-(cyclopropylmethyl)pyrimidine-4-amine

Voorbeeld	Naam
306	N ¹ -(cyclopropylmethyl)-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-methylpyrimidine-4,6-diamine
307	2-(4-{6-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyrimidine-4-yl}piperazine-1-yl)ethanol
308	6-(4-azetidine-3-ylpiperazine-1-yl)-N-(cyclopropylmethyl)pyrimidine-4-amine
309	N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-6-[(1R,5S,6S)-6-(methylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]pyrimidine-2,4-diamine
310	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
311	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(2,5-difluorbenzyl)pyrimidine-2,4-diamine
312	N-(3,3-diethylbutyl)-6-(3-morfoline-4-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-4-amine
313	6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]-N-propylpyrimidine-4-amine
314	N-cyclopropyl-6-(1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-4-amine
315	N-(2-fenylethyl)-N ¹ -[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
316	N ⁴ -(3,5-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
317	N ⁴ -(2,6-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
318	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
319	N-[(3S)-pyrrolidine-3-yl]-N ¹ -[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4,6-diamine
320	6-(3-amino-3-methylpyrrolidine-1-yl)-N ⁴ -methylpyrimidine-2,4-diamine
321	N ⁴ -methyl-6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
322	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-(3-morfoline-4-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
323	6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]-N ⁴ -propylpyrimidine-2,4-diamine
324	N ⁴ -ethyl-6-[3-(methylamino)piperidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
325	N ⁴ -(2,4-difluorbenzyl)-6[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
326	N-(2,2-dimethylpropyl)-5-methyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine
327	6-[(3'S)-1,3'-bipyrrolidine-1'-yl]-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
328	N-(3,3-dimethylbutyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-4-amine
329	N-(3-methylbutyl)-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
330	N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-N ² ,N ² -dimethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
331	N-isopropyl-5-methyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine
332	6-[(3'S)-1,3'-bipyrrolidine-1'-yl]-N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine
333	6-[(1R*,5S*,6S*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine
334	N-(cyclopropylmethyl)-N-methyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-4-amine
335	N-(2-methoxyethyl)-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
336	N-methyl-1-(6-pyrrolidine-1-ylpyrimidine-4-yl)azetidide-3-amine
337	N-benzyl-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
338	N ⁴ -[(3S)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-N ⁶ -(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-2,4,6-triamine
339	N ⁴ -(3,3-dimethylbutyl)-N ² -methyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
340	6-(4-aminopiperidine-1-yl)-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine
341	N-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]-N'-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4,6-diamine
342	6-[(3'S)-1,3'-bipyrrolidine-1'-yl]-N-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4-amine
343	N-(3,3-dimethylbutyl)-N'-(1-methylpiperidine-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine

Voorbeeld	Naam
344	N-(2-methoxyethyl)-N'-[(3S)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
345	N-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]-N'-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]pyrimidine-4,6-diamine
346	N-(2-fenylethyl)-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
347	N-(cyclopropylmethyl)-N'-[2-(methylamino)ethyl]pyrimidine-4,6-diamine
348	N-[(3R)-1-benzylpyrrolidine-3-yl]-N'-(3,3-dimethylbutyl)pyrimidine-4,6-diamine
349	(5-[(3R)-3-({6-[(3,3-dimethylbutyl)amino]pyrimidine-4-yl}amino)pyrrolidine-1-yl]methyl}-2-furyl)methanol
350	N-(2,3-dihydro-1H-indeeen-2-yl)-N'-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
351	6-(3,4-dihydroisochinoline-2(1H)-yl)-N-[(3R)-pyrrolidine-3-yl]pyrimidine-4-amine
352	N ⁴ -(3-fluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
353	N-(2,2-dimethylpropyl)-6-[(1R,5S)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-epimino-3-benzazepine-3-yl]pyrimidine-4-amine
354	N ⁴ -cyclobutyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
355	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
356	N ⁴ -(tert-butyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine
357	N ⁴ -(tert-butyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
358	N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(1R*,5S*,6S*)-6-(methylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]pyrimidine-2,4-diamine
359	N ⁴ -cyclopropyl-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine
360	2-({2-amino-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-4-yl}amino)ethanol
361	6-(1,4-diazepan-1-yl)-N ⁴ -isopropylpyrimidine-2,4-diamine

Voorbeeld	Naam
362	6-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
363	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
364	4-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-6-(2-methyl-1H-imidazool-1-yl)pyrimidine-2-amine
365	6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N ⁴ -[(1R)-1-methylpropyl]pyrimidine-2,4-diamine
366	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -ethylpyrimidine-2,4-diamine
367	6-[(3R)-3-aminopyrrolidine-1-yl]-N ⁴ -(3,3,3-trifluorpropyl)pyrimidine-2,4-diamine
368	6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-[(1S)-1-methylpropyl]pyrimidine-4-amine
369	6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-N-[(1R)-1-methylpropyl]pyrimidine-4-amine
370	6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]-N-propylpyrimidine-4-amine
371	6-(3-aminoazetidine-1-yl)-N-(2,2-dimethylpropyl)pyrimidine-4-amine
372	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-5-methyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine
373	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-(2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-yl)pyrimidine-2,4-diamine
374	6-(2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-yl)-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine
375	N ⁴ -(cyclopropylmethyl)-6-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)pyrimidine-2,4-diamine
376	6-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-N ⁴ -isobutylpyrimidine-2,4-diamine

