



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20210501 T1



HR P20210501 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.05.2021.

(21) Broj predmeta:

P20210501T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR:

29.03.2021.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/US2015064062

Datum podnošenja međunarodne prijave:

04.12.2015.

(96) Broj europske prijave patenta:

EP 15819933.1

Datum podnošenja europske prijave patenta:

04.12.2015.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 2016090285

Datum međunarodne objave:

09.06.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta:

EP 3227297 A1

Datum objave europske prijave patenta:

11.10.2017.

(97) Broj objave europskog patenta:

EP 3227297 B1

Datum objave europskog patenta:

20.01.2021.

(31) Broj prve prijave: 201462088068 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 05.12.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelji patenta:

Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, US

(72) Izumitelji:

Shelley Allen, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Mark Laurence Boys, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Mark J. Chicarelli, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Jay Bradford Fell, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

John P. Fischer, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

John Gaudino, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Erik James Hicken, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Ronald Jay Hinklin, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Christopher F. Kraser, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Ellen Laird, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

John E. Robinson, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Tony P. Tang, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Laurence E. Burgess, c/o Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Robert Andrew Rieger, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO, US

Jed Pheneger, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Yoshitaka Satoh, 17041 Cloudcroft Drive, Poway, CA 92064, US

Katerina Leftheris, 10719 Passerine Way, San Diego, CA 92121, US

Raj K. Raheja, 12739 Beeler Creek Trail, Poway, CA 92064, US

Brydon L. Bennett, 10835 Ashlar Place, San Diego, CA 92131, US

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

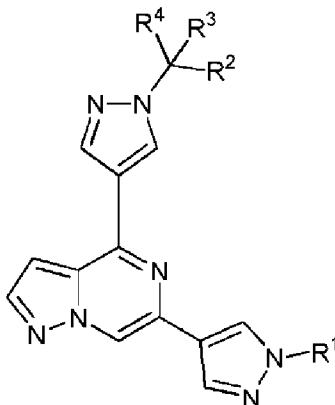
(54) Naziv izuma:

4,6-SUPSTITUIRANI PIRAZOLO[1,5-a]PIRAZINI KAO INHIBITORI JANUS KINAZE

HR P20210501 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj opće Formule I:



I

ili stereoisomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, **naznačen time** što:

R¹ je hidroksi(1-6C)alkil, HOCH₂(ciklopropilidin)CH₂-, (1-4C alkoksi)(1-6C)hidroksialkil, (hidroksi)trifluor(1-6C)alkil, dihidroksi(2-6C)alkil, H₂N(3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil)NH(3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil)₂N(3-6C)hidroksialkil, H₂N(1-4C alkoksi)(3-6C)alkil, Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(1-3C)alkil, hetCyc^{3b}(2-3C)hidroksialkil, R^cR^dN(2-3C)alkil, (1-3C alkil)₂NSO₂(2-3C)alkil, hetCyc⁴, (1-6C)alkil ili CH₃SO₂(1-6C)alkil;

Cyc¹ je 4-6-eročlani cikloalkil supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine HO, HOCH₂-, (1-3C)alkil, H₂NHC(=O)-, (1-3C alkil)₂NC(=O)-, te HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

m je 0 ili 1;

hetCyc¹ je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima heteroatom u prstenu kojeg se bira između N, O i S, gdje S može biti oksidiran do SO₂, gdje navedeni heterociklički prsten može biti supstituiran sa supstituentom kojeg se bira iz skupine koju čine OH, (1-3C alkil)C(=O)-, (1-3C alkil)SO₂-, (1-3C alkil)NHC(=O)- i NH₂CH₂C(=O)-;

hetCyc² je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima prsten S atom, gdje je S oksidiran do SO₂;

R^a i R^b su neovisno H ili (1-3C)alkil; ili

R^a i R^b zajedno s atomom dušika na koje su vezani tvore 4-6-eročlani prsten koji može imati atom kisika u prstenu;

hetCyc^{3a} i hetCyc^{3b} su neovisno 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima 1-2 heteroatoma u prstenu koje se neovisno bira između N i O, gdje navedeni heterociklički prsten može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine halogen, OH, (1-4C)alkoksi, HOCH₂-, (1-3C alkil)C(=O)- i okso;

R^c je H ili (1-3C)alkil;

R^d je (1-3C)alkil, (1-3C alkil)SO₂-, hetCyc^a ili (3-6C)cikloalkil koji može biti supstituiran s HOCH₂-;

hetCyc^a je 5-6-eročlani azaciklički prsten koji može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira između okso i (1-3C)alkil;

hetCyc⁴ je azetidinil supstituiran s ((CH₃)₂N)₂P(=O)- ili Y-C(=O)-;

Y je R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroksi(1-3C)alkil, (1-3C alkil)₂NC(=O)-, (1-3C)alkilSO₂- ili (1-3C)alkil;

n je 0 ili 1;

R^e i R^f su neovisno H ili (1-3C)alkil;

hetCyc^b je 4-5-eročlani azaciklički prsten koji može biti supstituiran s OH;

Cyc² je (3-6C)cikloalkil koji može biti supstituiran s OH;

R² je (1-6C)alkil, trifluor(1-6C)alkil, difluor(1-6C)alkil, fluor(1-6C)alkil, hidroksi(1-6C)alkil, (1-6C)alkoksi, (3-6C)cikloalkil (koji može biti supstituiran s jednim ili dva halogena), (3-6C)cikloalkilCH₂-, HOC(=O)- ili fenil; i

R³ je (1-6C)alkil ili (3-6C)cikloalkil; ili

R² i R³ zajedno s atomom ugljika na kojeg su vezani tvore 3-7-eročlani cikloalkilni prsten koji može biti supstituiran s jednim ili dva supstituenta koje se neovisno bira između OH, (1-6C)alkila i hidroksi(1-6C)alkila; ili

R² i R³ zajedno s atomom ugljika na kojeg su vezani tvore 4-eročlani zasićeni azaciklički prsten supstituiran s SO₂CF₃; i

R⁴ je vodik ili (1-6C)alkil.

