



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20110470 T1

HR P20110470 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHOTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 239/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.07.2011.

(21) Broj predmeta: P20110470T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.06.2011.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2008063715
Datum podnošenja međunarodne prijave: 13.10.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08838451.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 13.10.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009047359
Datum međunarodne objave: 16.04.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2212297 A1
Datum objave europske prijave patenta: 04.08.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2212297 B1
Datum objave europskog patenta: 25.05.2011.

(31) Broj prve prijave: 998821 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.10.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Ingenium Pharmaceuticals GmbH, Fraunhoferstrasse 13, 82152
Martinsried, DE**

(72) Izumitelji:

Hans Allgeier, Lichsenweg 20, 79541 Loerrach-haagen, DE
Martin Augustin, Seefelder Strasse 2, 82229 Seefeld-hechendorf, DE
Anke Mueller, Richard-Wagner-Strasse 22, 82110 Germering, DE
Lutz Zeitlmann, Juttastrasse 15, 80636 Muenchen, DE
Andreas Marquardt, Auf den Hunnen 31, 28239 Bremen, DE
Michael A. Pleiss, 848 Stella Ct., Sunnyvale, 94087-1355 CA, US
Ulrich Heiser, Franz-Schubert-Strasse 5, 06108 Halle/Saale, DE
André Johannes Niestroj, Thaelmannplatz 1, 06193 Sennowitz, DE

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

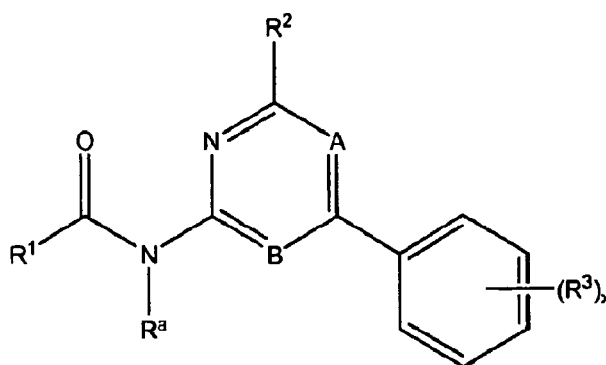
(54) Naziv izuma:

INHIBITORI PROTEINSKIH KINAZA

HR P20110470 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

5 1. Spoj opće Formule I:



Formula (I)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, solvat ili polimorf, uključujući sve njegove tautomere i stereoizomere, naznačen time što:

A je N, a B je CH, C(C₁₋₄alkil) ili C(NH₂),

R^a je H ili metil;

R¹ se bira iz skupine koju čine:

C₁₋₈alkil; -NR⁶R⁷, C₁₋₆alkil-NR⁶R⁷, R²⁰, -C₁₋₆alkil-R²⁰, -C₁₋₆alkil-C(O)OR⁴, C₁₋₆alkil-C(O)R⁴, -NR¹⁰-(C₁₋₆alkil)-NR⁶R⁷, -NR¹⁰-(C₁₋₆alkil)-R²⁰, -NR¹⁰-(C₁₋₆alkil)-C(O)OR⁴, -NR¹⁰R²⁰, O-(C₁₋₆alkil)-NR⁶R⁷, -O-(C₁₋₆alkil)-R²⁰, -O-(C₁₋₆alkil)-C(O)OR⁴, -OR²⁰, C₁₋₆alkil-OR²⁰, C₁₋₆alkil-SR²⁰, C₁₋₆alkil-NR¹⁰R²⁰, (C₁₋₆alkil)-O-(C₁₋₆alkil)-R²⁰, (C₁₋₆alkil)-S-(C₁₋₆alkil)-R²⁰, C(O)R²⁰,

gdje alkilni ostaci mogu biti nerazgranati ili razgranati i mogu biti supstituirani s jednim ili više supstituenata, koje se bira između halogena, metoksi, etoksi, NR⁶R⁷ ili heterocikličkog prstena s dušikom;

R⁴ predstavlja H ili C₁₋₄-alkil;

svakog od R⁶ i R⁷ neovisno se bira iz skupine koju čine H, C₁₋₆alkil, hidroksi-C₂₋₆alkil-;

R¹⁰ predstavlja H ili C₁₋₄alkil;

R²⁰ se bira između arila, heteroarila, karbociklila i heterociklila i mogu biti supstituirani s jednim ili više supstituenata, koje se bira između:

C₁₋₆alkila, C₂₋₆alkenila, C₂₋₆alkinila, od kojih bilo koji može biti supstituiran s jednim ili više halogenih ili OH supstituenata;

R²¹, -C₁₋₄alkil-R²¹, OR²¹, O(C₁₋₄alkil)R²¹, SR²¹, SOR²¹, SO₂R²¹, C(O)R²¹, C₁₋₄alkil-OR²¹,

-O(C₂₋₆alkenil), -O(C₂₋₆alkinil), od kojih bilo koji može biti supstituiran s jednim ili više halogenih ili OH supstituenata;

OR²², -SR²², -SOR²², -SO₂R²², -C(O)R²², -C(O)OR²², -C₁₋₄alkil-O-R²², -C₁₋₄alkil-O-C₁₋₄alkil-O-R²², C₁₋₄alkil-C(O)R²², -C₁₋₄alkil-C(O)OR²², NR¹¹C(O)R²², NR¹¹C(O)OR²², -SO₂-NR¹¹R¹², -C(O)-NR¹¹R¹², -C₁₋₄alkil-C(O)-NR¹¹R¹², -NH-SO₂R¹⁵, -N(C₁₋₄alkil)-SO₂R¹⁵, -(C₁₋₄alkil)NR¹¹R¹², NR¹¹R¹², -(C₁₋₆alkil)NR¹¹R¹², nitro, halogena, cijano i hidroksila; te kada je R²⁰ karbociklilna ili heterociklilna ili aromatska skupina, u kojoj je aromatski prsten kondenziran s nearomatskim prstenom, R²⁰ može dodatno biti supstituiran s okso;

R²¹ se bira između arila, heteroarila, karbociklila i heterociklila i može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata, kao što je definirano niže;

kada je R^{21} arilna ili heteroarilna skupina, može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se bira između: metila, metoksi, halogena, halogenmetil fluormetoksi ili trifluormetoksi;

5 kada je R^{21} karbociklička ili heterociklička skupina, može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se bira između metila, okso ili halogena;

R^{22} je vodik ili C_{1-6} alkil, izborno supstituiran s halogenom ili hidroksilom;

10 svaki od R^{11} i R^{12} neovisno predstavlja supstituent kojeg se bira između H ili C_{1-4} alkila, ili su R^{11} i R^{12} tako vezani da zajedno tvore 3-8-eročlani nearomatski prsten;

R^{15} predstavlja H ili C_{1-4} alkil;

15 R^2 predstavlja H;

svaki R^3 neovisno predstavlja supstituent kojeg se bira iz skupine koju čine C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} halogenalkil, C_{3-8} cikloalkil (izborno supstituiran s metilom, okso ili halogenom), fenil (izborno supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-C_{1-6}$ alkil-OH, $-C_{1-4}$ alkilfenil (izborno supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), C_{1-6} alkoksi-, C_{1-6} alkeniloksi, C_{3-6} alkiniloksi-, C_{1-6} halogenalkoksi-, $-O-C_{3-8}$ cikloalkil, $-O-C_{1-4}$ alkil- C_{3-8} cikloalkil, $-O$ -fenil (izborno supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-O-C_{1-4}$ alkilfenil (izborno supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-S(C_{1-6}alkil)$, $-SO(C_{1-6}alkil)$, $-SO_2C_{1-6}alkil$, $-SO_2C_{3-8}cikloalkil$, $-SO_2-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C(O)C_{3-8}cikloalkil$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkil$, $-C(O)-NR^{31}R^{32}$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{3-7}cikloalkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OH$, $-C_{1-4}alkil-C(O)C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)-NR^{31}R^{32}$, $-NH-SO_2R^{33}$, $-N(C_{1-4}alkil)-SO_2R^{33}$, $-(C_{1-4}alkil)NR^{31}R^{32}$, $NR^{31}R^{32}$, $-(C_{1-6}alkil)NR^{31}R^{32}$, nitro, halogen, cijano, hidroksil;

30 svaki od R^{31} i R^{32} neovisno predstavlja supstituent kojeg se bira između H, C_{1-4} alkila ili C_{1-4} halogenalkila, ili su R^{31} i R^{32} tako vezani da zajedno tvore 3-8-eročlani nearomatski prsten;

R^{33} predstavlja H ili C_{1-4} alkil;

35 x je 1 ili 2 i predstavlja broj neovisno odabranih supstituenata R^3 na fenilnom prstenu.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što:

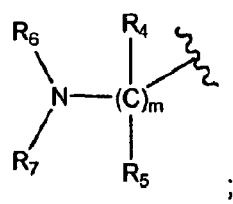
A je N, a B je CH, $C(C_{1-4}alkil)$ ili $C(NH_2)$,

R^1 se bira iz skupine koju čine:

40

C_{1-8} alkil;

C_{1-8} halogenalkil;



45

aril;

heteroaril;

C_{3-12} karbociklil;

50

heterociklil;

$-C_{1-6}alkil$ -aril;

55

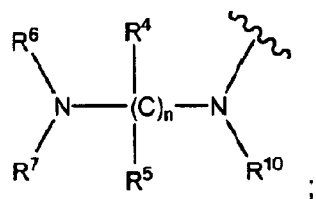
$-C_{1-6}alkil$ -heteroaril;

-C₁₋₆alkil-karbociklil;

-C₁₋₆alkil-heterociklil;

-C₁₋₆alkil-C(O)OH;

-C₁₋₆alkil-C(O)OC₁₋₄alkil;



-NR¹⁰C₁₋₆alkil-aril;

-NR¹⁰C₁₋₆alkil-heteroaril;

-NR¹⁰C₁₋₆alkil-karbociklil;

-NR¹⁰C₁₋₆alkil-heterociklil;

-NR¹⁰C₁₋₆alkil-C(O)OH;

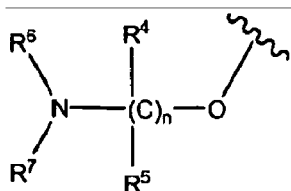
-NR¹⁰C₁₋₆alkil-C(O)OC₁₋₄alkil;

-NR¹⁰aril;

-NR¹⁰heteroaril;

-NR¹⁰karbociklil;

-NR¹⁰heterociklil;



-OC₁₋₆alkil-aril;

-OC₁₋₆alkil-heteroaril;

-OC₁₋₆alkil-karbociklil;

-OC₁₋₆alkil-heterociklil;

-OC₁₋₆alkil-C(O)OH;

-OC₁₋₆alkil-C(O)OC₁₋₄alkil;

-Oaril;

-Oheteroaril;

-Okarbociklil; i

-Oheterociklil;

gdje bilo koji od gore navedenih arila i heteroarila može izborno biti supstituiran s jednom ili više skupina, koje se neovisno bira iz skupine koju čine C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, C₁₋₆halogenalkil, C₃₋₈cikloalkil (izborno supstituiran s metilom, okso ili halogenom), fenil (izborno supstituiran s metilom, metoksi, halogenom,

halogenmetilfluormetoksi ili trifluormetoksi), $-C_{1-6}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkilfenil$ (gdje je fenil izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilfluormetoksi ili trifluormetoksi), $C_{1-6}alkoksi-$, $C_{1-6}alkeniloksi$, $C_{3-6}alkiniloksi-$, $C_{1-6}halogenalkoksi-$, $-O-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-C_{1-4}alkil-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-fenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-O-C_{1-4}alkilfenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-S(C_{1-6}alkil)$, $-SO(C_{1-6}alkil)$, $-SO_2(C_{1-6}alkil)$, $-SO_2C_{3-8}cikloalkil$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-COC_{1-6}alkil$, $-C(O)C_{3-8}cikloalkil$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkil$, $-C(O)-NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{3-7}cikloalkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)C_6alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OH$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OC_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)-NR^{11}R^{12}$, $-NH-SO_2R^{15}$, $-N(C_{1-4}alkil)-SO_2R^{15}$, $-(C_{1-4}alkil)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$, $-(C_{1-6}alkil)NR^{11}R^{12}$, nitro, halogen, cijano i hidroksil; i

gdje bilo koji od gore navedenih karbociklila i heterociklila može izborna biti supstituiran s jednom ili više skupina, koje se neovisno bira iz skupine koju čine $C_{1-6}alkil$, $C_{2-6}alkenil$, $C_{2-6}alkinil$, $C_{1-6}halogenalkil$, $C_{3-8}cikloalkil$ (izborna supstituiran s metilom, okso ili halogenom), fenil (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-C_{1-6}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkilfenil$ (gdje je fenil izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $C_{1-6}alkoksi-$, $C_{1-6}alkeniloksi$, $C_{3-6}alkiniloksi-$, $C_{1-6}halogenalkoksi-$, $-O-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-C_{1-4}alkil-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-fenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilfluormetoksi ili trifluormetoksi), $-O-C_{1-4}alkilfenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilfluormetoksi ili trifluormetoksi), $-S(C_{1-6}alkil)$, $-SO(C_{1-6}alkil)$, $-SO_2C_{1-6}alkil$, $-SO_2C_{3-8}cikloalkil$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C(O)C_{3-8}cikloalkil$, $-C(O)OH$, $-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C(O)-NR^{11}R^{12}$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{3-7}cikloalkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OH$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OC_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)-NR^{11}R^{12}$, $-NH-SO_2R^{15}$, $-N(C_{1-4}alkil)-SO_2R^{15}$, $-(C_{1-4}alkil)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(C_{1-6}alkil)NR^{11}R^{12}$, nitro, halogen, cijano, hidroksil i okso;

R^2 predstavlja H;