Biologie

H₄-binding

5

Cel-pellets van CHO-cellen die de histamine-H₄-receptor tot expressie brengen werden onder toepassing van een matglas-homogeniseerinrichting gehomogeniseerd in

ijskoude 50 mM Tris-HCl/0,5 mM CaCl₂-buffer welke een protease-inhibitor-cocktail (Roche®, Verenigd Koninkrijk) bevat. Homogenaten werden 30 min bij 4°C bij 48.000 g gecentrifugeerd. De membraanpellet werd hersuspendeerd in verse buffer en de centrifugatiestap werd herhaald zoals hiervoor is beschreven. De membraanpellet werd
 5 hersuspendeerd in 50 mM Tris-HCl in hetzelfde volume als de oorspronkelijke cel-pellet. Hoeveelheden van de membraanbereidingen werden bewaard bij -80°C en werden gebruikt voor [³H]-histamine-bindingsexperimenten.

Werkwijze 1

10

Celmembranen (20-35 µg/putje) werden 90 minuten onder schudden bij kamertemperatuur geïncubeerd met 3 nM [2,5-³H]histamine-dihydrochloride (30-60 Ci/mmol) in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), met of zonder wedijverende H₄-liganden. De reactie werd beëindigd door snelle filtratie door in 0,5% polyethyleenimine geweekte
 15 Unifilter-GF/B-platen (Packard), gevolgd door drie wasbeurten met 1 ml ijskoude 50 mM Tris-HCl. De filters werden 45 min bij 45°C gedroogd en gebonden radioactief merkmiddel werd bepaald onder toepassing van scintillatie-tel-technieken. Niet-specifieke binding werd gedefinieerd met 10 µM JNJ7777120. Voor competitie-bindingsonderzoeken werden K_i-waarden berekend uit de IC₅₀-waarde die is gebaseerd
 20 op een experimenteel bepaalde ligande-K_d van 5,2 nM en een ligande-concentratie van 5 nM volgens de vergelijking van Cheng-Prussoff, waarbij; $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / K_d))$.

Werkwijze 2

25

Celmembranen (15 µg/putje) werden 120 min onder schudden bij 4°C met Ysi-WGA-korrels (250 µg/putje) in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4) voorgeïncubeerd, gevolgd door 5 minuten centrifugeren bij 1500 opm en hersuspenderen in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4). Het membraan/korrel-mengsel (15 µg membraan / 250 µg korrels putje) werd 90
 30 minuten onder schudden bij kamertemperatuur geïncubeerd met 6,5 nM [2,5-³H]histamine-dihydrochloride (30-60 Ci/mmol) in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), met of zonder wedijverende H₄-liganden. Niet-specifieke binding werd gedefinieerd met 10 µM JNJ7777120. Gebonden radioactief merkmiddel werd na 90 minuten bepaald onder toepassing van scintillatie-tel-technieken. Voor competitie-bindingsonderzoeken

werden K_i -waarden berekend uit de IC_{50} -waarde die is gebaseerd op een experimenteel bepaalde ligande- K_d van 5,2 nM en een ligande-concentratie van 5 nM volgens de vergelijking van Cheng-Prusoff, waarbij; $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]/K_d))$.

De verbindingen van de voorbeelden zijn onder toepassing van ofwel werkwijze 1 ofwel werkwijze 2 getest in de hiervoor beschreven H_4 -bindingsassay. Voorbeelden die de voorkeur hebben, hebben een K_i -waarde lager dan 1 μM in de H_4 -bindingsassay. Voorbeelden die de meeste voorkeur hebben, hebben een K_i -waarde lager dan 500 nM in de H_4 -bindingsassay (werkwijze 2). De specifieke K_i -waarden van de verbindingen van de voorbeelden die zijn getest volgens werkwijze 1 en werkwijze 2 worden gegeven in de volgende tabel:

Voorbeeld	Werkwijze 2 (K_i (nM))	Werkwijze 1 (K_i (nM))
1	335	82,3
2	NT	485
3	NT	220
4	NT	374
5	NT	263
6	NT	502
7	NT	939
8	NT	593
9	19,3	2,7
10	4,11	2,85
11	31,6	10,6
12	52,4	NT
13	51,8	NT
14	23,3	13,6
15	19,2	NT
16	1740	NT
17	483	NT
18	387	NT
19	132	NT
20	58,1	30,5
21	722	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (K_i (nM))	Werkwijze 1 (K_i (nM))
30	19,3	3,06
31	21,1	NT
32	20,9	NT
33	84,1	NT
34	452	NT
35	662	NT
36	1620	NT
37	181	NT
38	128	NT
39	88,9	NT
41	202	NT
40	192	NT
42	433	NT
43	236	NT
44	20,5	NT
45	420	NT
46	40,1	NT
47	256	NT
48	49,7	NT
49	29,9	10,7
50	279	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
22	59,3	58,9
23	824	NT
24	30,8	NT
25	154	NT
26	30	NT
27	22,4	NT
28	21,3	NT
29	82,9	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
51	161	NT
52	99,7	NT
53	1940	NT
54	414	NT
55	28,9	NT
56	1590	NT
57	20,3	NT
58	301	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
59	59,2	37,7
60	28,8	3,57
61	1,33	1,66
62	14,1	8,94
63	12,2	1,95
64	4,43	4,63
65	19,8	17,5
66	61,1	NT
67	1,6	0,278
68	6,26	0,979
69	9,38	NT
70	2,14	3,79
71	14	1,29
72	11,9	NT
73	NT	0,88
74	16,8	0,58
75	NT	1,07
76	125	NT
77	255	NT
78	3,66	NT
79	11,2	NT
80	103	NT
81	12,1	NT
82	9,68	NT
83	62,3	NT
84	21,7	NT
85	156	NT
86	142	NT
87	17,4	NT
88	35,8	NT
89	1,93	NT
90	6,42	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
91	386	NT
92	1350	NT
93	256	NT
94	61,1	NT
95	9,11	NT
96	3,77	NT
97	43,7	NT
98	56,2	NT
99	38,1	23,6
100	NT	40,2
101	NT	463
102	NT	57,3
103	NT	87,9
104	NT	118
105	NT	68,8
106	NT	66,1
107	NT	271
108	8,42	NT
109	42,7	NT
110	89	NT
111	1800	201
112	635	NT
113	1480	NT
114	1030	NT
115	494	NT
116	426	NT
117	1620	NT
118	1090	NT
119	7,8	3,44
120	11,2	4,89
121	6,64	2,18
122	8,65	3,65