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

R^1 je hidroksi(1-6C)alkil, HOCH_2 (ciklopropilidin) CH_2 -, (1-4C alkoksi)(1-6C)hidroksialkil, (hidroksi)trifluor(1-6C)alkil, dihidroksi(2-6C)alkil, H_2N (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) NH (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) $_2\text{N}$ (3-6C)hidroksialkil, H_2N (1-4C alkoksi)(3-6C)alkil, $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -, hetCyc^1 -, $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -, $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -, hetCyc^{3a} (1-3C alkil)-, hetCyc^{3b} (2-3C)hidroksialkil, $\text{R}^e\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)alkil, (1-3C alkil) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)alkil ili hetCyc^4 ;

Cyc^1 je 4-6-eročlani cikloalkil supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine HO, HOCH_2 -, (1-3C)alkil, $\text{H}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -, (1-3C alkil) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -, te $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -;

m je 0 ili 1;

hetCyc^1 je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima heteroatom u prstenu kojeg se bira između N, O i S, gdje S može biti oksidiran do SO_2 , gdje navedeni heterociklički prsten je supstituiran sa supstituentom kojeg se bira iz skupine koju čine OH, (1-3C alkil) $\text{C}(=\text{O})$ -, (1-3C alkil) SO_2 -, (1-3C alkil) $\text{NHC}(=\text{O})$ - i $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -;

hetCyc^2 je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima prsten S atom, gdje je S oksidiran do SO_2 ;

R^a i R^b su neovisno H ili (1-3C)alkil; ili

R^a i R^b zajedno s atomom dušika na koje su vezani tvore 4-6-eročlani prsten koji može imati atom kisika u prstenu;

hetCyc^{3a} je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima 1-2 heteroatoma u prstenu koje se neovisno bira između N i O, gdje navedeni heterociklički prsten je supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine halogen, OH, (1-4C)alkoksi, HOCH_2 -, (1-3C alkil) $\text{C}(=\text{O})$ - i okso;

hetCyc^{3b} je 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima 1-2 heteroatoma u prstenu koje se neovisno bira između N i O, gdje navedeni heterociklički prsten može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine halogen, OH, (1-4C)alkoksi, HOCH_2 -, (1-3C alkil) $\text{C}(=\text{O})$ - i okso;

R^c je H ili (1-3C)alkil;

R^d je (1-3C)alkil, (1-3C alkil) SO_2 -, hetCyc^a ili (3-6C)cikloalkil koji može biti supstituiran s HOCH_2 -;

hetCyc^a je 5-6-eročlani azaciklički prsten koji može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira između okso i (1-3C)alkil;

hetCyc^4 je azetidinil supstituiran s $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})$ - ili $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})$ -;

Y je $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -, $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2$ -, Cyc^2 -, hidroksi(1-3C)alkil ili (1-3C alkil) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -;

n je 0 ili 1;

R^e i R^f su neovisno H ili (1-3C)alkil;

hetCyc^b je 4-5-eročlani azaciklički prsten koji može biti supstituiran s OH;

Cyc^2 je (3-6C)cikloalkil koji može biti supstituiran s OH; i

R^2 je (1-6C)alkil, trifluor(1-6C)alkil, difluor(1-6C)alkil, fluor(1-6C)alkil, hidroksi(1-6C)alkil, (1-6C)alkoksi, (3-6C)cikloalkil (koji može biti supstituiran s jednim ili dva halogena), (3-6C)cikloalkil CH_2 -, $\text{HOC}(=\text{O})$ - ili fenil.

3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je R^1 hidroksi(1-6C)alkil, HOCH_2 (ciklopropilidin) CH_2 -, (1-4C alkoksi)(1-6C)hidroksialkil, (hidroksi)trifluor(1-6C)alkil, dihidroksi(2-6C)alkil, H_2N (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) NH (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) $_2\text{N}$ (3-6C)hidroksialkil, H_2N (1-4C alkoksi)(3-6C)alkil, $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -, hetCyc^1 -, $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -, $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -, hetCyc^{3a} (1-3C)alkil, hetCyc^{3b} (2-3C)hidroksialkil, $\text{R}^e\text{R}^d\text{N}$ (2-3C alkil)-, (1-3C alkil) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C alkil)- ili hetCyc^4 .

4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je R^1 hidroksi(1-6C)alkil, HOCH_2 (ciklopropilidin) CH_2 -, (1-4C alkoksi)(1-6C)hidroksialkil, (hidroksi)trifluor(1-6C)alkil, dihidroksi(2-6C)alkil, H_2N (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) NH (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) $_2\text{N}$ (3-6C)hidroksialkil ili H_2N (1-4C alkoksi)(3-6C)alkil.

5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je R^1 dihidroksi(2-6C)alkil, H_2N (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) NH (3-6C)hidroksialkil ili (1-3C alkil) $_2\text{N}$ (3-6C)hidroksialkil.

6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je R^1 dihidroksi(2-6C)alkil.

7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je R^1 H_2N (3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) NH (3-6C)hidroksialkil ili (1-3C alkil) $_2\text{N}$ (3-6C)hidroksialkil.

8. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-7, **naznačen time** što:

R^2 je (1-6C)alkil, trifluor(1-6C)alkil, difluor(1-6C)alkil, fluor(1-6C)alkil, hidroksi(1-6C)alkil, (1-6C)alkoksi, (3-6C)cikloalkil (koji može biti supstituiran s jednim ili dva halogena), (3-6C)cikloalkil CH_2 -, $\text{HOC}(=\text{O})$ - ili fenil;

R^3 je (1-6C)alkil ili (3-6C)cikloalkil; i

R^4 je vodik ili (1-6C)alkil.

9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time** što:

R^2 je (1-6C)alkil;

R^3 je (1-6C)alkil; i

R^4 je vodik.

10. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-7, **naznačen time** što:

R^2 i R^3 zajedno s atomom ugljika na kojeg su vezani tvore 3-7-eročlani cikloalkilni prsten koji može biti supstituiran s jednom ili dvije skupine koje se neovisno bira između OH, (1-6C)alkila i hidroksi(1-6C)alkila; i