R^3 predstavlja supstituent kojeg se bira iz skupine koju čine $C_{1-6}alkil$, $C_{2-6}alkenil$, $C_{2-6}alkinil$, $C_{1-6}halogenalkil$, $C_{3-8}cikloalkil$ (izborna supstituiran s metilom, okso ili halogenom), fenil (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-C_{1-6}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkilfenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $C_{1-6}alkoksi-$, $C_{1-6}alkeniloksi$, $C_{3-6}alkiniloksi-$, $C_{1-6}halogenalkoksi-$, $-O-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-C_{1-4}alkil-C_{3-8}cikloalkil$, $-O-fenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-O-C_{1-4}alkilfenil$ (izborna supstituiran s metilom, metoksi, halogenom, halogenmetilom, fluormetoksi ili trifluormetoksi), $-S(C_{1-6}alkil)$, $-SO(C_{1-6}alkil)$, $-SO_2C_{1-6}alkil$, $-SO_2C_{3-8}cikloalkil$, $-SO_2-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C(O)C_{3-8}cikloalkil$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkil$, $-C(O)-NR^{31}R^{32}$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-OH$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil-O-C_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-O-C_{3-7}cikloalkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)C_{1-6}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OH$, $-C_{1-4}alkil-C(O)OC_{1-4}alkil$, $-C_{1-4}alkil-C(O)-NR^{31}R^{32}$, $-NH-SO_2R^{33}$, $-N(C_{1-4}alkil)-SO_2R^{33}$, $-(C_{1-4}alkil)NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-(C_{1-6}alkil)NR^{31}R^{32}$, nitro, halogen, cijano, hidroksil;

R^4 i R^5 neovisno predstavljaju H ili $C_{1-4}alkil$;

svakog od R^6 i R^7 neovisno se bira iz skupine koju čine H, $C_{1-6}alkil$, hidroksi- $C_{2-6}alkil-$;

R^{10} predstavlja H ili $C_{1-4}alkil$;

svaki od R^{11} i R^{12} neovisno predstavlja supstituent kojeg se bira između H ili $C_{1-4}alkila$, ili su R^{11} i R^{12} tako vezani da zajedno tvore 3-8-eročlani nearomatski prsten;

R^{15} predstavlja H ili $C_{1-4}alkil$;

svaki od R^{31} i R^{32} neovisno predstavlja supstituent kojeg se bira između H, $C_{1-4}alkila$ ili $C_{1-4}halogenalkila$, ili su R^{31} i R^{32} tako vezani da zajedno tvore 3-8-eročlani nearomatski prsten;

R^{33} predstavlja H ili $C_{1-4}alkil$;

x je 1 ili 2 i predstavlja broj neovisno odabranih supstituenata R^3 na fenilnom prstenu;

m predstavlja cijeli broj 1-4; i

n predstavlja cijeli broj 2-4.

3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što, neovisno ili u bilo kojoj kombinaciji:

R^a je vodik;

B je CH ili C_{1-4} alkil;

R^2 je hidrogen,

R^3 je halogen, C_{1-6} alkoksi, -O- C_{1-4} alkilfenil (primjerice -O-benzil) ili -OC $_{1-4}$ alkil- C_{3-8} cikloalkil; i

x je 1 ili 2.

4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što, neovisno ili u bilo kojoj kombinaciji:

B je CH;

R^2 je vodik; i

R^3 je halogen, metoksi, etoksi, izopropiloksi, benziloksi ili -OCH₂ciklopropil.

5. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 3 do 4, **naznačen time** što x je 1, a R^3 predstavlja C_{1-6} alkoksi, -O- C_{1-4} alkilfenil ili -O- C_{1-4} alkil- C_{3-8} cikloalkil;

ili

gdje x je 2, jedna od skupina R^3 je metoksi, etoksi, -izopropiloksi, benziloksi ili (1-ciklopropil)metoksi, a druga skupina R^3 je halogen.

6. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što R^1 je:

- C_{1-6} alkil;

- R^{20} ;

-C(O) R^{20} ;

- C_{1-6} alkil- R^{20} ,

gdje je alkilna skupina izborno supstituirana s halogenom, metoksi, etoksi, -NR⁶R⁷ ili heterocikličnim prstenom s dušikom;

- C_{1-6} alkil-OR²⁰;

-(C_{1-6} alkil)-O-(C1-C6alkil)- R^{20} ;

- C_{1-6} alkil-NR¹⁰R²⁰;

- C_{1-6} alkil-SR²⁰;

-NR¹⁰R²⁰;

-NR⁶R⁷;

-NR¹⁰-(C_{1-6} alkil)-NR⁶R⁷ ili

-NR¹⁰-(C_{1-6} alkil)-C(O)OH;

gdje su R^6 , R^7 , R^{10} i R^{20} definirani kao u patentnom zahtjevu 1.

7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačen time** što R^1 predstavlja R^{20} ili NR¹⁰R²⁰, a R^{20} je supstituirana ili nesupstituirana karbociklična, heterociklična, arilna ili heteroarilna skupina;

ili

R^1 je supstituirana karbociklična skupina, gdje je supstituent na istom atomu koji povezuje karbocikličnu skupinu s ostatkom molekule;

ili

R^1 predstavlja $C(O)R^{20}$, a R^{20} je arilna ili heteroarilna skupina, koja može biti nesupstituirana ili supstituirana kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1, ili heterociklična skupina.

8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time** što R^{20} je fenilna ili 6-eročlana heterociklična skupina.

9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačen time** što R^1 predstavlja C_{1-6} alkil- R^{20} , a R^{20} je arilna, heteroarilna ili heterociklična skupina, od kojih bilo koja može izborno biti supstituirana kao što je iznijeto u patentnom zahtjevu 1;

ili

R^1 predstavlja C_{1-6} alkil- OR^{20} , $-(C_{1-6}$ alkil)-O-(C1-C6alkil)- R^{20} , C_{1-6} alkil- $NR^{10}R^{20}$ ili C_{1-6} alkil- SR^{20} , a R^{20} je arilna ili heteroarilna skupina, izborno supstituirana kao što je iznijeto u patentnom zahtjevu 1.

10. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** što R^{20} je 5- ili 6-eročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora ili dušika.

11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time** što heterociklični prsten R^{20} je nesupstituiran ili je supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između okso, $-C_{1-4}$ alkila, $-C_{1-4}$ alkil-O- C_{1-4} alkila, $-C(O)C_{1-4}$ alkila, $-C(O)OC_{1-4}$ alkila, halogena i $-C_{1-4}$ alkil R^{21} .

12. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time** što R^{20} predstavlja cikloalkilnu skupinu, koja je nesupstituirana ili je supstituirana s jednim ili više $-C_{1-8}$ alkila, okso, $-NH_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ alkila, $-NHC(O)OC_{1-4}$ alkila, $-C(O)NH_2$, izborno supstituiranih arilnih ili heteroarilnih skupina.

13. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** što R^{20} predstavlja naftil ili fenil, izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se bira između $-NH-SO_2C_{1-4}$ alkila, C_{1-4} alkila, $-O(C_{1-4}$ alkil), $-NHR^{12}$, gdje R^{12} je definiran kao gorc, arila, heteroarila, nitro i halogena.

14. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** što R^{20} predstavlja monociklički 5- ili 6-eročlani heteroarilni prstenasti sustav;

ili

R^{20} predstavlja bicikličku heteroarilnu skupinu, koju čini fenil kondenziran s nezasićenim heterocikličnim prstenom, ili heteroarilni ostatak kondenziran s nezasićenim prstenom, koji izborno sadrži jedan ili više dodatnih heteroatoma.

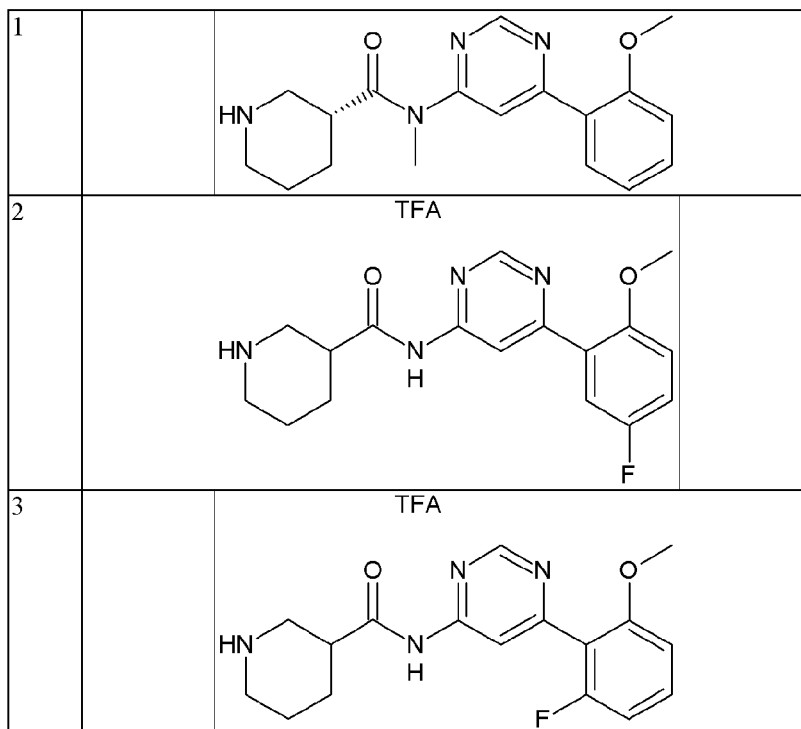
15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time** što R^{20} je nesupstituiran ili je supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se bira između C_{1-4} alkila, halogena, $-(C_{1-4}$ alkil)-O- R^{21} ili R^{21} , gdje R^{21} je nesupstituirani fenil ili heteroaril.

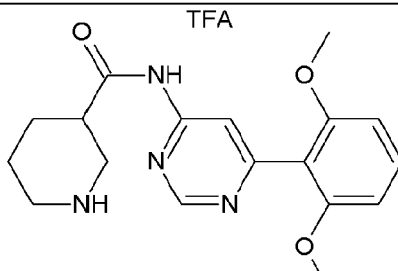
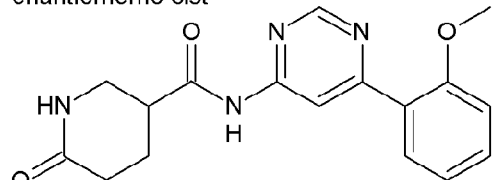
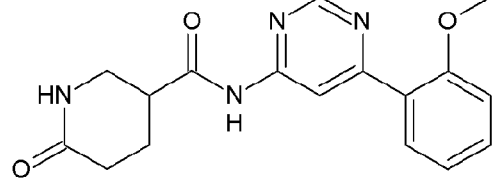
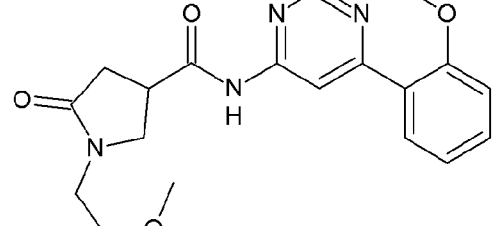
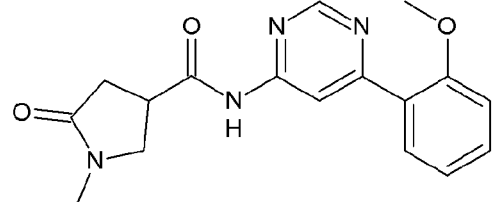
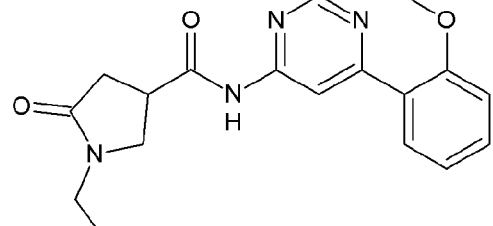
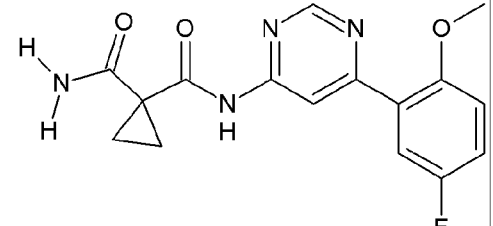
16. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time** što R^1 je $-NR^6R^7$; ili $-NR^{10}-(C_{1-6}$ alkil)- NR^6R^7 , a svaki od R^6 i R^7 je neovisno vodik ili C_{1-4} alkil