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
123	103	NT
124	537	NT
125	223	NT
126	611	NT
127	65,8	NT
128	NT	0,805
129	NT	3,78
130	NT	9,69
131	NT	17,8
132	NT	0,791
133	NT	0,653
134	NT	4,15
135	NT	1,13
136	NT	7,21
137	NT	8,25
138	NT	5,8
139	NT	12,1
140	NT	12,1
141	4,97	
142	NT	3,04
143	NT	72,4
144	NT	16,8
145	NT	14,3
146	NT	13,7
147	NT	17,3
148	NT	4,89
149	NT	5,2
150	NT	11,8
151	NT	12,4
152	NT	16,9
153	NT	11,5
154	NT	1,71

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
155	NT	1,78
156	NT	2,44
157	NT	2,49
158	NT	2,59
159	NT	2,62
160	NT	2,65
161	NT	2,75
162	NT	2,91
163	NT	3,78
164	24,5	3,82
165	NT	3,83
166	NT	3,99
167	NT	6,3
168	NT	6,5
169	NT	6,77
170	NT	8,55
171	NT	9,21
172	NT	9,3
173	NT	10,1
174	NT	10,6
175	NT	12,3
176	NT	15,1
177	NT	16
178	NT	16,1
179	NT	16,5
180	NT	17,4
181	NT	17,6
182	NT	19,8
183	NT	20
184	NT	20,4
185	NT	20,5
186	NT	22,2

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
187	NT	22,4
188	NT	25,5
189	NT	25,8
190	NT	27,7
191	NT	28,2
192	NT	28,7
193	NT	31
194	NT	32,4
195	NT	32,6
196	NT	33,1
197	NT	33,2
198	NT	33,6
199	NT	33,9
200	NT	34
201	NT	35
202	NT	36,5
203	NT	37,9
204	NT	39
205	NT	39,3
206	NT	39,9
207	NT	43,3
208	NT	45,1
209	NT	46,4
210	NT	48,9
211	NT	49,3
212	NT	50
213	NT	52,9
214	NT	54,4
215	NT	57,3
216	NT	70,6
217	NT	80,6
218	NT	80,7
219	NT	82,3

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
220	NT	88
221	NT	90,3
222	NT	95,2
223	NT	13% bij 10 μ M
224	NT	101
225	NT	102
226	NT	113
227	NT	115
228	NT	117
229	NT	127
230	NT	127
231	NT	131
232	NT	13,88
233	NT	30,4
234	NT	177
235	NT	198
236	NT	205
237	NT	211
238	NT	222
239	NT	235
240	NT	238
241	NT	45% bij 1 μ M
242	NT	258
243	NT	266
244	NT	297
245	NT	298
246	NT	301
247	NT	312
248	NT	329
249	NT	343
250	NT	353
251	NT	355
252	NT	370

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
253	NT	380
254	NT	380
255	NT	452
256	NT	501
257	NT	100% bij 10 μ M
258	NT	509
259	NT	577
260	NT	100% bij 10 μ M
261	NT	617
262	NT	623
263	NT	626
264	NT	704
265	NT	705
266	NT	708
267	NT	715
268	NT	16% bij 10 μ M
269	NT	839
270	>16200	839
271	NT	870
272	NT	901
273	NT	950
274	NT	1070
275	NT	1160
276	NT	14% bij 3,16 μ M
277	NT	1230
278	NT	1260
279	>9130	1370
280	NT	1430
281	NT	1550
282	NT	1660
283	NT	1700
284	NT	1720
285	NT	1800

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
286	NT	1940
287	NT	2000
288	NT	2400
289	NT	44% bij 10 μ M
290	NT	24% bij 10 μ M
291	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (6,3 μ M)
292	NT	2590
293	NT	3040
294	NT	91% bij 20 μ M
295	NT	3180
296	NT	3300
297	NT	30% bij 10 μ M
298	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
299	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
300	NT	35% bij 10 μ M
301	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
302	NT	20% bij 10 μ M
303	NT	38% bij 10 μ M
304	NT	19% bij 10 μ M
305	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
306	NT	18% bij 10 μ M
307	NT	24% bij 10 μ M