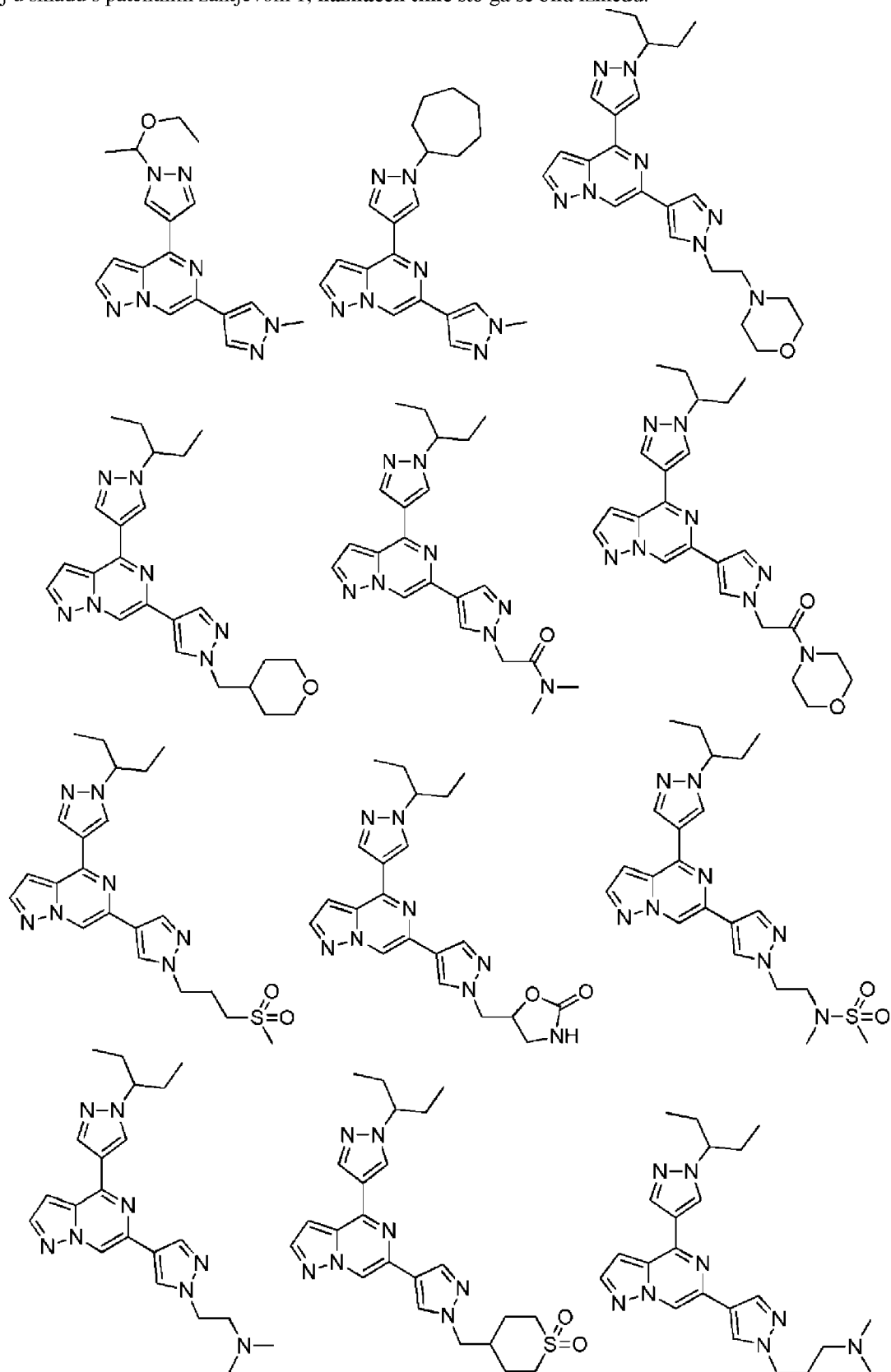
R^4 je vodik ili (1-6C)alkil.

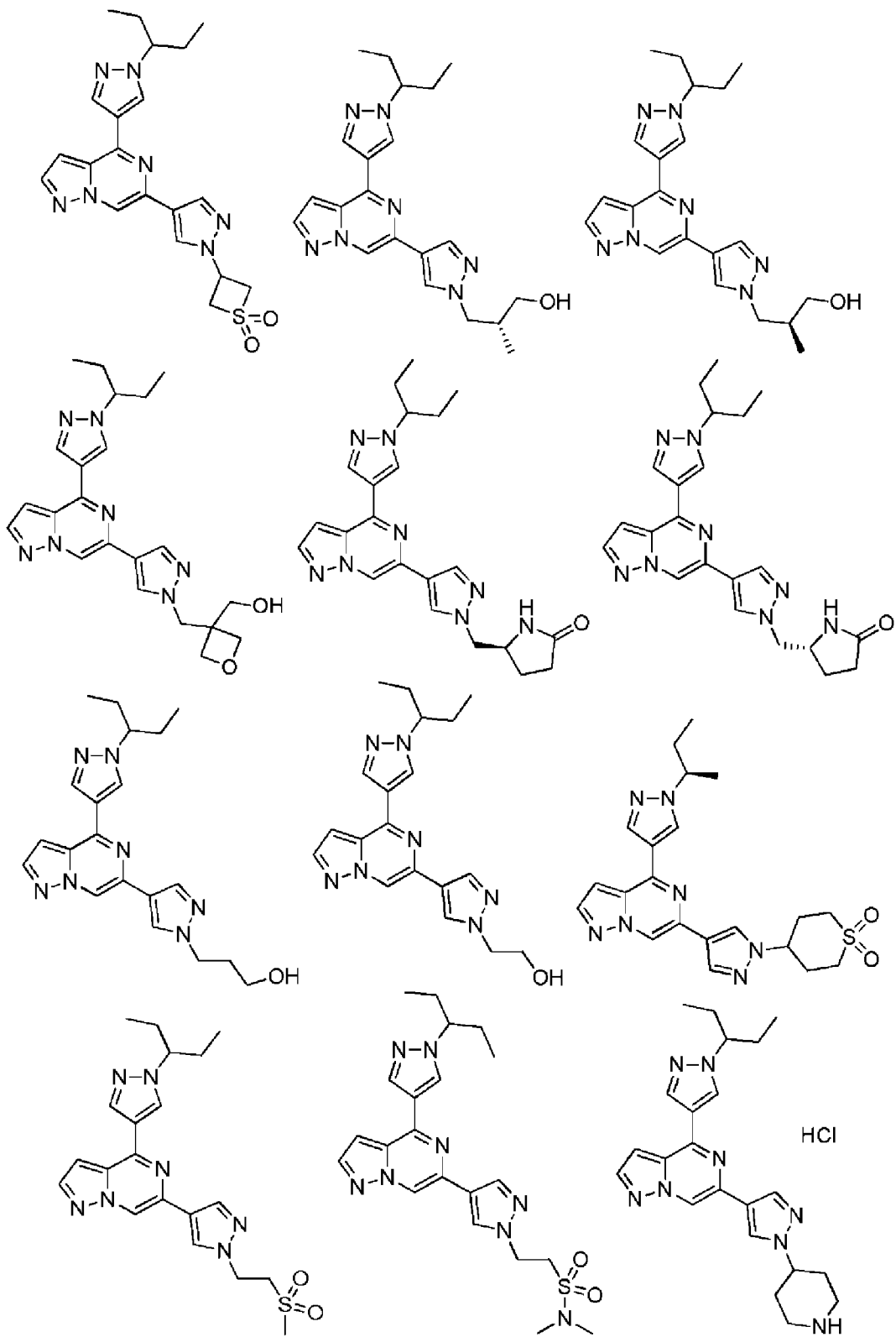
11. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-7, **naznačen time** što:

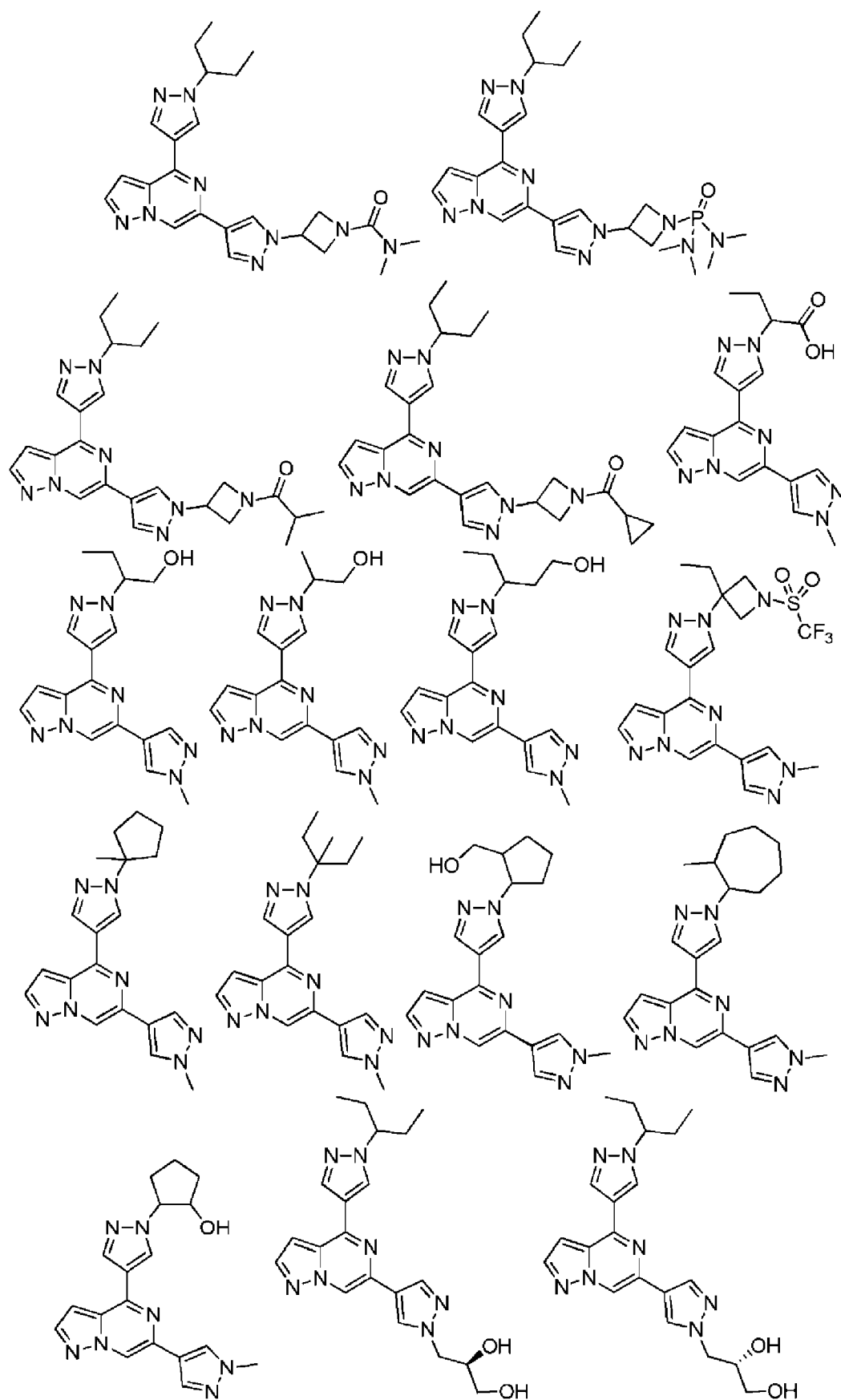
R^2 i R^3 zajedno s atomom ugljika na kojem su vezani tvore 4-eročlani zasićeni azaciklički prsten supstituiran s SO_2CF_3 ; i

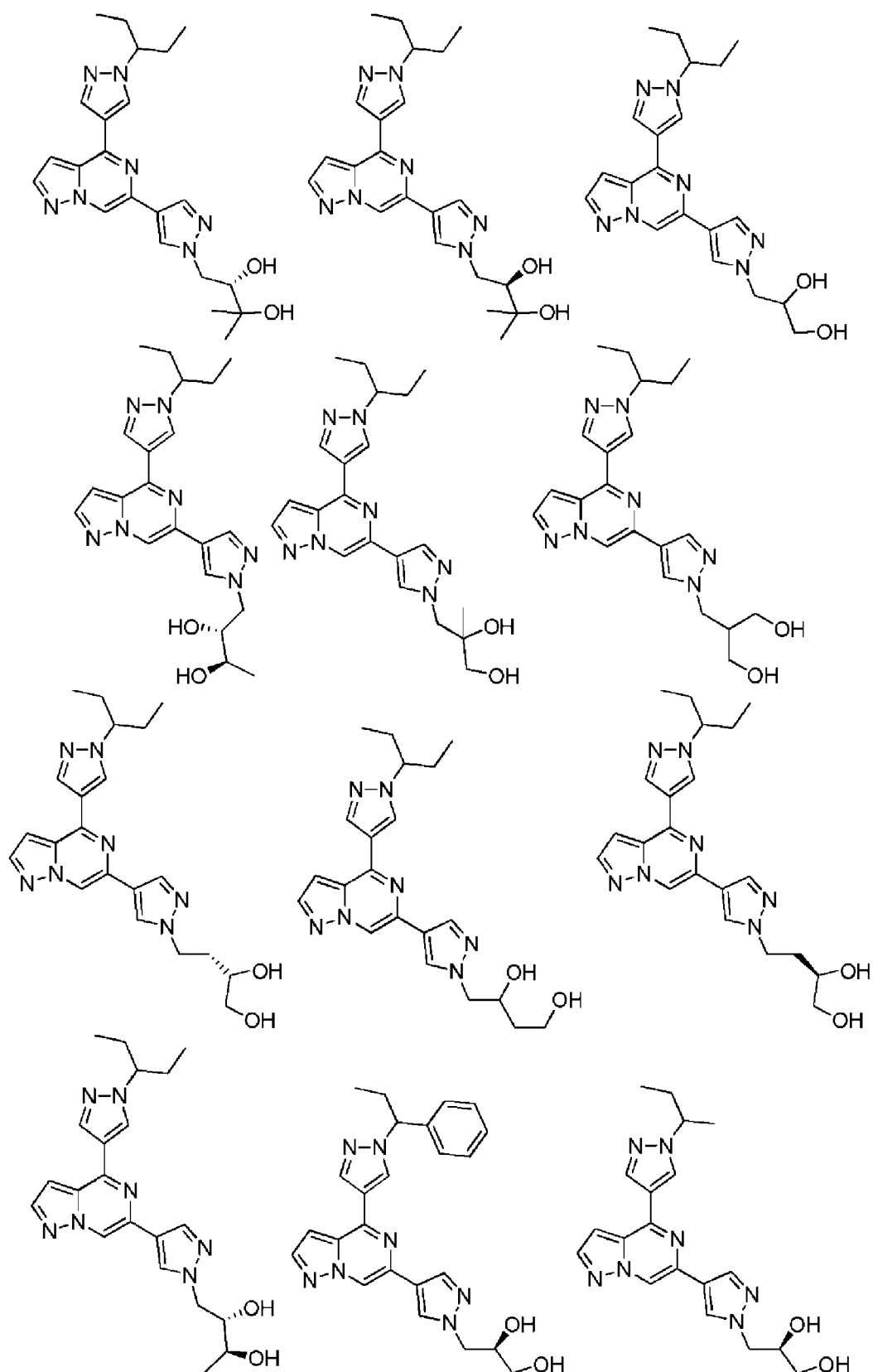
R^4 je vodik ili (1-6C)alkil.