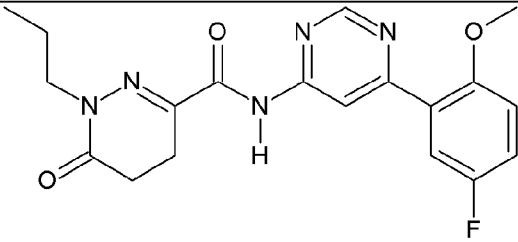
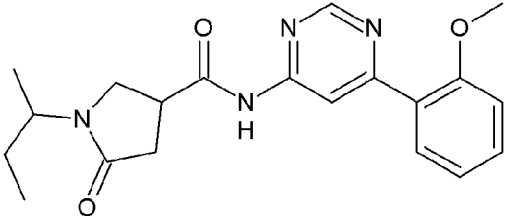
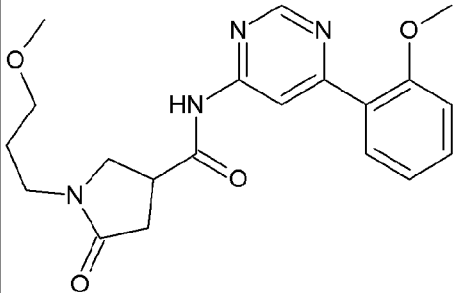
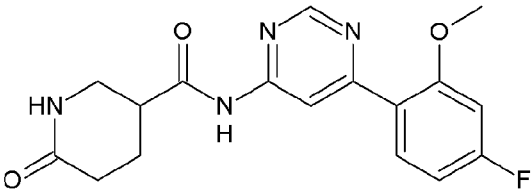
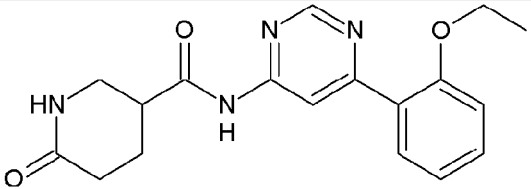
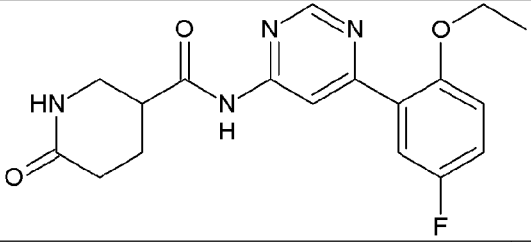
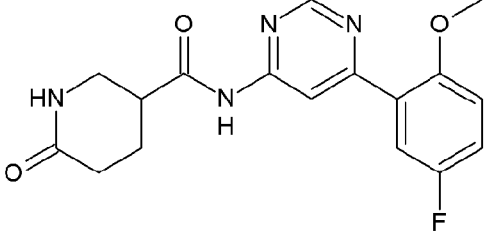
ili

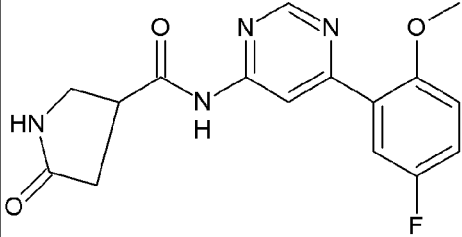
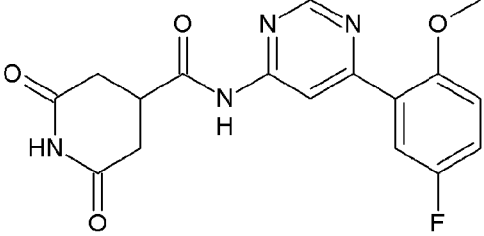
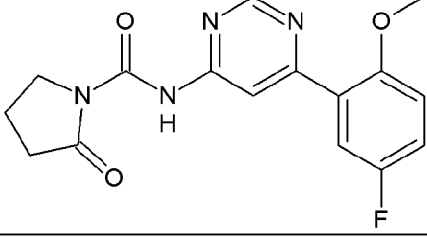
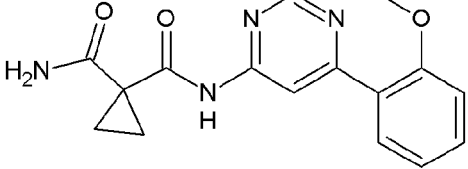
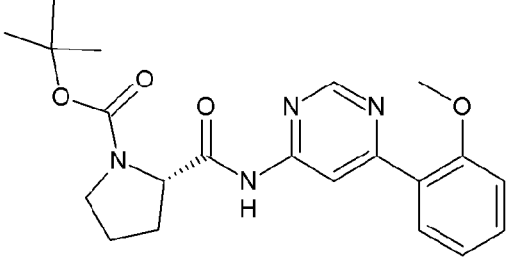
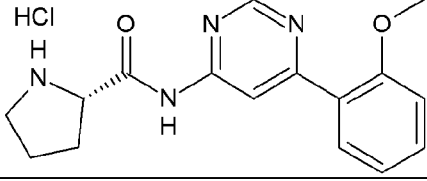
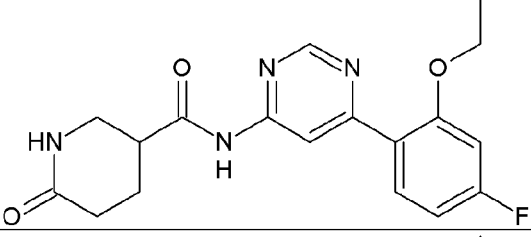
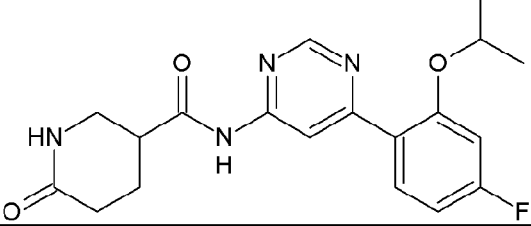
R^1 je $-C_{1-6}$ alkil- $NR^{10}R^{20}$, $-NR^{10}R^{20}$, $-NR^{10}-(C1-C6alkil)-NR^6R^7$ ili $-NR^{10}-(C_{1-6}$ alkil)- $C(O)OH$; i R^{10} je vodik ili metil.

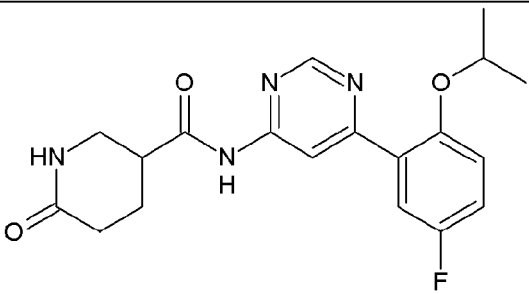
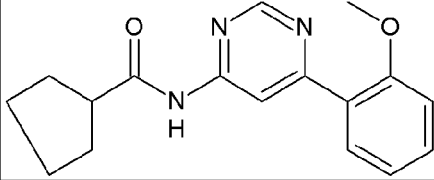
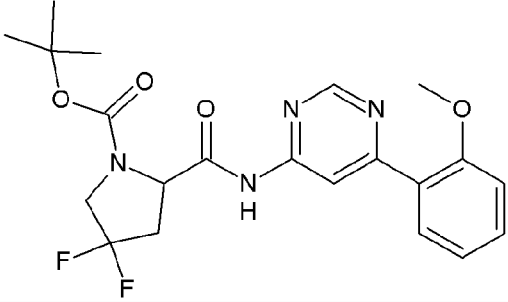
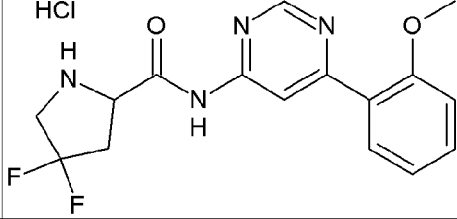
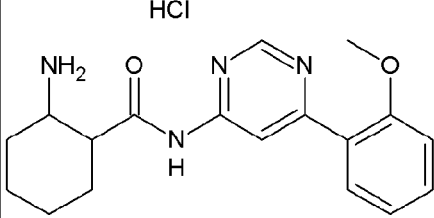
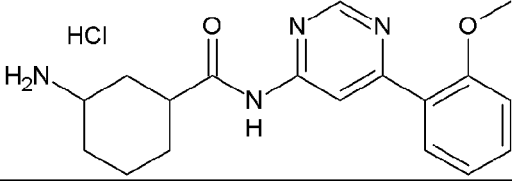
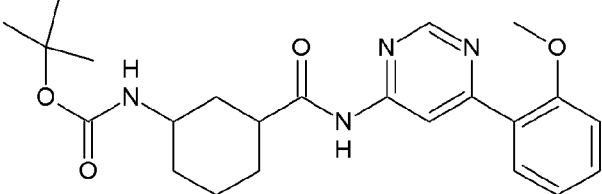
17. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što navedeni spoj se bira između primjera 1 do 156:

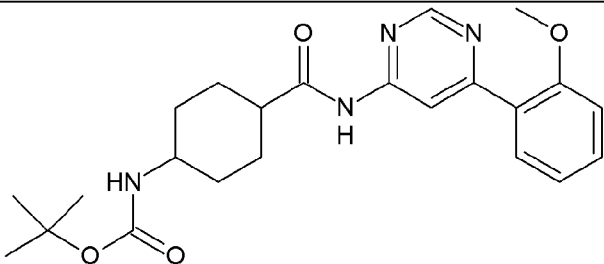
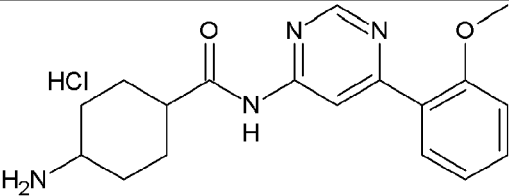
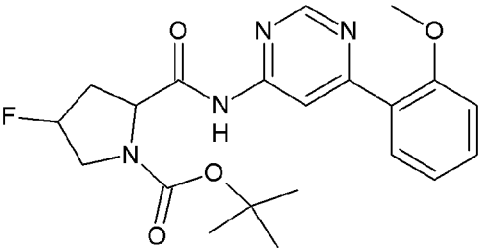
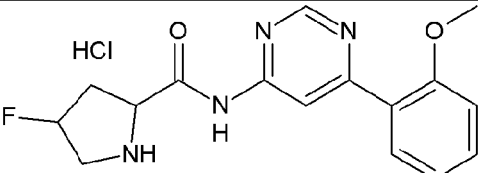
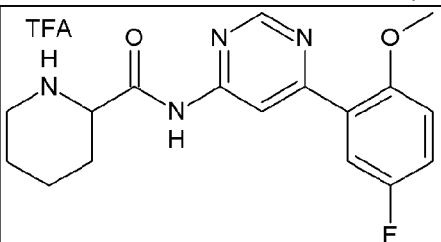
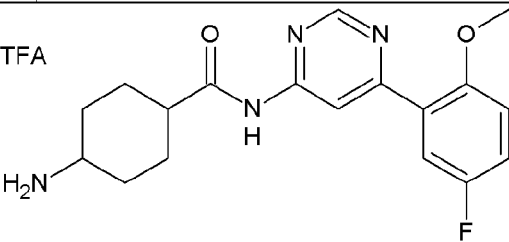
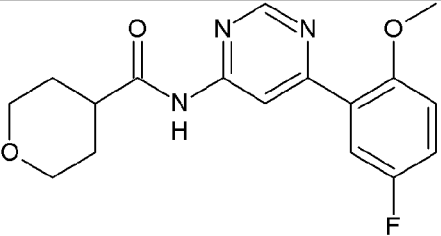


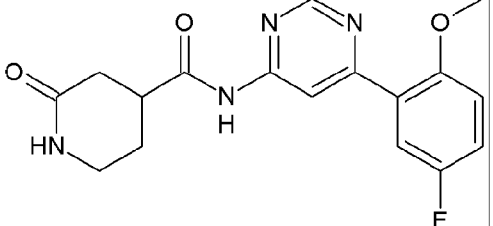
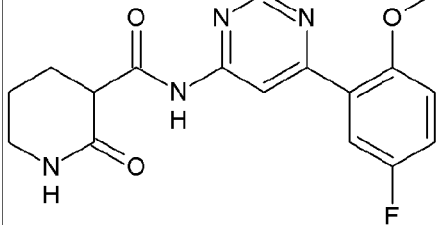
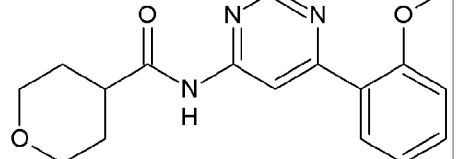
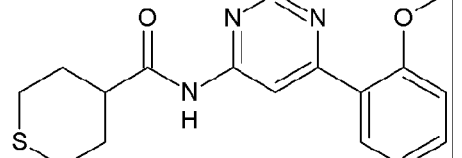
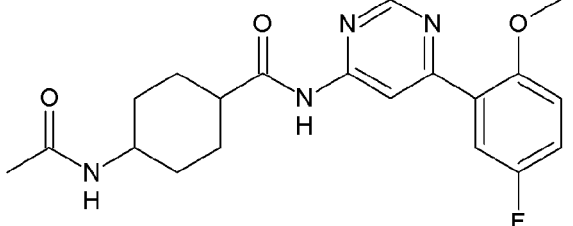
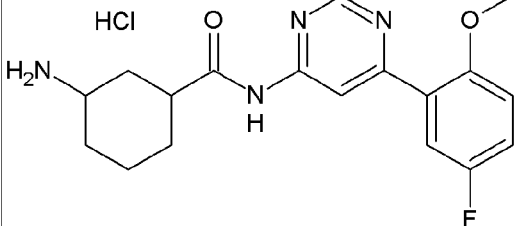
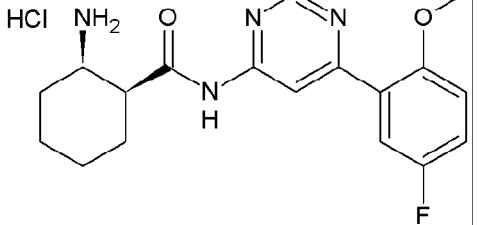
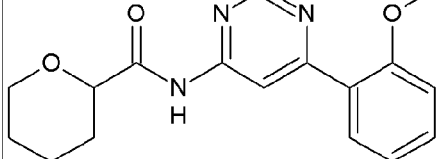
4		
5	enantiomerno čist 	
6	enantiomerno čist 	
7		
8		
9		
10		