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
308	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
309	NT	26% bij 10 μ M
310	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
311	NT	80% bij 20 μ M
312	NT	21% bij 20 μ M
313	NT	70% bij 20 μ M
314	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
315	NT	5190
316	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
317	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
318	NT	geen activiteit bij hoogste dosis (10 μ M)
319	NT	6010
320	NT	46% bij 6,3 μ M
321	NT	15% bij 20 μ M
322	NT	57% bij 20 μ M
323	NT	85% bij 20 μ M
324	NT	55% bij 20 μ M
325	NT	43% bij 20 μ M
326	NT	48% bij 20 μ M
327	376	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
328	554	NT
329	1420	NT
330	1440	NT
331	2670	NT
332	2690	NT
333	3120	NT
334	5070	NT
335	5350	NT
336	6330	NT
337	7220	NT
338	7930	NT
339	9070	NT
340	50% bij 40 μ M	NT
341	16300	NT
342	13% bij 40 μ M	NT
343	53% bij 40 μ M	NT
344	40% bij 40 μ M	NT
345	49% bij 40 μ M	NT
346	38400	NT
347	NT	NT
348	NT	NT
349	NT	NT
350	NT	NT
351	NT	NT
352	NT	NT
353	NT	NT
354	NT	NT
355	NT	NT
356	NT	NT
357	NT	NT
358	NT	NT
359	NT	NT

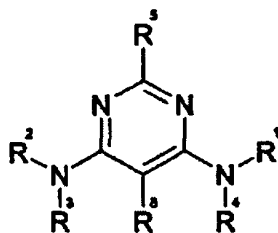
Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
360	NT	NT
361	NT	NT
362	NT	NT
363	NT	NT
364	NT	NT
365	NT	NT
366	NT	NT
367	NT	NT
368	NT	NT

Voorbeeld	Werkwijze 2 (Ki (nM))	Werkwijze 1 (Ki (nM))
369	NT	NT
370	NT	NT
371	NT	NT
372	NT	NT
373	NT	NT
374	NT	NT
375	NT	NT
376	NT	NT

NT: niet getest

Conclusies

1. Verbinding met de formule (I):



- 5 of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij:
 R^1 C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl- eventueel gesubstitueerd met methyl, alkoxy-alkyl dat 3 tot 8 koolstofatomen bevat, het- C_{0-6} alkyl-, CF_3 - C_{1-6} alkyl-, CF_3OC_{2-3} alkyl-, aryl- C_{0-6} alkyl- of C_{1-6} hydroxyalkyl is;
- R^2 het is, vooropgesteld dat de het-groep ten minste een stikstofatoom bevat of gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat; of R^2 $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_2NHCH_3$ of $NH(CH_2)_2NH(CH_3)_2$ is,
- R^3 H, C_{1-8} alkyl, $(CH_2)_pC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 3 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_xOCF_3$ of C_{1-6} hydroxyalkyl is; of R^3 en R^2 samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep vormen die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep, een spiro-bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(CH_2)_aC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_b$ het¹, $(CH_2)_cCF_3$, $(CH_2)_yOCF_3$, $(CH_2)_d$ aryl en C_{1-6} hydroxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat;
- R^4 H is; of R^1 en R^4 samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep vormen die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S,

- S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij
- 5 het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, fluor, NR⁹R¹⁰, (CH₂)_eC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_fhet¹, (CH₂)_gCF₃, (CH₂)_zOCF₃, (CH₂)_haryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl;
R⁵ H of NR¹¹R¹² is;
- 10 R⁶ en R⁷ ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_jC₃₋₇ cycloalkyl; of R⁶ en R⁷, samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
R⁸ H of C₁₋₃ alkyl is;
R⁹ en R¹⁰ ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_kC₃₋₇ cycloalkyl; of R⁹ en R¹⁰, samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of
- 15 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
R¹¹ en R¹² ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_lC₃₋₇ cycloalkyl; of R¹¹ en R¹², samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
- 20 R¹³ en R¹⁴ ieder onafhankelijk worden gekozen uit H, C₁₋₆ alkyl en (CH₂)_mC₃₋₇ cycloalkyl; of R¹³ en R¹⁴, samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep vormen;
a, b, c, d, e, f, g, h, j, k, l, m en p ieder onafhankelijk worden gekozen uit 0, 1, 2 en 3;
n 1, 2 of 3 is;
- 25 x 2 of 3 is, waarbij als x 3 is, de (CH₂)₃ groep vervangen kan worden door een vertakte alkylgroep die 3 koolstofatomen bevat;
y en z ieder onafhankelijk worden gekozen uit 1, 2 en 3;
aryl fenyl, naftyl, antracyl of fenantryl is, die ieder eventueel zijn gesubstitueerd met een of meer groepen die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, OH,
- 30 halogeen, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, SCF₃, hydroxy-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkyl-S-C₁₋₄ alkyl, aryl¹, het¹, Oaryl¹, Ohet¹, Saryl¹, Shet¹, CF₂CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃, C(O)NR¹³R¹⁴, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₇ cycloalkyl-O-C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, OC₃₋₇ cy-

cloalkyl en SC₃₋₇ cycloalkyl, waarbij de aryl¹ en het¹ groepen eventueel gesubstitueerd zijn met ten minste een groep die wordt gekozen uit C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, OC₃₋₇ cycloalkyl, halogeen, CN, OH, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, hydroxy-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, SC₁₋₆ alkyl e SCF₃;

- 5 het een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep is die ten minste een heteroatoom of een groep die onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ is, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat
- 10 dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, NR⁶R⁷, (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_bhet¹, (CH₂)_cCF₃, (CH₂)_yOCF₃, (CH₂)_daryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl;
- 15 aryl¹ fenyl, naftyl, antracyl of fenantryl is; en het¹ een aromatische of niet-aromatische 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep is die ten minste een N, O of S heteroatoom bevat, eventueel geanelleerd aan een 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een tweede 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep die ten minste een N, O of S heteroatoom bevat.