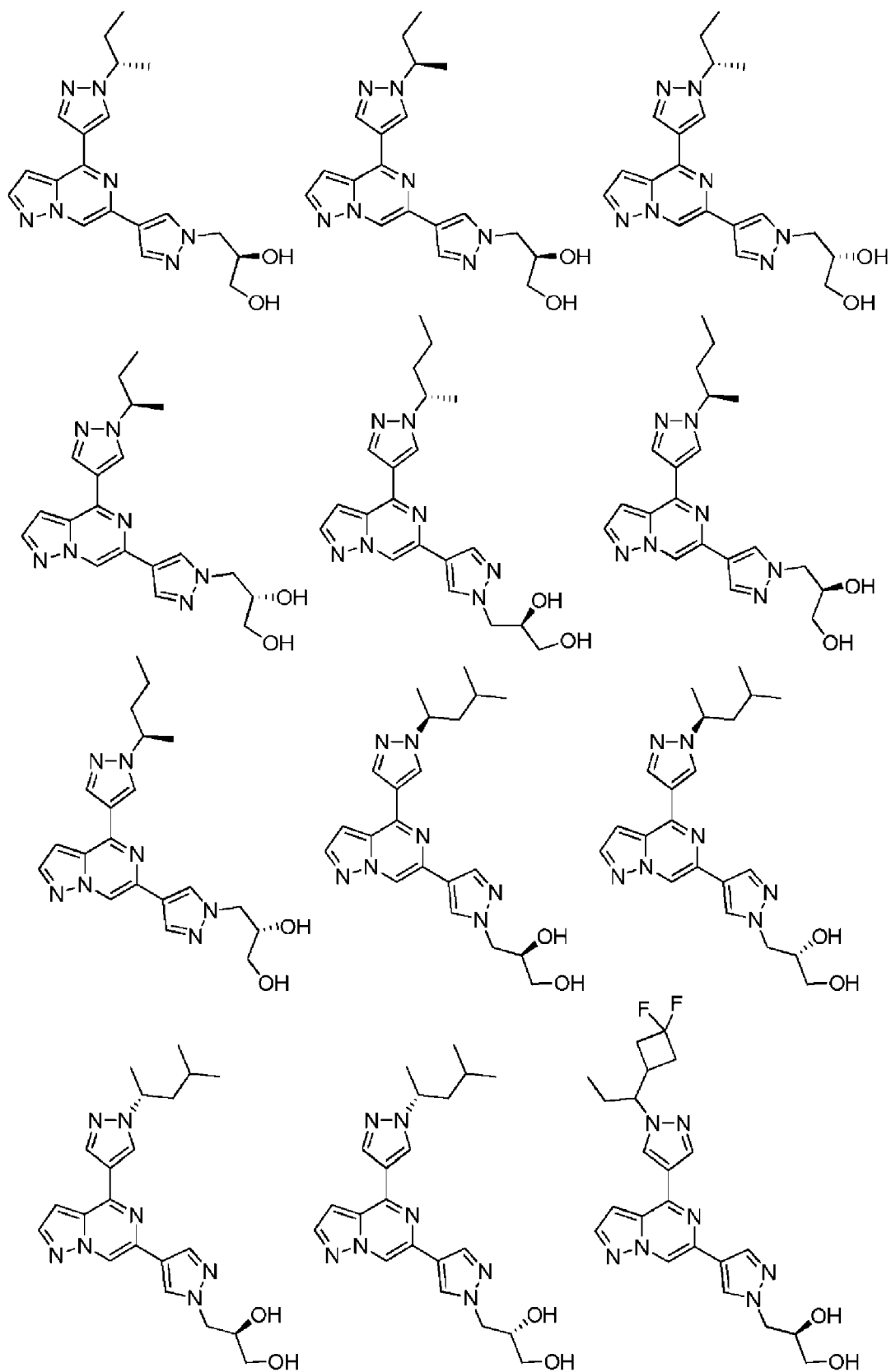
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira između:

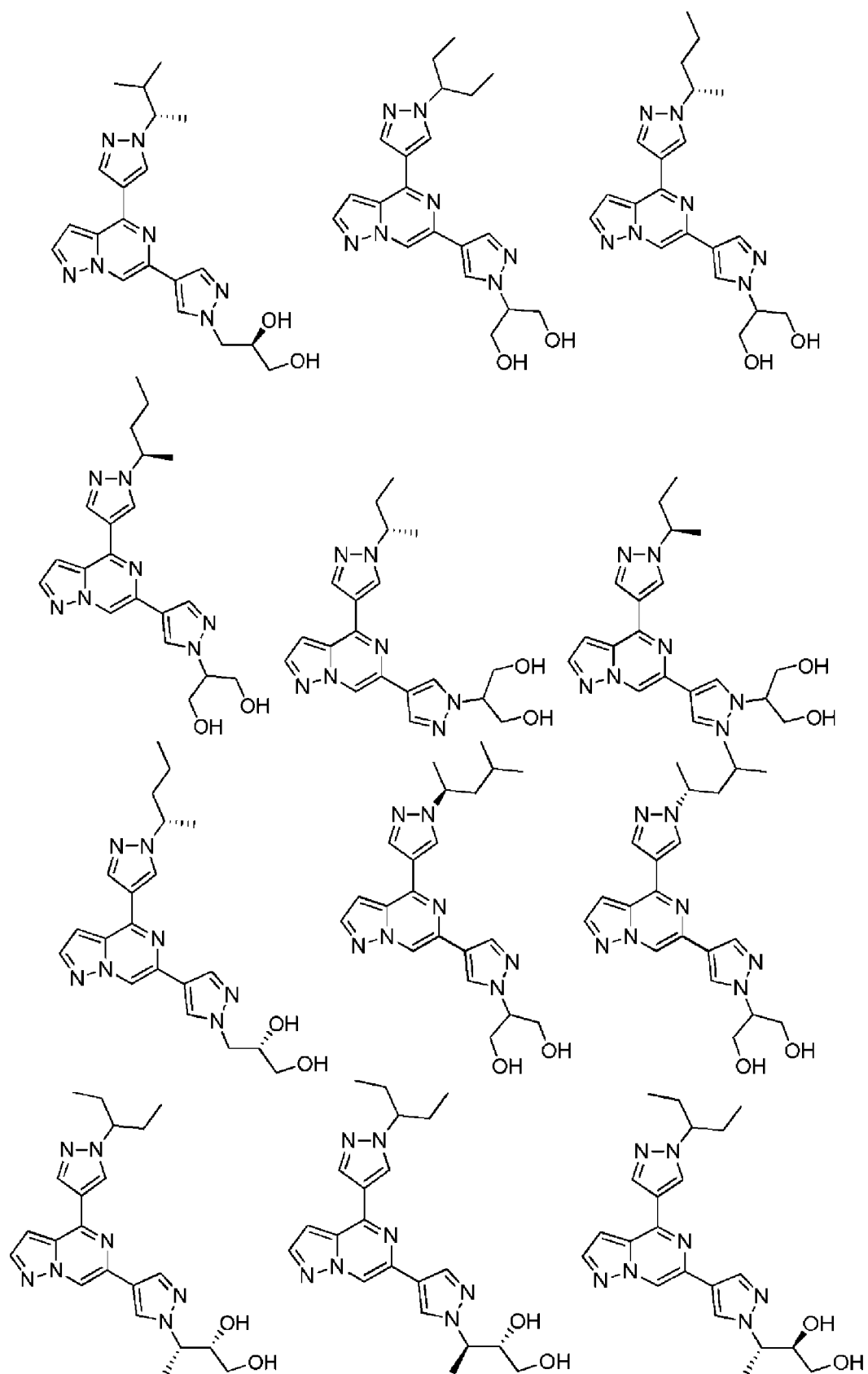


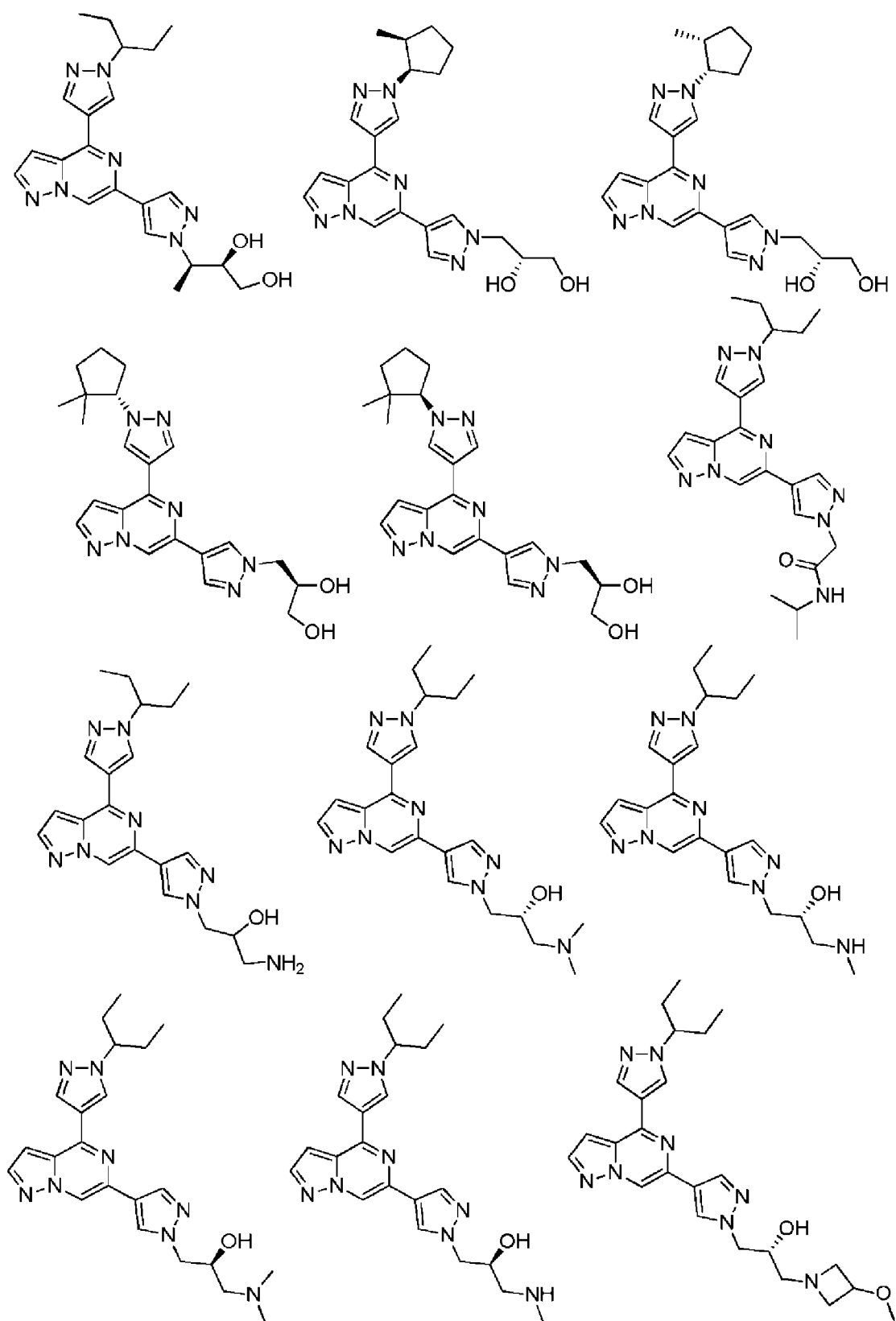