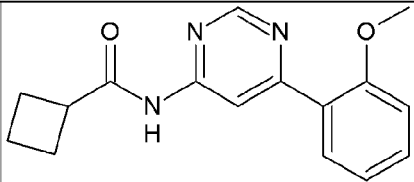
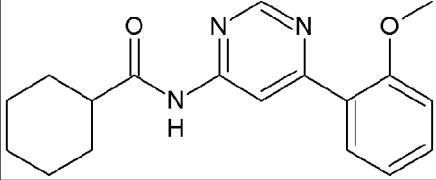
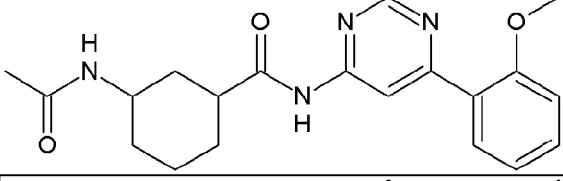
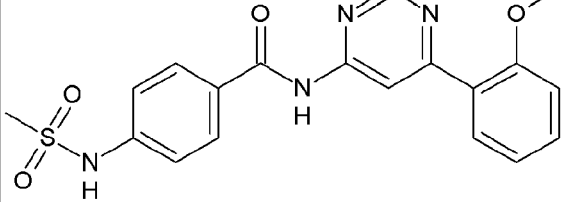
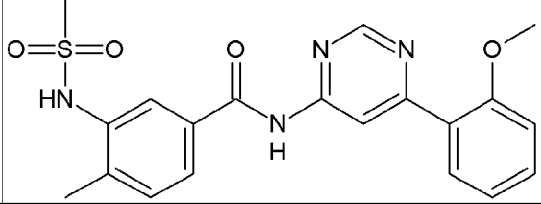
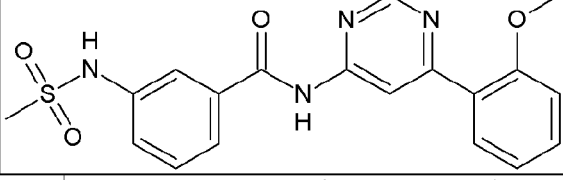
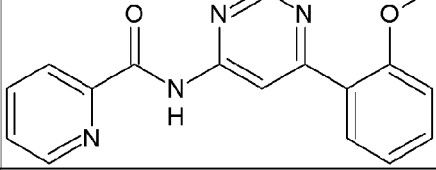
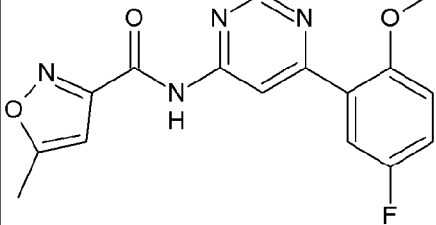
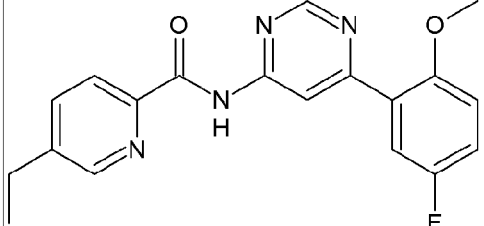
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

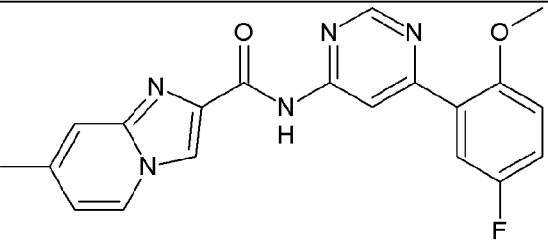
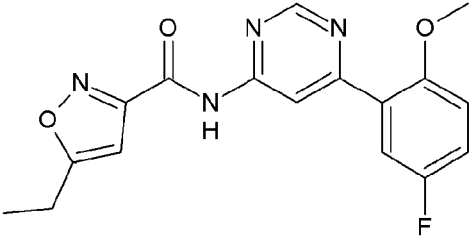
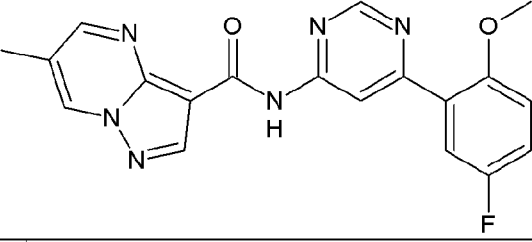
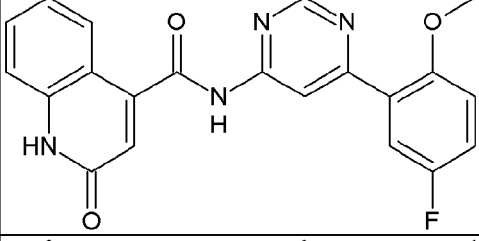
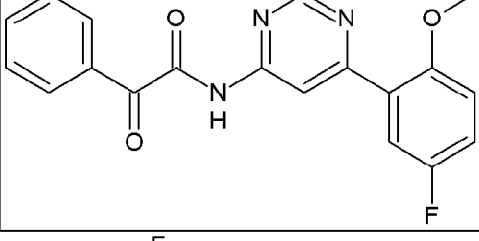
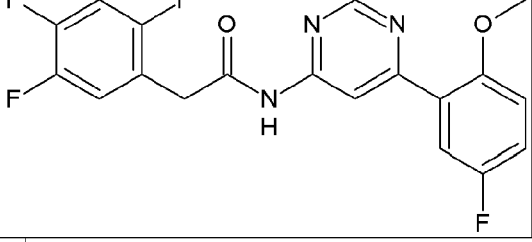
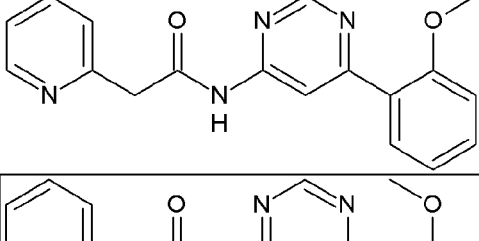
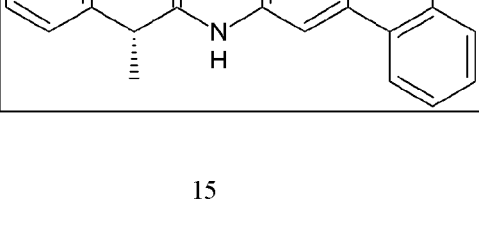
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

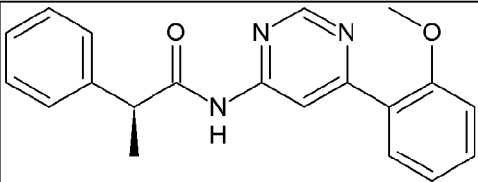
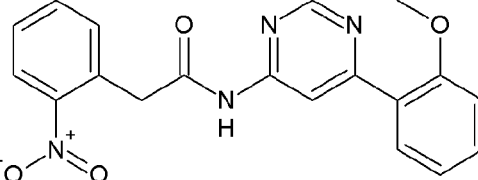
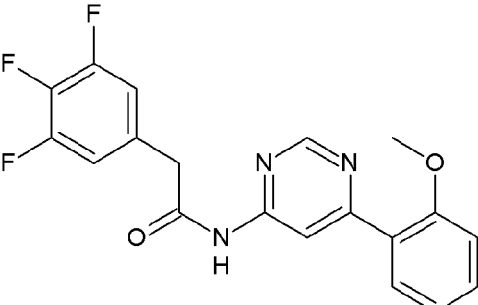
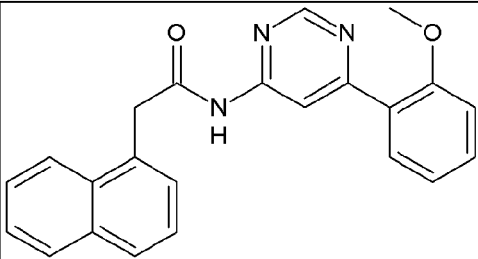
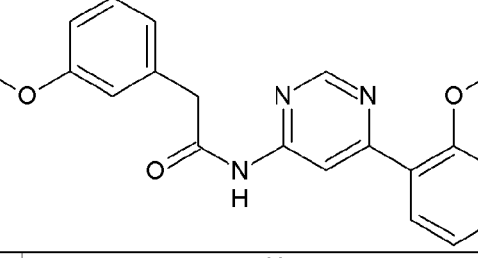
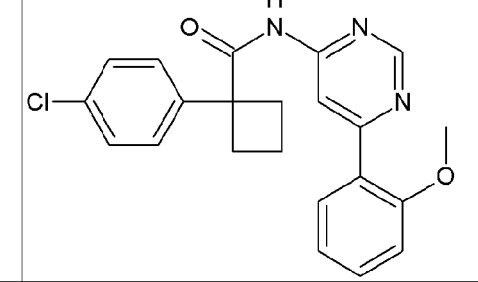
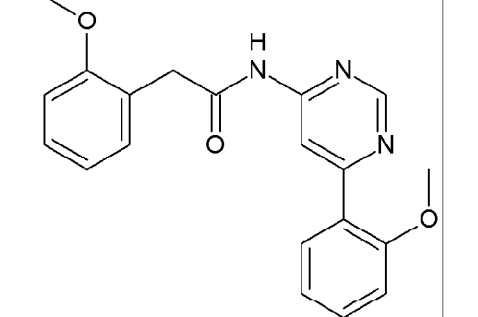
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

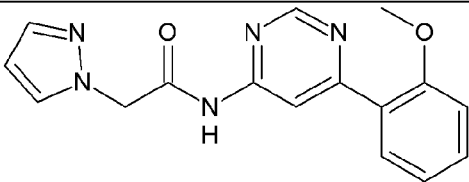
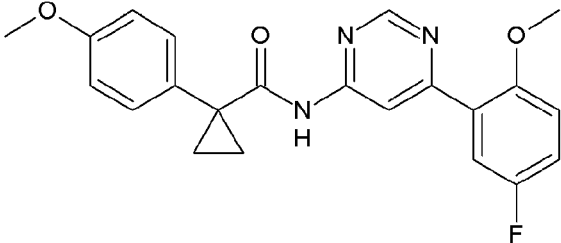
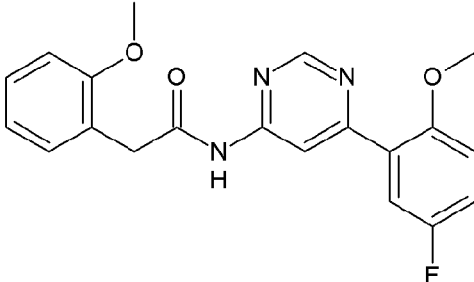
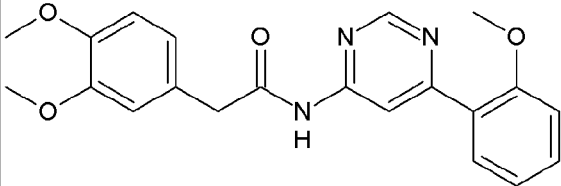
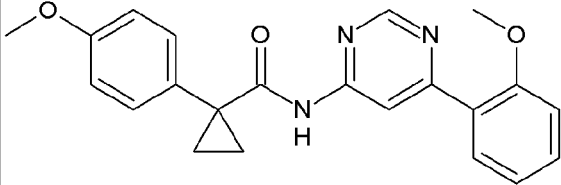
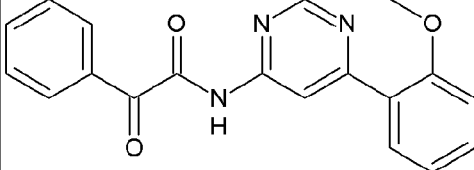
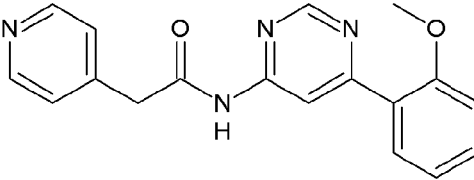
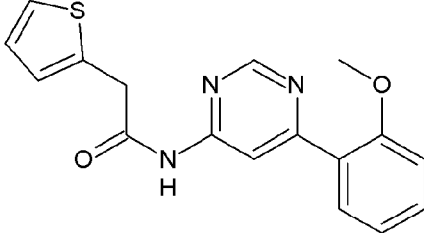
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

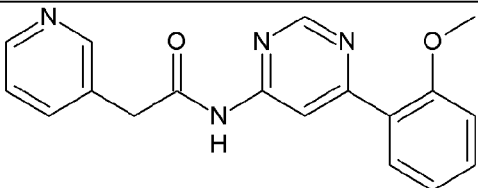
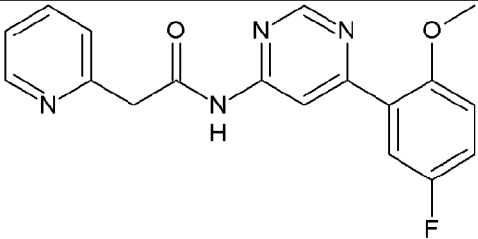
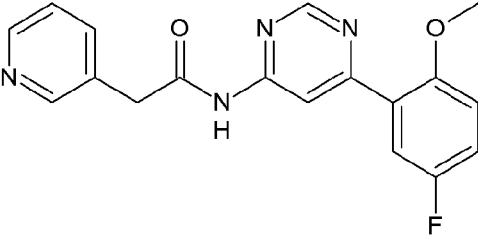
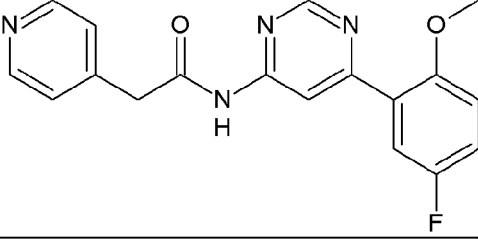
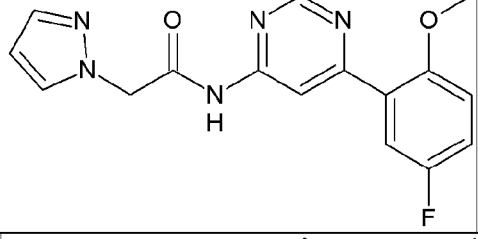
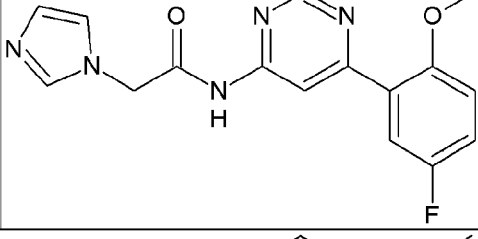
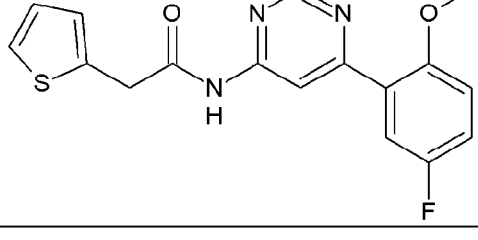
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