20

2. Verbinding volgens conclusie 1, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R⁸ waterstof is.

25

3. Verbinding volgens conclusie 1 of conclusie 2, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R⁴ waterstof is.

30

4. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R¹ C₃₋₇ cycloalkyl-C₀₋₆ alkyl-, eventueel gesubstitueerd met methyl, is.

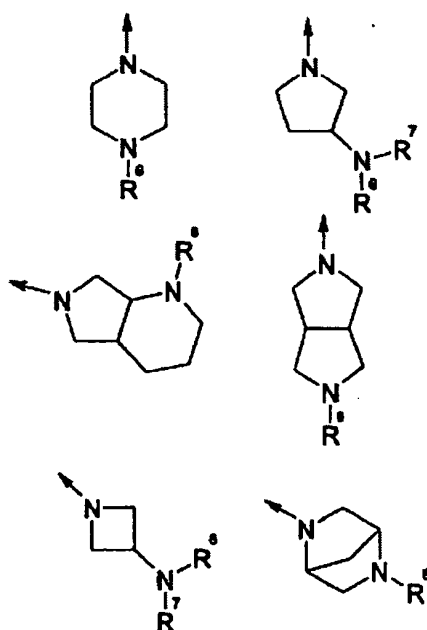
5. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R¹ C₃₋₅ cycloalkyl-C₀₋₁ alkyl-, eventueel gesubstitueerd met methyl, is.

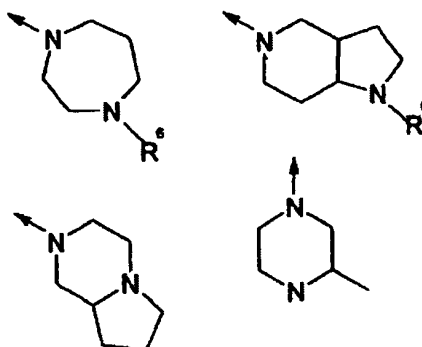
6. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^1 cyclopropyl, cyclopropylmethyl of methyl-cyclopropyl is.
- 5
7. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^1 C_1 - C_6 alkyl is.
8. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^1 ethyl, propyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, tert-butyl, 1-methylbutyl, 3-methylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1,2-dimethylpropyl of isopropyl is.
- 10
9. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 8, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep vormen die eventueel een of meer verdere heteroatomen of groepen die onafhankelijk worden gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂ bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een ring-lid bevat dat onafhankelijk wordt gekozen uit N, O, S, S(O) en S(O)₂, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(CH_2)_aC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_bhet^1$, $(CH_2)_cCF_3$, $(CH_2)_yOCF_3$, $(CH_2)_daryl$ en C_{1-6} hydroxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat.
- 15
- 20
- 25
10. Verbinding volgens conclusie 9, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende niet-aromatische heterocyclische groep vormen die eventueel een of meer verdere stikstofatomen bevat, waarbij de heterocyclische groep eventueel een overbrugde bicyclische groep is of eventueel geanelleerd is
- 30

aan een 3, 4, 5 of 6 leden tellende carbocyclische groep of een 4, 5 of 6 leden tellende heterocyclische groep welke ten minste een stikstofatoom bevat, en waarbij het ringsysteem in zijn geheel eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C_{1-6} alkyl, NR^6R^7 , $(CH_2)_aC_{3-7}$ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, $(CH_2)_b$ het¹, $(CH_2)_cCF_3$, $(CH_2)_yOCF_3$, $(CH_2)_d$ aryl en C_{1-6} hydroxyalkyl, vooropgesteld dat het ringsysteem in zijn geheel ten minste twee stikstofatomen bevat of een stikstofatoom bevat en gesubstitueerd is met een groep die ten minste een stikstofatoom bevat.

10 11. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 8, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^2 $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_2NHCH_3$, $NH(CH_2)_2NH(CH_3)_2$ is en R^3 H is.

12. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 8, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R^2 en R^3 , samen met het stikstofatoom waaraan ze gebonden zijn, een 4 tot 8 leden tellende heterocyclische groep vormen die wordt gekozen uit de volgende ringsystemen:





waarbij het ringsysteem in zijn geheel gesubstitueerd kan zijn met een of meer C₁₋₆ alkyl- of (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkylgroepen.

5 13. Verbinding volgens conclusies 12, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R⁶ en R⁷ onafhankelijk worden gekozen uit H of CH₃.