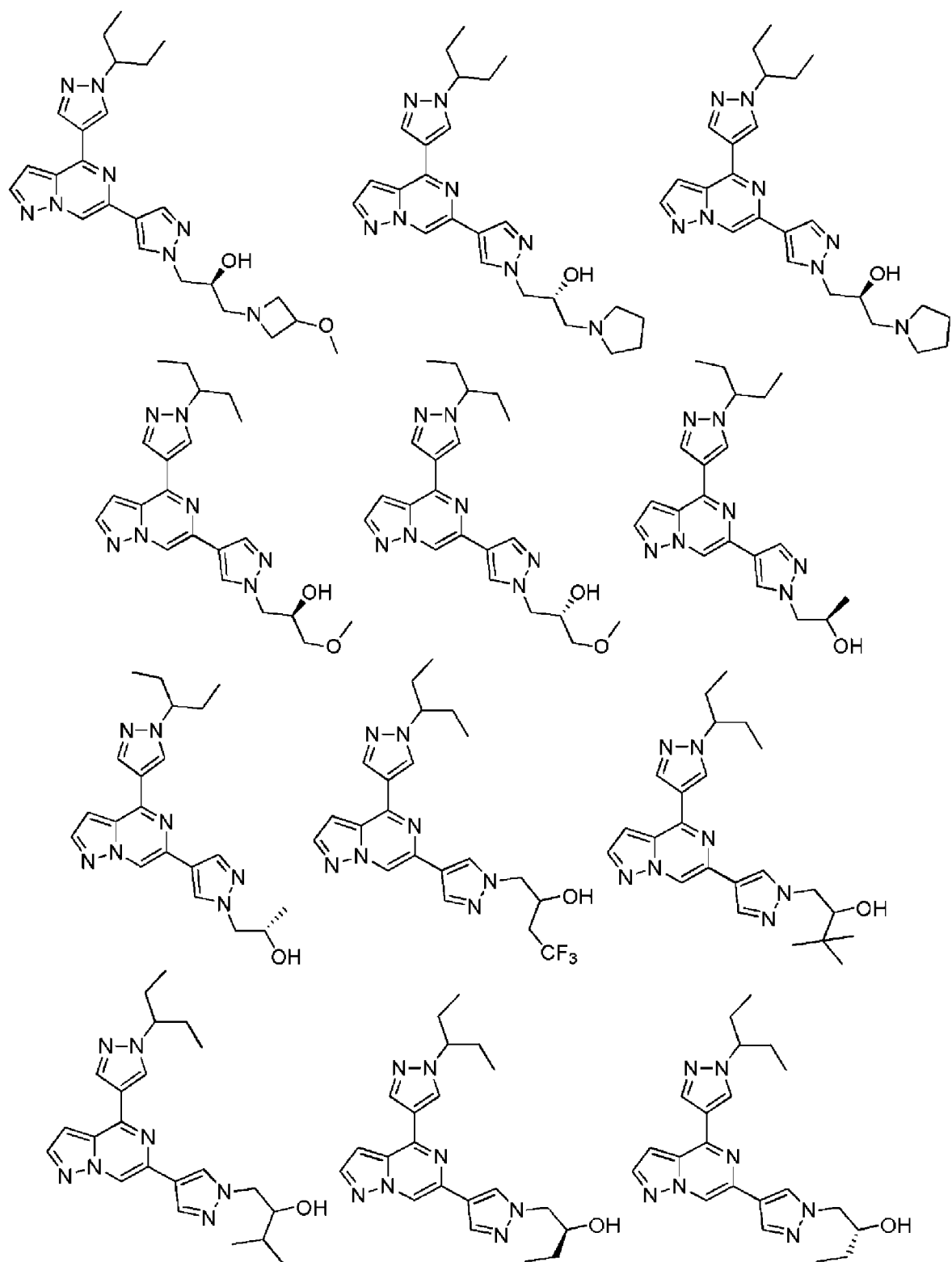


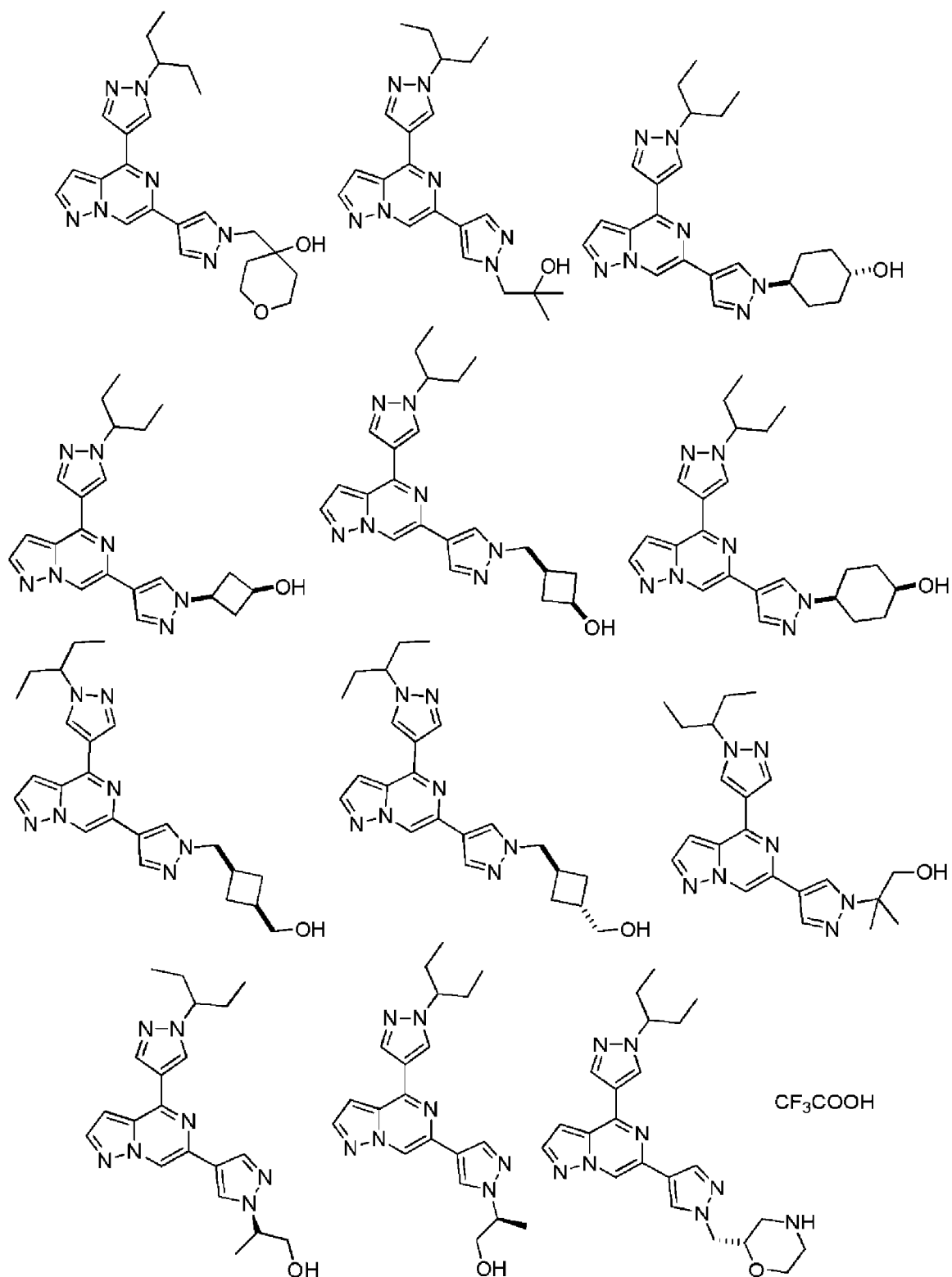