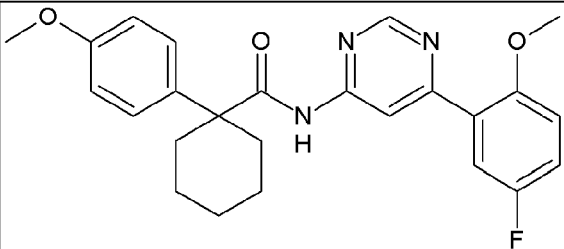
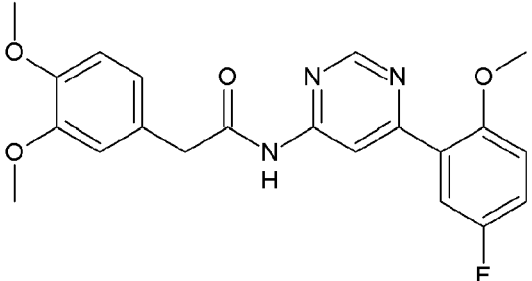
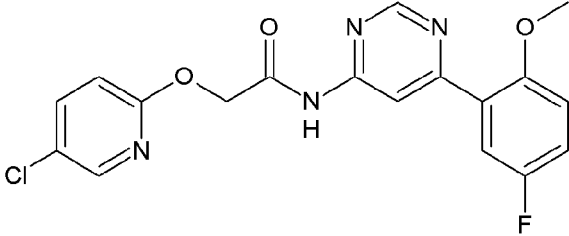
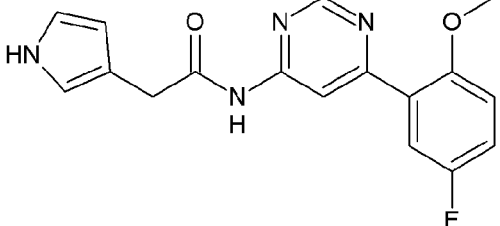
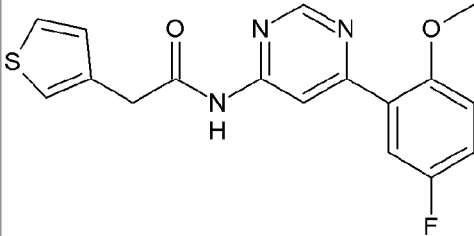
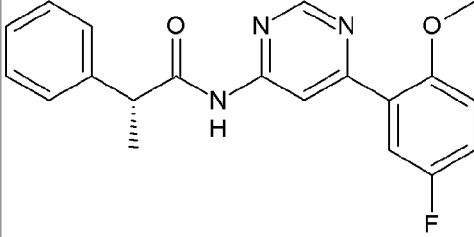
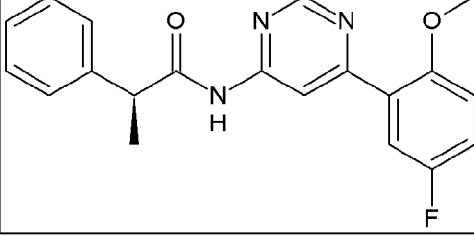
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

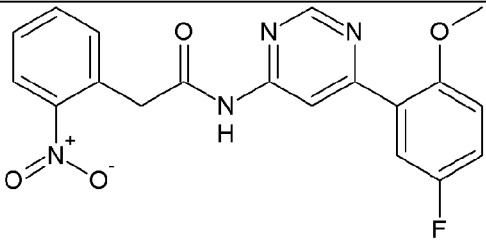
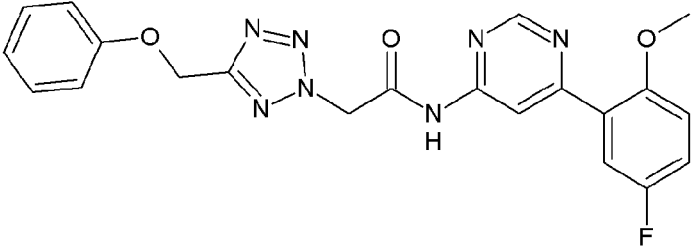
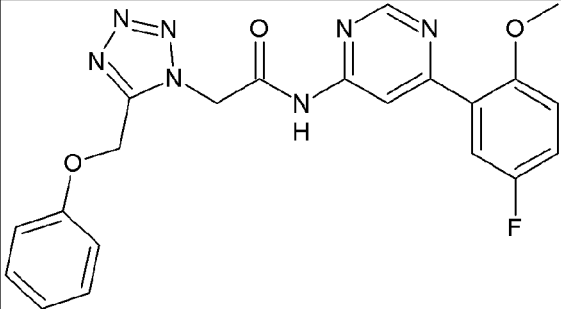
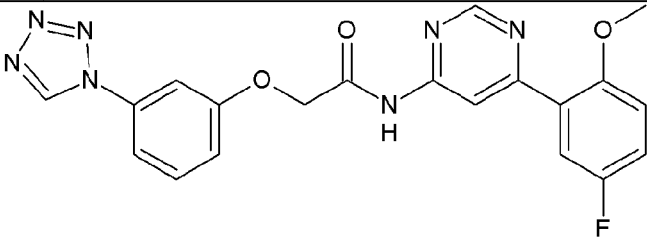
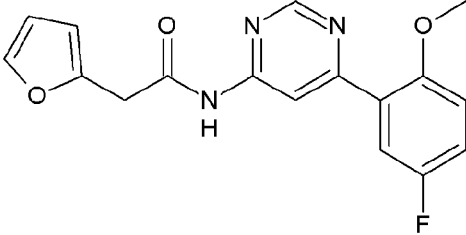
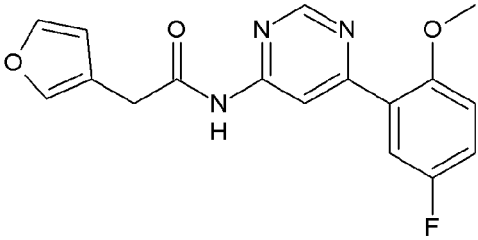
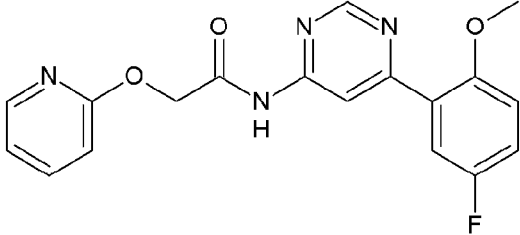
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

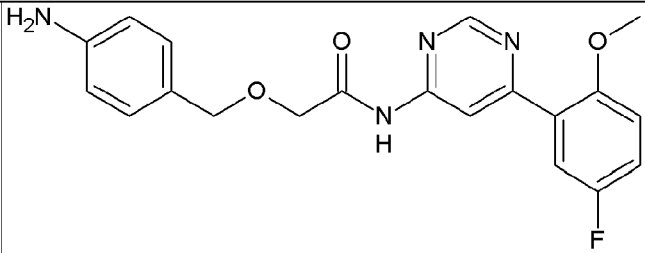
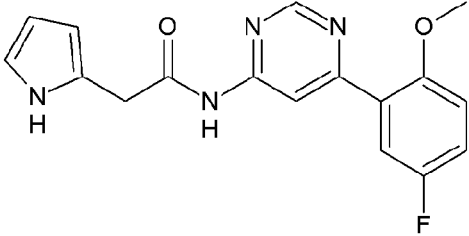
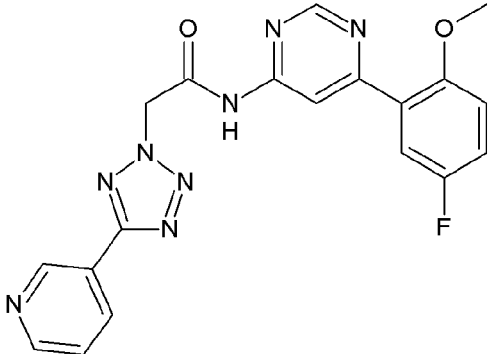
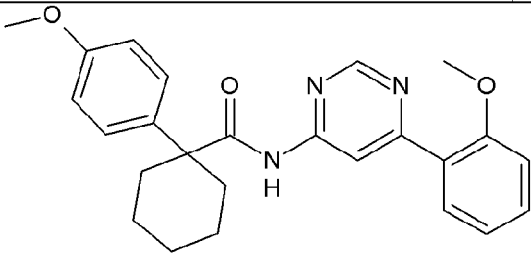
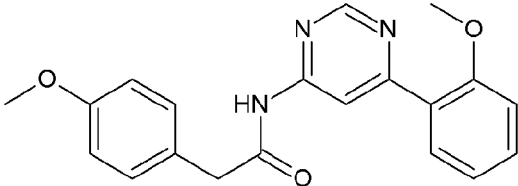
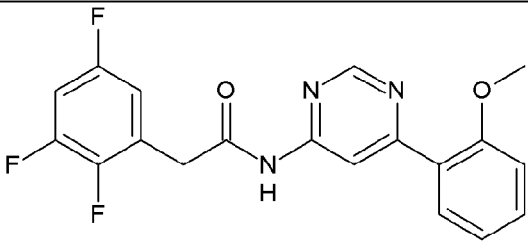
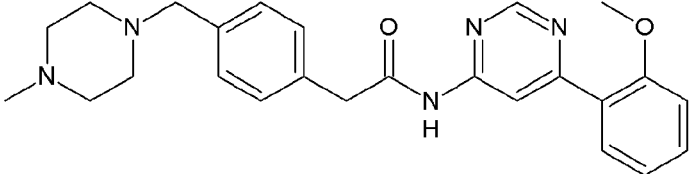
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

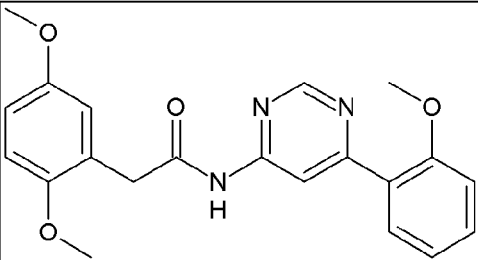
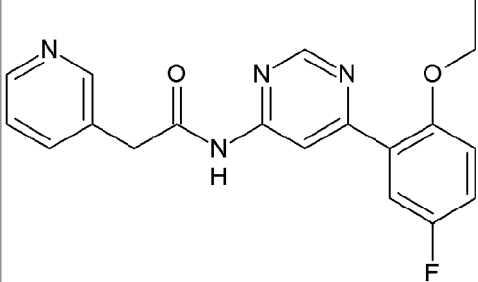
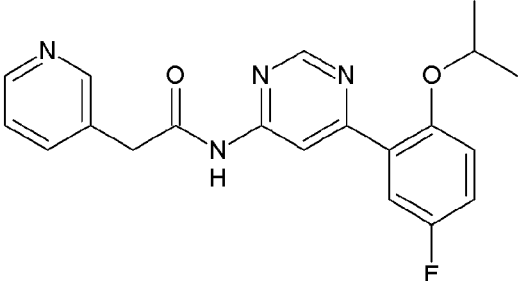
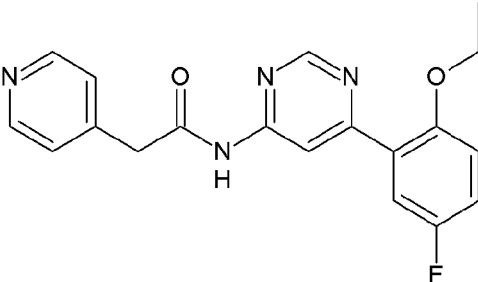
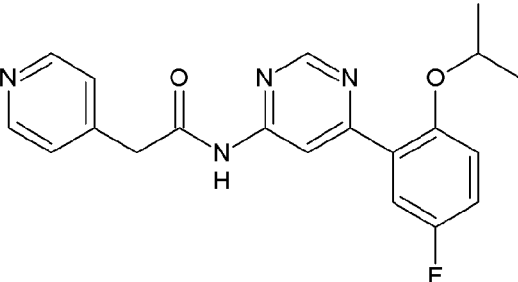
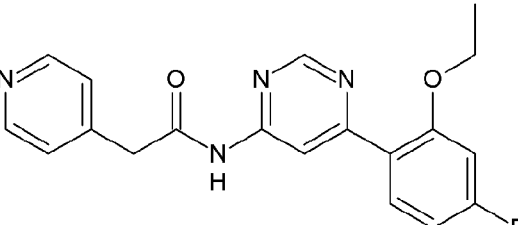
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