10 14. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 3, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R³ H is en R² een pyrrolidinylgroep is, welke eventueel is gesubstitueerd met een of meer substituenten die onafhankelijk worden gekozen uit C₁₋₆ alkyl, NR⁶R⁷, (CH₂)_aC₃₋₇ cycloalkyl, alkoxyalkyl dat 2 tot 8 koolstofatomen bevat, (CH₂)_bhet¹, (CH₂)_cCF₃, (CH₂)_yOCF₃, (CH₂)_daryl en C₁₋₆ hydroxyalkyl.

15

15. Verbinding volgens een der voorgaande conclusies, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij R⁵ H of NH₂ is.

20 16. Verbinding volgens conclusie 1, of een farmaceutisch en/of veterinair aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, waarbij de verbinding wordt gekozen uit

N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,

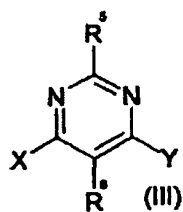
25 N⁴-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diaminetartraat,

N⁴-isobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,

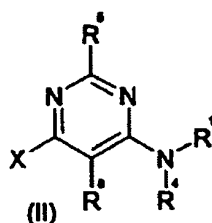
- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- N-isobutyl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
- N-(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-4-amine,
- 5 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -cyclopropyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -cyclobutyl-6-[(4aR*,7aR*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-
- 10 2,4-diamine,
- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)- N^4 -(3,3,3-trifluoropropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -cyclopropylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(3,3-dimethylbutyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- 15 N^4 -(3-fluorbenzyl)-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -cyclopentylmethyl-6-(3-methylamino-azetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -isobutyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(2-methoxybenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 20 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3R)-3-methylpiperazine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -ethyl-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- 6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -(2-methylbutyl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(2,5-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 25 N^4 -(2,3-difluorbenzyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -butyl-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -(2-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -isobutyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- 30 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 6-[3-methyl-3-(methylamino)azetidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,

- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-(3-pyrrolidine-1-ylazetidine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(isopropylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 5 N^4 -(tert-butyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -(1-methylcyclopropyl)pyrimidine-2,4-diamine,
- N^4 -(tert-butyl)-6-[(4aS*,7aS*)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 10 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-piperazine-1-ylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine-hydrochloride,
- N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(3aR*,7aS*)-octahydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-5-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 15 6-piperazine-1-yl- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(4aR,7aR)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -(2,2-dimethylpropyl)-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
- 20 N^4 -(cyclopropylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -isopropyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
4-[3-(methylamino)azetidine-1-yl]-6-(4-methylpiperidine-1-yl)pyrimidine-2-amine,
- 25 N^4 -(cyclopentylmethyl)-6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
 N^4 -cyclobutyl-6-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]pyrimidine-2,4-diamine,
6-[(3R)-3-(methylamino)pyrrolidine-1-yl]- N^4 -propylpyrimidine-2,4-diamine en
- 30 N^4 -ethyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine.

17. Farmaceutische samenstelling welke een verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 16, of een farmaceutische en/of veterinaire aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, samen met een farmaceutisch aanvaardbaar excipiëns omvat.
- 5 18. Verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 16, of een farmaceutisch en/of veterinaire aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, voor toepassing als een medicament.
19. Toepassing van een verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 16, of een
10 farmaceutisch en/of veterinaire aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, voor de bereiding van een medicament voor de behandeling van een ziekte waarvoor een H₄-ligande is geïndiceerd.
20. Toepassing volgens conclusie 19, voor de bereiding van een medicament voor het
15 behandelen van een ziekte die wordt gekozen uit ontstekingen, ademhalingsziekten (b.v. volwassen ademnoodsyndroom, acuut ademnoodsyndroom, bronchitis, chronische bronchitis, chronische obstructieve pulmonaire ziekte, cystische fibrose, astma, emfyseem, rhinitis, chronische sinusitis), allergie; door allergie geïnduceerde luchtwegresponsen, allergische rhinitis, virale rhinitis, niet-allergische rhinitis, blijvende en seizoengebonden rhinitis, neusverstopping, allergische verstopping, vrouwelijke en mannelijke seksuele stoornis, huidziekten zoals dermatitis en psoriasis, hartstoornissen zoals myocardiale ischemie en arrhythmie, ziektes van het maag-darm-kanaal zoals maagontsteking, ziekte van Crohn en maagzweer, kanker, reumatische artritis, hypotensie, pijn en overactieve blaasaandoeningen.
- 25 21. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 16, welke de stappen omvat van:
- (a) het laten reageren van een verbinding met de formule (III)

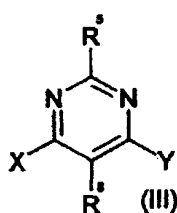


- 30 met een amine HN(R¹)(R⁴) voor het verschaffen van een verbinding met de formule (II)



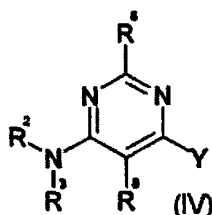
gevolgd door reactie met een amine $\text{HN}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ voor het verschaffen van een verbinding met de formule (I); of

(b) het laten reageren van een verbinding met de formule (III)



5

met een amine $\text{HN}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ voor het verschaffen van een verbinding met de formule (IV)



gevolgd door reactie met een amine $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^4)$ voor het verschaffen van een verbinding met de formule (I).