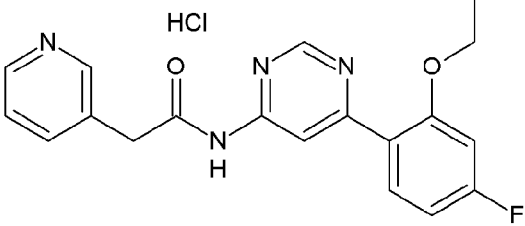
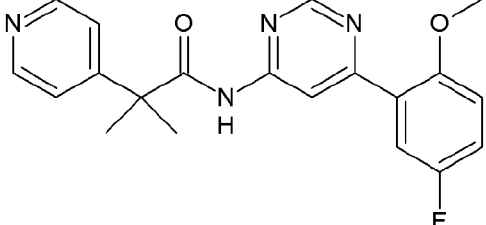
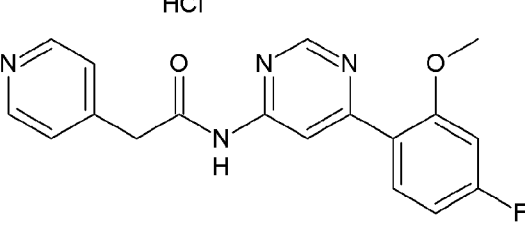
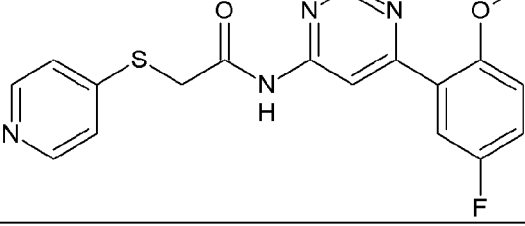
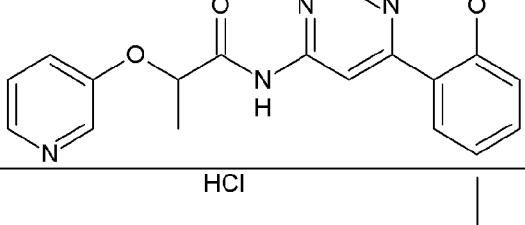
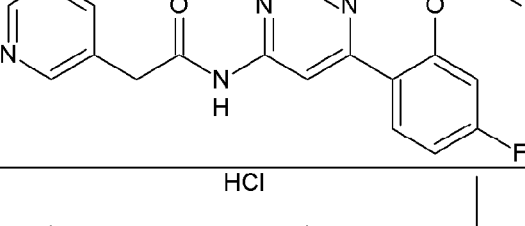
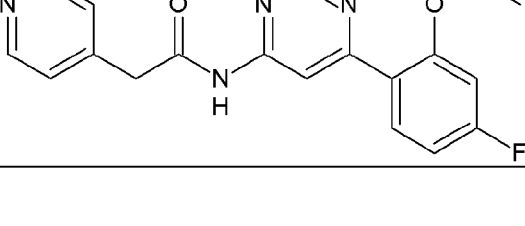
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

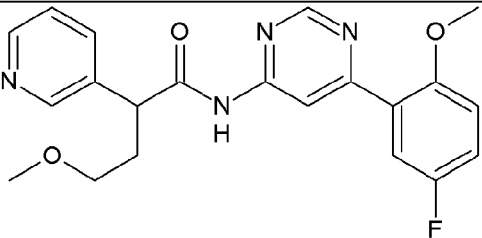
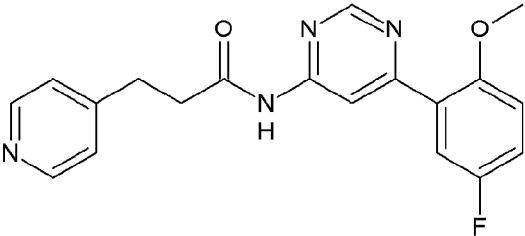
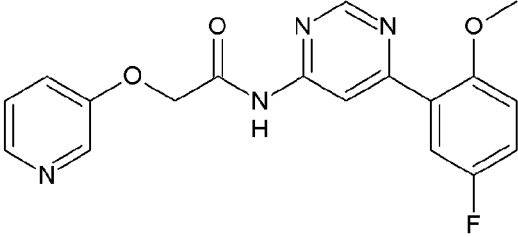
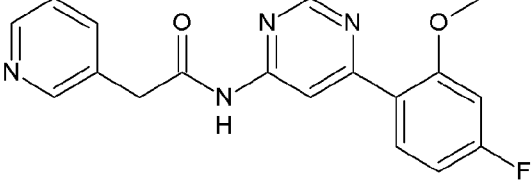
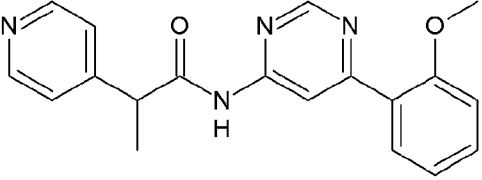
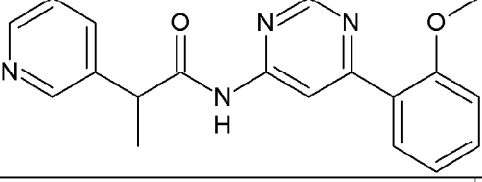
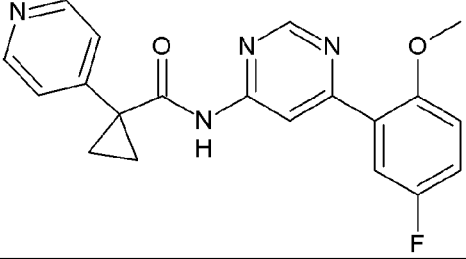
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

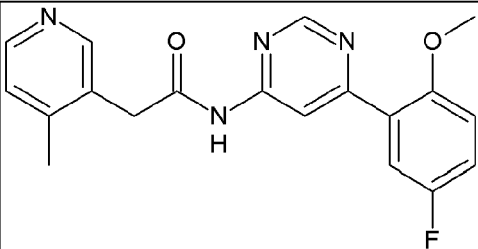
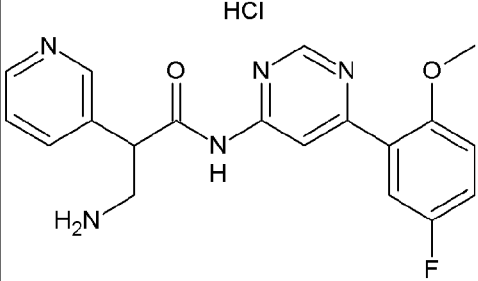
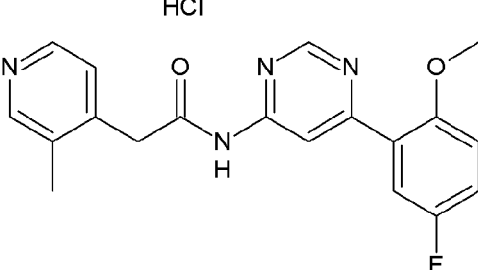
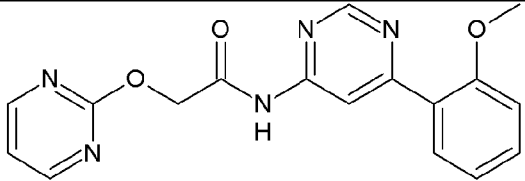
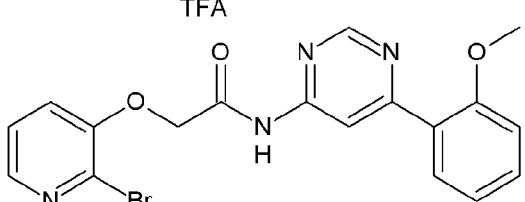
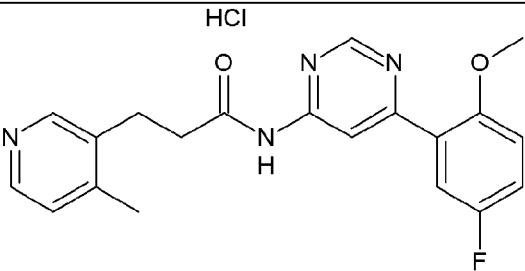
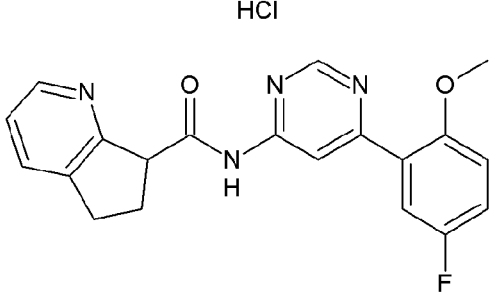
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

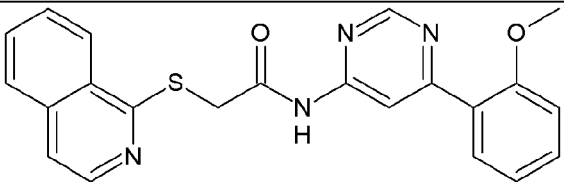
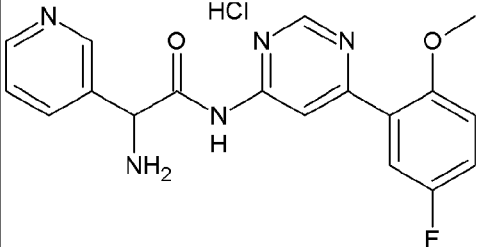
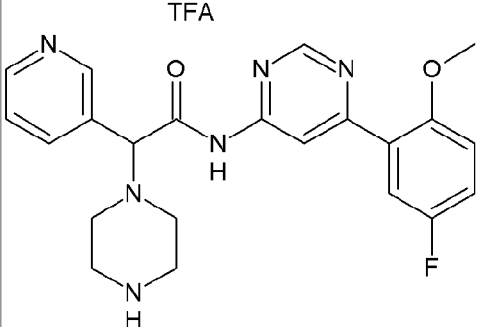
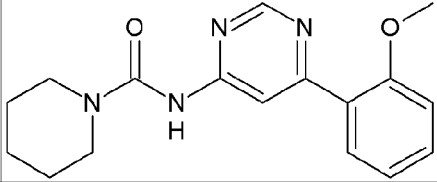
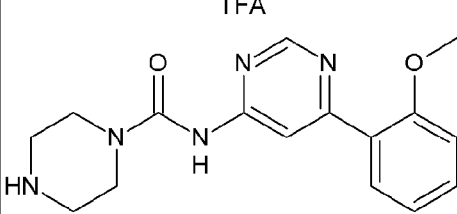
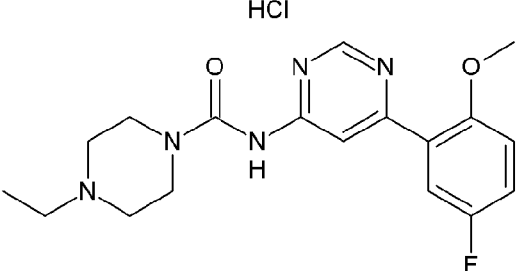
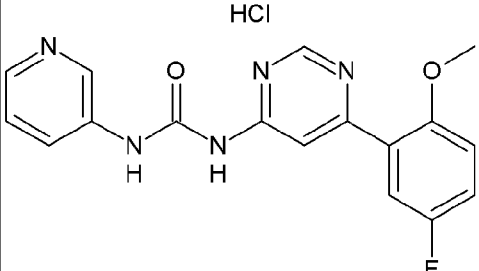
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

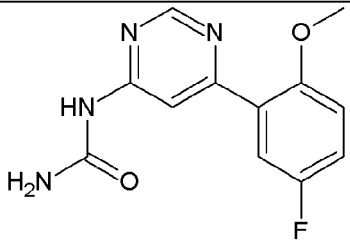
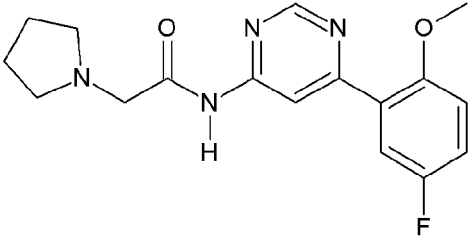
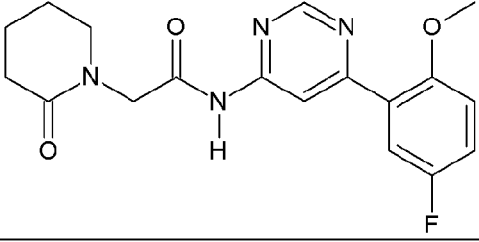
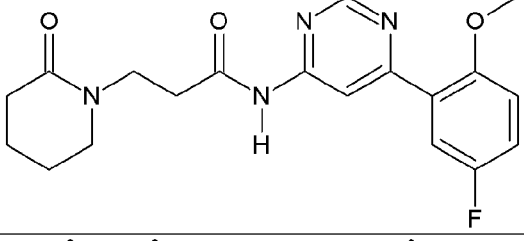
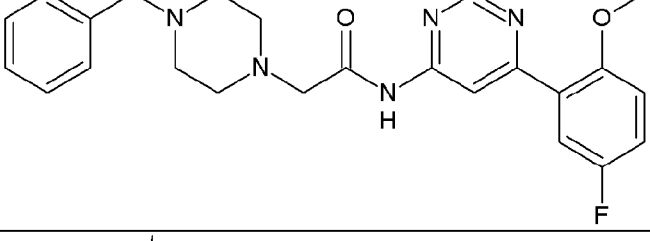
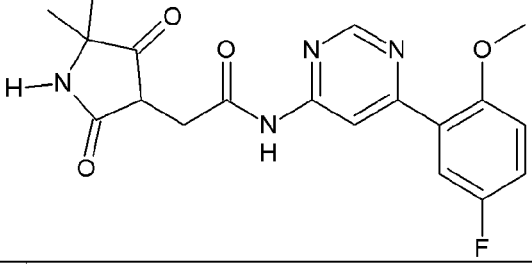
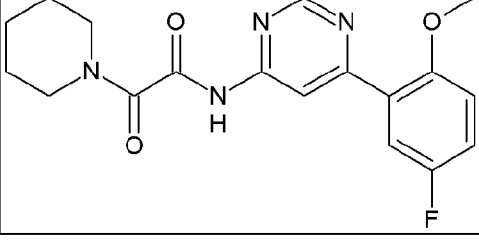
108	
109	
110	
111	
112	
113	

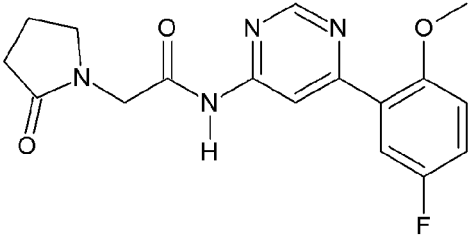
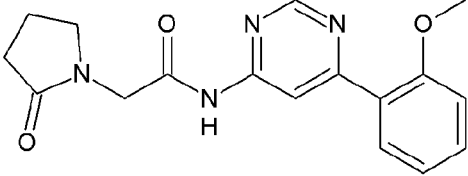
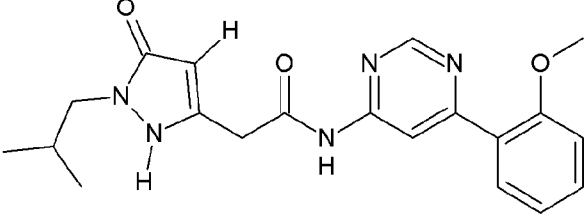
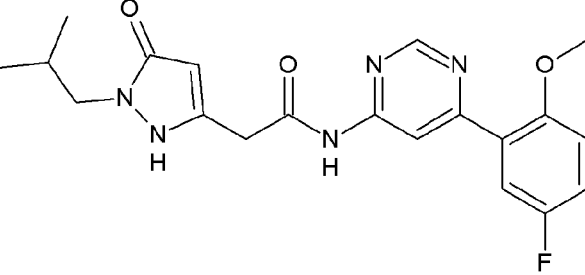
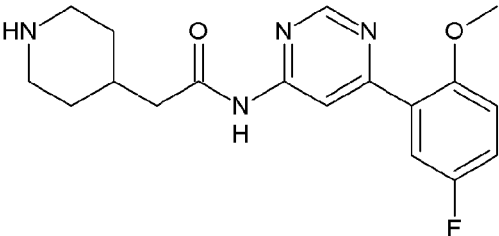
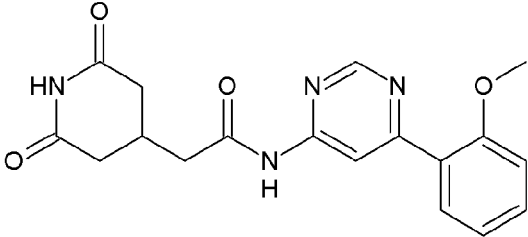
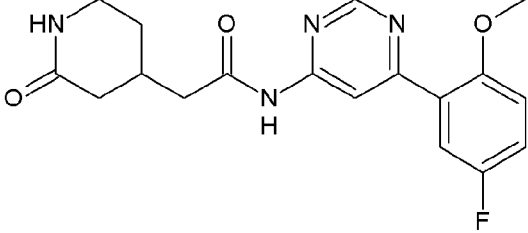
114	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2NC(=O)CC3=CC=CC=N3)C(F)=C</chem> HCl
115	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=N2C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CN=CN=C4NC(=O)CC5=CC=CC=N5</chem>
116	 <chem>COc1ccccc1C2=CN=CN=C2NC(=O)CC3=CC=CC=N3</chem> HCl
117	 <chem>CSC1=CC=CC=N1C(=O)NC2=CC=CC=C2C3=CN=CN=C3NC(=O)CC4=CC=CC=C4C(F)=C</chem>
118	 <chem>CC(C)OC1=CC=CC=C1C2=CN=CN=C2NC(=O)CC3=CC=CC=N3</chem>
119	 <chem>CC(C)OC1=CC=CC=C1C2=CN=CN=C2NC(=O)CC3=CC=CC=N3</chem> HCl
120	 <chem>CC(C)OC1=CC=CC=C1C2=CN=CN=C2NC(=O)CC3=CC=CC=N3</chem> HCl

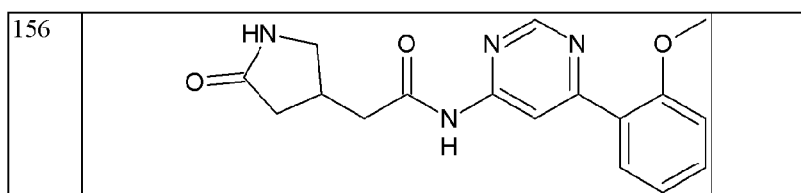
121	
122	HCl 
123	
124	
125	
126	
127	HCl 

128		
129	HCl	
130	HCl	
131		
132	TFA	
133	HCl	
134	HCl	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
152	
153	HCl 
154	
155	

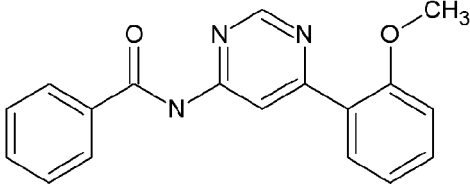
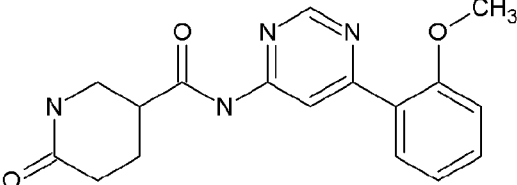
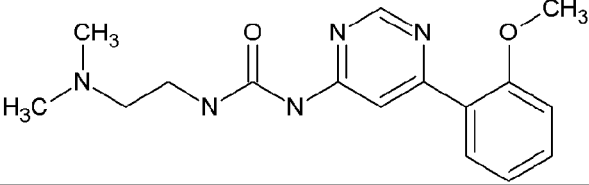
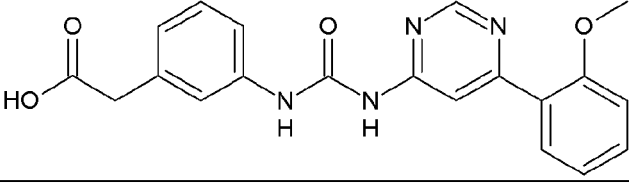
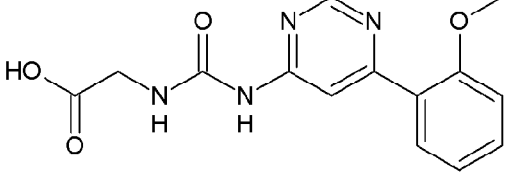
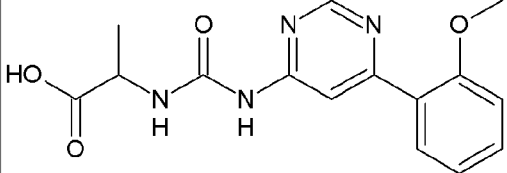
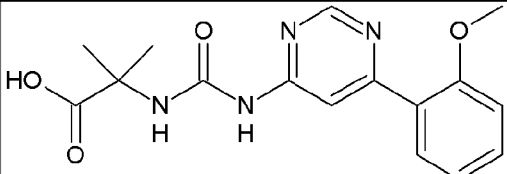
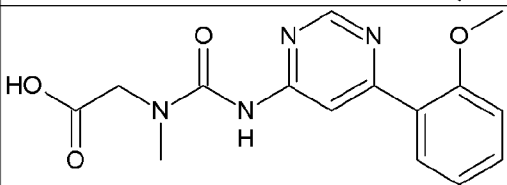


ili primjera 1A do 21A i 23A do 34A:

1A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
2A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-metilpiperidin-4-karboksilne kiseline
3A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-etilpiperidin-4-karboksilne kiseline
4A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-izopropilpiperidin-4-karboksilne kiseline
5A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-benzilpiperidin-4-karboksilne kiseline
6A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
7A		[6-(2-Izopropoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline

8A		[6-(2-Ciklopropilmetoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
9A		[6-(2-Benziloksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
10A		[6-(4-Fluor-2-metoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
11A		[6-(5-Fluor-2-metoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
12A		[6-(2-Fluor-6-metoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-4-karboksilne kiseline
13A		[6-(2-Etoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-acetilpiperidin-4-karboksilne kiseline
14A		Hidroklorid [6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]amida piperidin-4-karboksilne kiseline
15A		Mesilat [6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]amida piperidin-4-karboksilne kiseline
16A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid piperidin-3-karboksilne kiseline

17A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid (S)-piperidin-3-karboksilne kiseline
18A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid (R)-piperidin-3-karboksilne kiseline
19A		1-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-ilkarbamoi]pirolidin-2-karboksilna kiselina
20A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-acetilpiperidin-3-karboksilne kiseline
21A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid 1-metansulfonilpiperidin-3-karboksilne kiseline
23A	HCl 	Hidroklorid 1-[6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-3-piperidin-3-iluree
24A	HCl 	Hidroklorid 1-[6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]-3-piperidin-4-iluree
25A		N-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]-2,2-dimetilpropionamid
26A		N-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]-2-fenilacetamid

27A		<i>N</i> -[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]benzamid
28A		[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]amid 6-oksopiperidin-3-karboksilne kiseline
29A		1-(2-Dimetilaminoetil)-3-[6-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]urea
30A		(3-{3-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]ureido}fenil)octena kiselina
31A		{3-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]ureido}octena kiselina
32A		2-{3-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]ureido}propionska kiselina
33A		2-{3-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]ureido}-2-metilpropionska kiselina
34A		{3-[6-(2-Metoksifenil)pirimidin-4-il]-1-metilureido}octena kiselina.

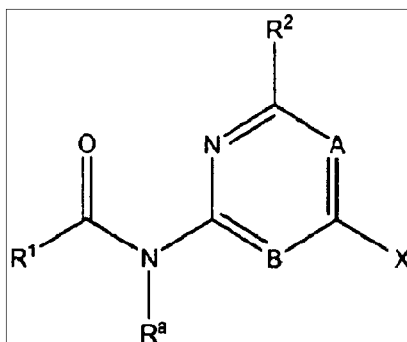
18. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u medicinskom liječenju, osobito u liječenju ili sprječavanju bolesti i stanja uzrokovanih aktivnošću o ciklinu ovisnih kinaza, a osobito CDK9.

5 19. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time** što bolest ili stanje uzrokovani aktivnošću o ciklinu ovisnih kinaza se bira između boli, upalnih poremećaja, proliferativnih bolesti, imunoloških bolesti, infektivnih bolesti, kardiovaskularnih bolesti i neurodegenerativnih bolesti.

20. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, namijenjen upotrebi kao aktivni sastojak, uz farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar ili razrjeđivač.

10 21. Postupak dobivanja spoja formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, **naznačen time** što se navedeni postupak sastoji u

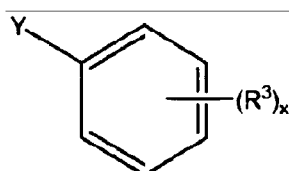
- (a) prevođenju jednog spoja formule (I) u drugi spoj formule (I); ili
 (b) reakciji spoja formule A



Formula A

- 5 gdje su A, B, R¹, Rᵃ i R² definirani kao za opću formulu (I), a X je supstituent pogodan za reakciju ukrižene kondenzacije, ili njegovog zaštićenog derivata

sa spojem formule B

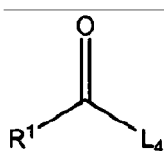


Formula B

- 10 gdje su R³ i x definirani kao za opću formulu (I), a Y je supstituent pogodan za reakciju ukrižene kondenzacije, ili njegov zaštićeni derivat;

- 15 gdje X i Y predstavljaju supstituente pogodne za reakciju ukrižene kondenzacije, tako odabrane da mogu međusobno reagirati; ili

- (c) reakciji spoja formule E



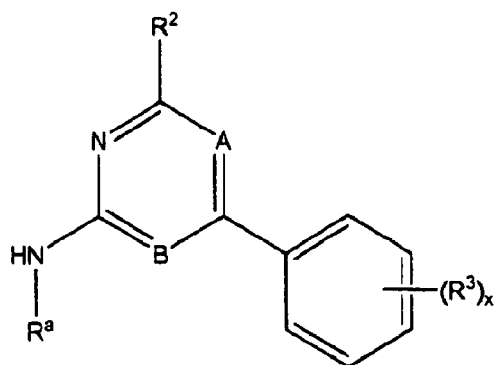
Formula E

ili njegovog zaštićenog derivata

20

gdje je R¹ definiran kao za opću formulu (I), a L₄ predstavlja pogodnu izlaznu skupinu;

sa spojem formule F



Formula F

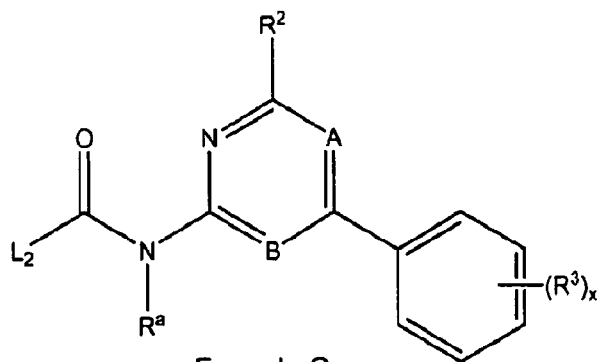
gdje su R^a , R^2 , R^3 , x , A i B definirani kao za opću formulu (I),

5

ili njegovim zaštićenim derivatom; ili

- (d) dobivanju spoja formule (I), gdje je R^1 ostatak koji se veže na glavni karbonil u formuli (I) preko atoma dušika, postupkom koji se sastoji u reakciji odgovarajućeg amina, ili njegovog zaštićenog derivata

sa spojem formule G



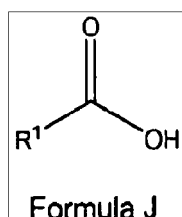
Formula G

10

gdje su R^a , R^2 , R^3 , x , A i B definirani kao za opću formulu (I), a L_2 predstavlja pogodnu izlaznu skupinu;

ili njegovim zaštićenim derivatom;