10

22. Combinatie van een verbinding volgens een der conclusies 1 tot en met 16, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, met (een) ander(e) therapeutisch(e) middel(en), gekozen uit:

15

- Histamine- H_1 -receptor-antagonisten, in het bijzonder loratidine, desloratidine, fexofenadine en cetirizine
- Histamine- H_3 -receptor-antagonisten
- Histamine- H_2 -receptor-antagonisten
- Leukotriene-antagonisten, waaronder antagonisten van LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 en LTE_4 ; bijvoorbeeld Montelukast

20

- Fosfodiesterase-inhibitoren, waaronder PDE3-inhibitoren, PDE4-inhibitoren, PDE5-inhibitoren, PDE7-inhibitoren en inhibitoren van twee of meer fosfodiesterasen, zoals duale PDE3/PDE4-inhibitoren
- neurotransmitter-heropname-inhibitoren, in het bijzonder fluoxetine, setraline, paroxetine, ziprasidon
- 5 • 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitoren of 5-lipoxygenase-activerend-eiwit (FLAP) antagonisten
- α_1 - en α_2 -adrenoceptor-agonist-vasoconstrictor-sympathomimetische middelen voor toepassing als anticongestiemiddelen
- 10 • Muscarine-M3-receptor-antagonisten of anticholinerge middelen
- β_2 -adrenoceptor-agonisten
- Tweevoudig werkzame β_2 /M3-middelen
- Xanthinen, zoals theofylline en aminofylline
- Niet-steroidale ontstekingsremmers, zoals natriumcromoglycaat en nedocromilnatrium
- 15 • Ketotifen
- COX-1-inhibitoren (NSAID's) en COX-2-selectieve inhibitoren
- Orale of geïnhaleerde glucocorticosteroiden
- Monoklonale antilichamen die werkzaam zijn tegen endogene ontstekingsentiteiten
- 20 • Anti-tumor-necrosefactor (anti-TNF- α) middelen
- Hechtingsmolecuul-inhibitoren, waaronder VLA-4-antagonisten
- Kinine-B₁- en -B₂-receptor-antagonisten
- Immuno-onderdrukkende middelen
- 25 • Inhibitoren van matrix-metalloproteasen (MMP's)
- Tachykinine-NK₁-, -NK₂- en -NK₃-receptor-antagonisten
- Elastase-inhibitoren
- Adenosine-A2a-receptor-agonisten
- Inhibitoren van urokinase
- 30 • Verbindingen die werkzaam zijn op dopamine-receptoren, b.v. D2-agonisten
- Modulators van de NF κ b-route, b.v. IKK-inhibitoren
- Middelen die kunnen worden ingedeeld als mucolytica of antitussiva

- Antibiotica
- Modulatoren van cytokine-signaal routes, zoals p38-MAP-kinase-inhibitoren, syk-tyrosine-kinase-inhibitoren of JAK-kinase-inhibitoren
- Modulatoren van de prostaglandine-routes, waaronder inhibitoren van H-PDGS
- 5 en antagonisten van DP-1 en CRTH2
- Antagonisten van chemokine-receptoren CXCR1 en CXCR2
- Antagonisten van chemokine-receptoren CCR3, CCR4 en CCR5
- Inhibitoren van cytosool en oplosbaar fosfolipase A₂ (cPLA₂ en sPLA₂)
- Prostaglandine-D2-receptor-antagonisten (DP1 en CRTH2)
- 10 • Inhibitoren van prostaglandine-D-synthase (PGDS)
- Inhibitoren van fosfoinositide-3-kinase,
- HDAC-inhibitoren,
- p38-inhibitoren en/of
- CXCR2-antagonisten.

2000323

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE		
	P6012530NL		
Nederlands aanvraag nr.	Indieningsdatum		
2000323	20-11-2006		
	Ingeroepen voorrangdatum		
	20-12-2005		
Aanvrager (Naam)			
Pfizer Limited			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr.		
	SN 48215		
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de internationale classificatie (IPC)			
C07D239/48	C07D239/50	C07D403/04	C07D403/12
C07D487/04	A61K31/505	A61P29/00	A61P11/00
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimumdocumentatie			
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen		
IPC 8	C07D		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III.	<input type="checkbox"/>	GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES	(opmerkingen op aanvullingsblad)
IV.	<input type="checkbox"/>	GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING	(opmerkingen op aanvullingsblad)

RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar de stand van de techniek
NL 2000323

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP

INV. C07D239/48 C07D239/50 C07D403/04 C07D403/12 C07D487/04
 A61K31/505 A61P29/00 A61P11/00

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
C07D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het onderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	WO 2005/054239 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SATO HIROKI [JP]; TANAKA KAZUHO [JP]; SHIMAZU) 16 juni 2005 (2005-06-16) conclusies 1,10 -----	1-22
A	EP 1 505 064 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 9 februari 2005 (2005-02-09) conclusies 1,11 -----	1-22
A	STARK H: "Recent advances in histamine H3/H4 receptor ligands" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, deel 13, nr. 6, 2003, bladzijden 851-865, XP002298271 ISSN: 1354-3776 in de aanvraag genoemd alinea [0003] -----	1-22
	-/--	

Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

Leden van dezelfde octroofamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten	*T* na de indieningsdatum of de voorrangsdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwarend is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding
A niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft	*X* de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur
D in de octrooiaanvraag vermeld	*Y* de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht
E eerdere octrool(aanvraag), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven	*G* lid van dezelfde octroofamilie of overeenkomstige octroolpublicatie
L om andere redenen vermelde literatuur	
O niet-schriftelijke stand van de techniek	
P tussen de voorrangsdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur	