- (e) reakciji spoja formule F, definirane kao gore, ili njegovog zaštićenog derivata sa spojem formule J

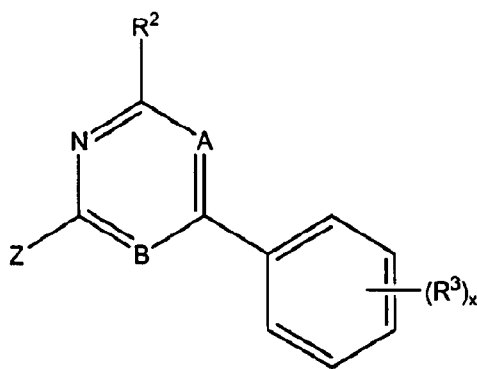


Formula J

20

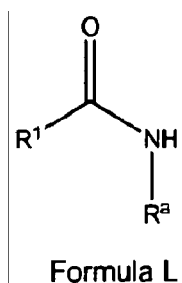
gdje je R^1 definiran kao za opću formulu (I); u prisutnosti pogodnog kondenzacijskog sredstva; ili

- (f) reakciji spoja formule K



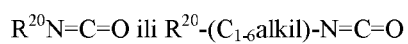
gdje su R^2 , R^3 , x , A i B definirani kao za opću formulu (I), a Z predstavlja supstituent pogodan za reakciju ukrižene kondenzacije

sa spojem formule L

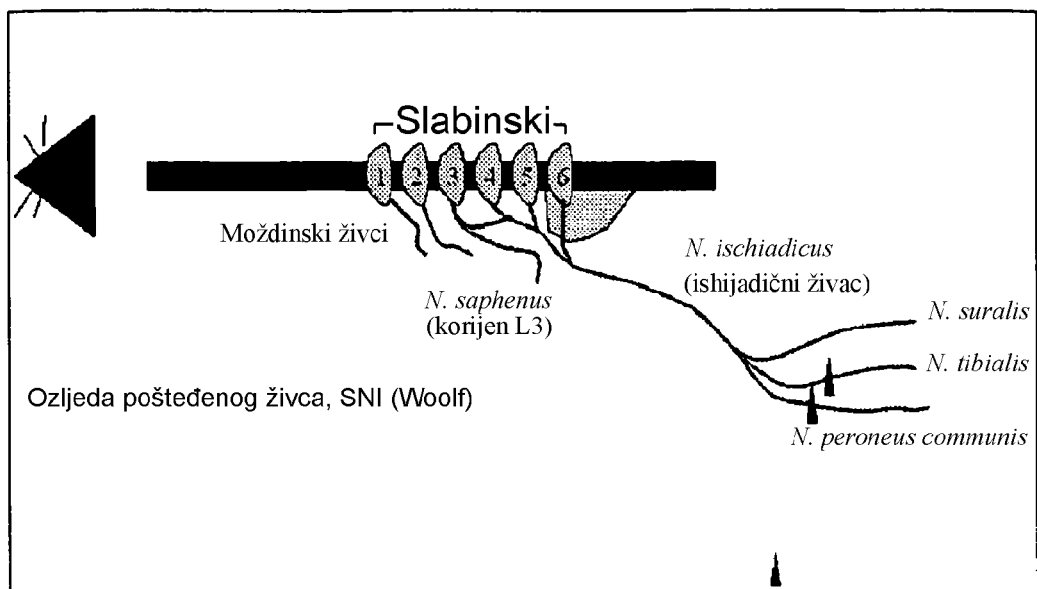


gdje su R^1 i R^a definirani kao za opću formulu (I);

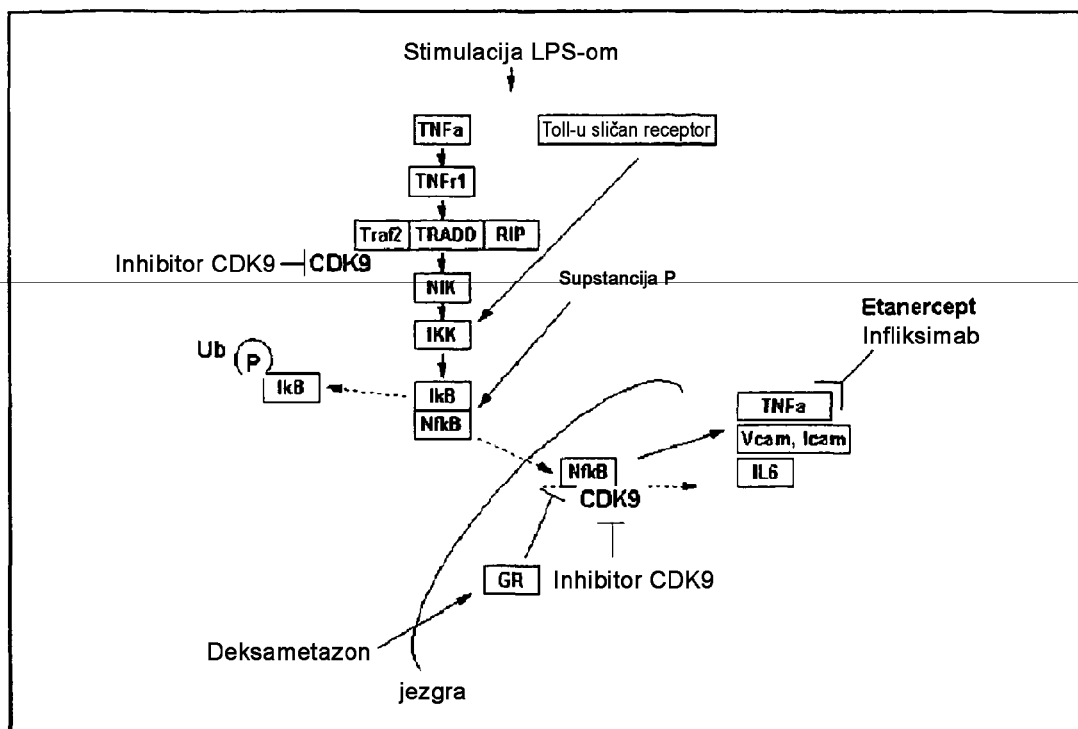
- u uvjetima pogodnim za reakciju kondenzacije; ili
 (g) dobivanju spoja formule (I), u kojoj R^1 je $-NHR^{20}$ ili $NH-(C_{1-6}alkil)-R^{20}$, reakcijom spoja formule F, definirane kao gore, sa spojem formule:



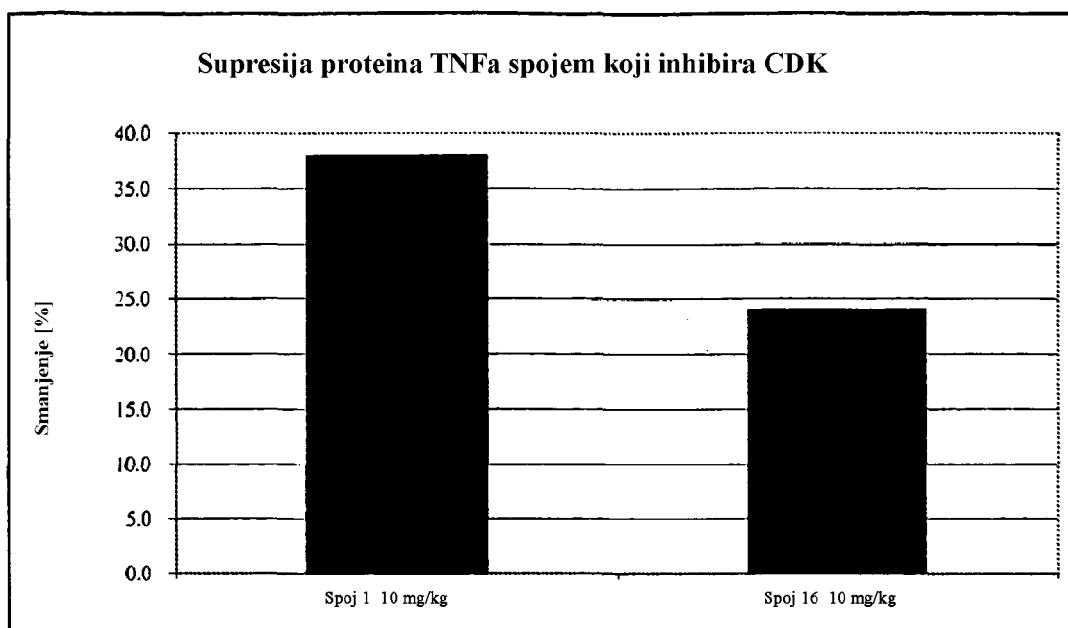
gdje je R^{20} definiran kao za opću formulu (I), primjerice R^{20} predstavlja heteroarilnu skupinu, poput piridina.



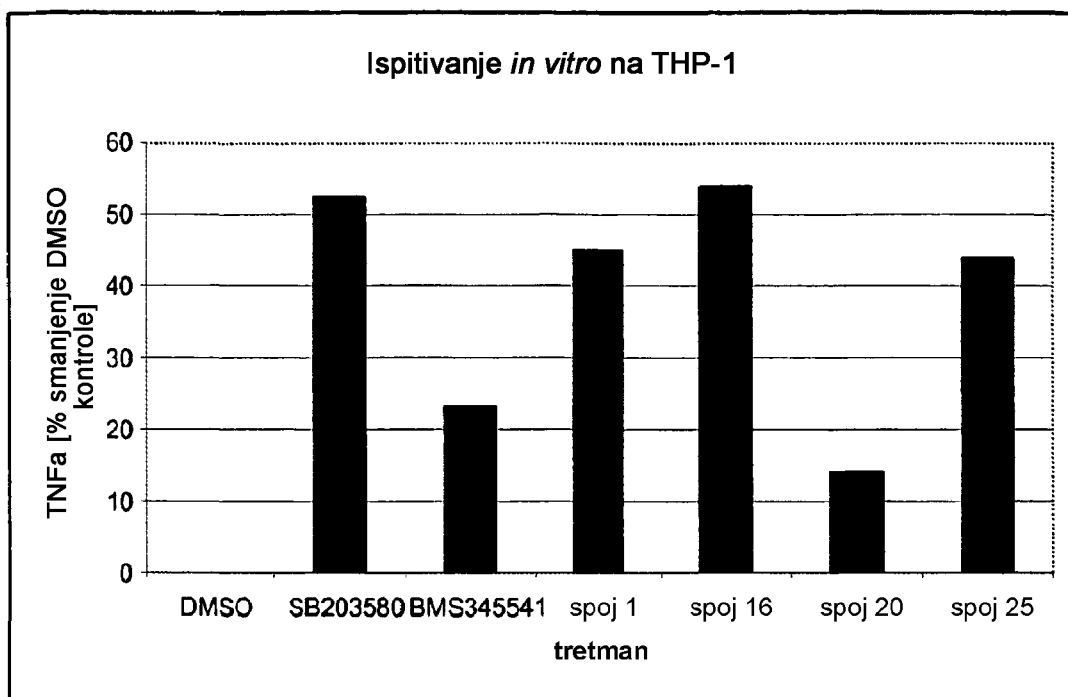
Slika 1



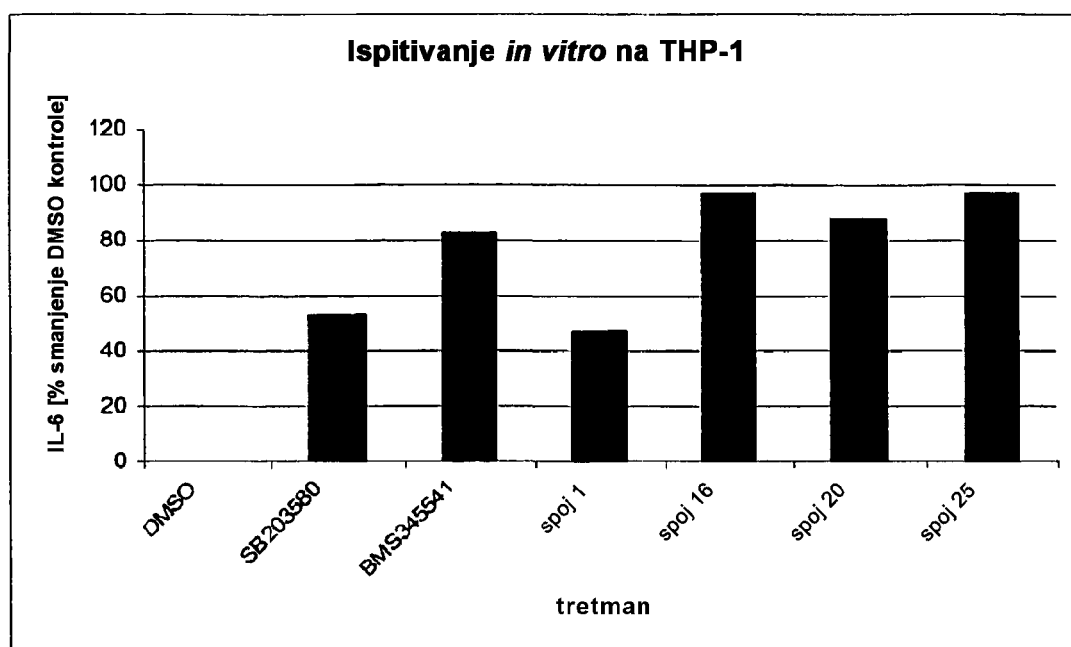
Slika 2



Slika 3



Slika 4A



Slika 4B