Datum waarop het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type werd voltooid

26 Juni 2007

Verzenddatum van het rapport van het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Bakboord, Joan

**RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek
NL 2000323

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	<p>TERZIOGLU N ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H4 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, deel 14, nr. 21, 1 november 2004 (2004-11-01), bladzijden 5251-5256, XP004580509 ISSN: 0960-894X in de aanvraag genoemd tabel 1</p>	1-22
A	<p>----- WO 2004/022537 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; CAI HUI [US]; CARRUTHERS NICHOLAS I [US] 18 maart 2004 (2004-03-18) in de aanvraag genoemd conclusie 3 -----</p>	1-22

**RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

NL 2000323

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2005054239	A	16-06-2005	GEEN
EP 1505064	A	09-02-2005	WO 2005014556 A1 17-02-2005
WO 2004022537	A	18-03-2004	AT 325125 T 15-06-2006 AU 2003272285 A1 29-03-2004 CA 2497868 A1 18-03-2004 DE 60305052 T2 21-12-2006 DK 1543011 T3 07-08-2006 EP 1543011 A2 22-06-2005 ES 2264534 T3 01-01-2007 JP 2006500394 T 05-01-2006 PT 1543011 T 31-08-2006



File No. SN48215	Filing date (day/month/year) 20.11.2006	Priority date (day/month/year) 20.12.2005	Application No. NL2000323
International Patent Classification (IPC) INV. C07D239/48 C07D239/50 C07D403/04 C07D403/12 C07D487/04 A61K31/505 A61P29/00 A61P11/00			
Applicant Pfizer Limited te Sandwich, Groot-Brittannië (GB)			

This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the application
- Box No. VIII Certain observations on the application

	Examiner Bakboord, Joan
--	----------------------------

WRITTEN OPINION

Application number
NL2000323

Box No. I Basis of this opinion

1. This opinion has been established on the basis of the latest set of claims filed before the start of the search.
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - a sequence listing
 - table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - on paper
 - in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - contained in the application as filed.
 - filed together with the application in electronic form.
 - furnished subsequently for the purposes of search.
3. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Inventive step	Yes: Claims	
	No: Claims	1-22
Industrial applicability	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The present claims relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see the examples. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims.

The search of the claims was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, compounds of formula I in which R⁵ is hydrogen or NH₂, R⁶ is hydrogen, R⁴ is hydrogen, R² is het, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₂NHCH₃, NH(CH₂)₂(CH₃)₂ or R² and R³ together with the nitrogen atom to which they are bound form one of the ringsystems as defined in claim 12.

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to pyrimidine derivatives and their use as histamine H₄ receptor ligands.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/054239 A

D2: EP-A-1 505 064

D3: STARK H: "Recent advances in histamine H₃/H₄ receptor ligands" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 6, 2003, pages 851-865, XP002298271 ISSN: 1354-3776, cited in the application

D4: TERZIOGLU N ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 21, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 5251-5256, XP004580509 ISSN:

0960-894X, cited in the application
D5: WO 2004/022537 A, cited in the application

V.3 Novelty

Document D1 discloses 2-aminopyrimidine derivatives differing from the compounds of the present application in that the group NR^2R^3 is aryl or heteroaryl the compounds are histamine H_4 receptor antagonists.

Document D2 discloses 2-aminopyrimidine derivatives differing from the compounds of the present application in that the group NR^2R^3 is phenyl or naphthyl. The compounds are histamine H_4 receptor antagonists.

Documents D3-D5 all disclose histamine H_4 receptor antagonists which are not based on a pyrimidine core structure.

A compound of formula I in which R^5 is hydrogen or NH_2 , R^8 is hydrogen, R^4 is hydrogen, R^2 is het, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_2NHCH_3$, $NH(CH_2)_2(CH_3)_2$ or R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are bound form one of the ringsystems as defined in claim 12 is disclosed in none of the documents. Claims 1-16 therefore seem to be novel.

Claim 17 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 18 describes a compound of formula I for use as a medicament and is novel by consequence.

Claims 19 and 20 describe the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament and are novel by consequence.

Claim 21 describes a process for preparing a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 22 describes a combination of a compound of formula I with other therapeutic agents and is novel by consequence.

V.4 Inventive step

- V.4.1 Starting from documents D1 and D2 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved pyrimidine derivatives which can be used as histamine H₄ receptor ligands. The solution of the applicant resides in replacing the 6-aryl or 6-heteroaryl group by an amino group (NR²R³). The applicant shows that certain of the compounds of formula I are inhibitors of histamine H₄. As the structural changes have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded to involve an inventive step, see however point V.4.2.
- V.4.2 The scope of the claims is too broad. Examples are given only for compounds of formula I in which R⁵ is hydrogen or NH₂, R⁶ is hydrogen, R⁴ is hydrogen, R² is het, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₂NHCH₃, NH(CH₂)₂(CH₃)₂ or R² and R³ together with the nitrogen atom to which they are bound form one of the ringsystems as defined in claim 12. All the other structural variations seem to embrace possibilities not yet explored by the applicant which might not solve the technical problem. Therefore inventive step can at present not be acknowledged.