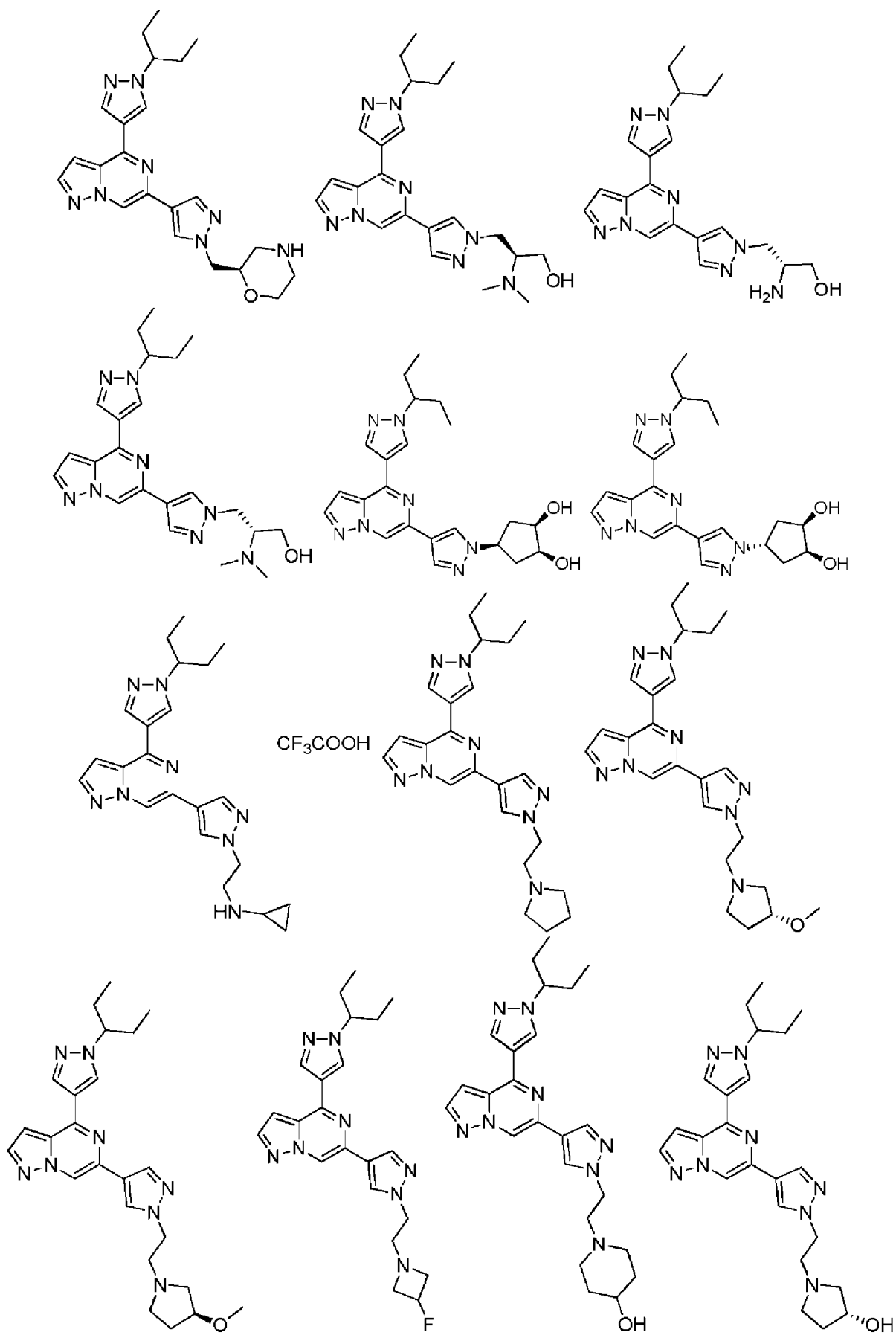


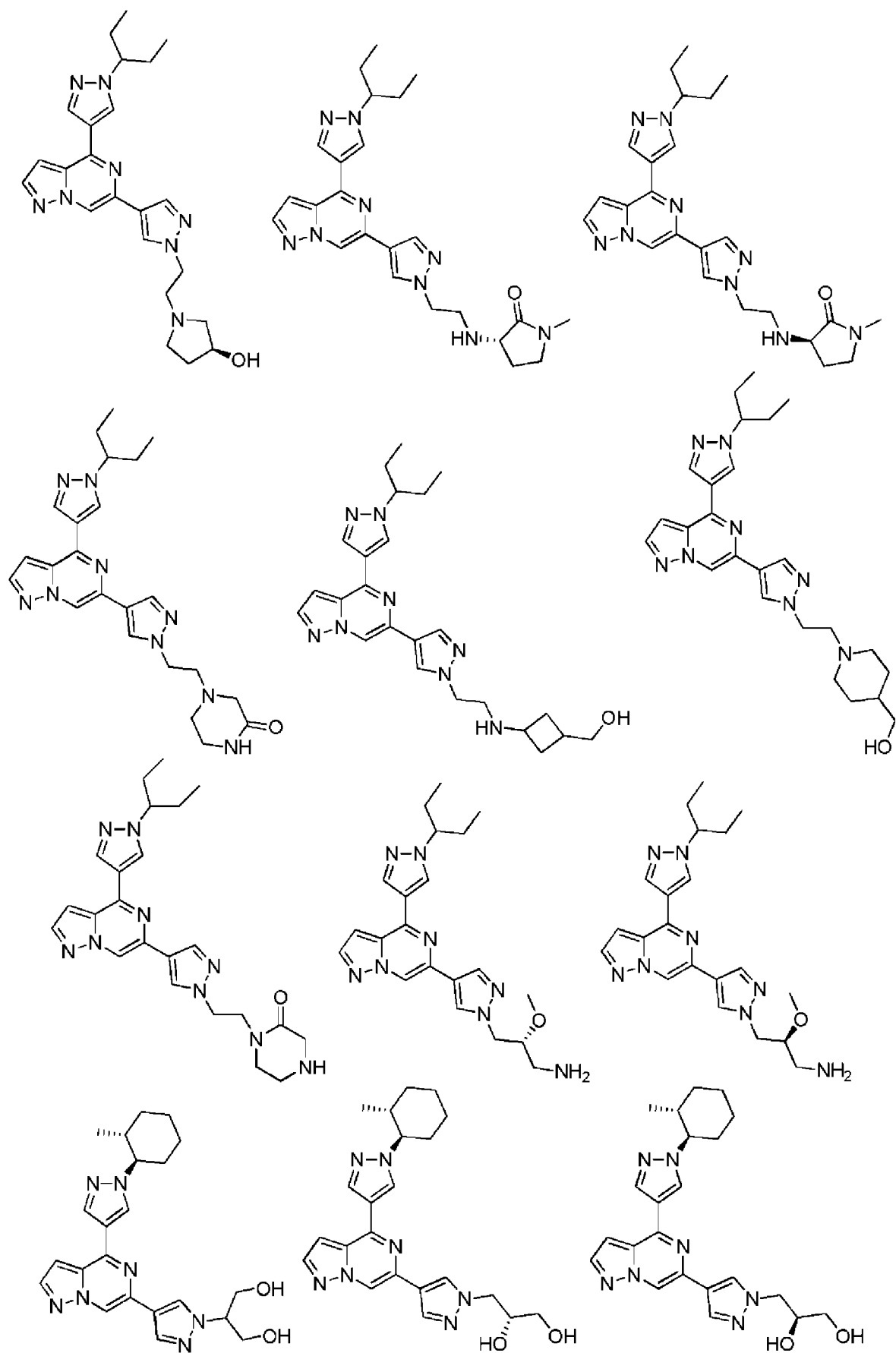


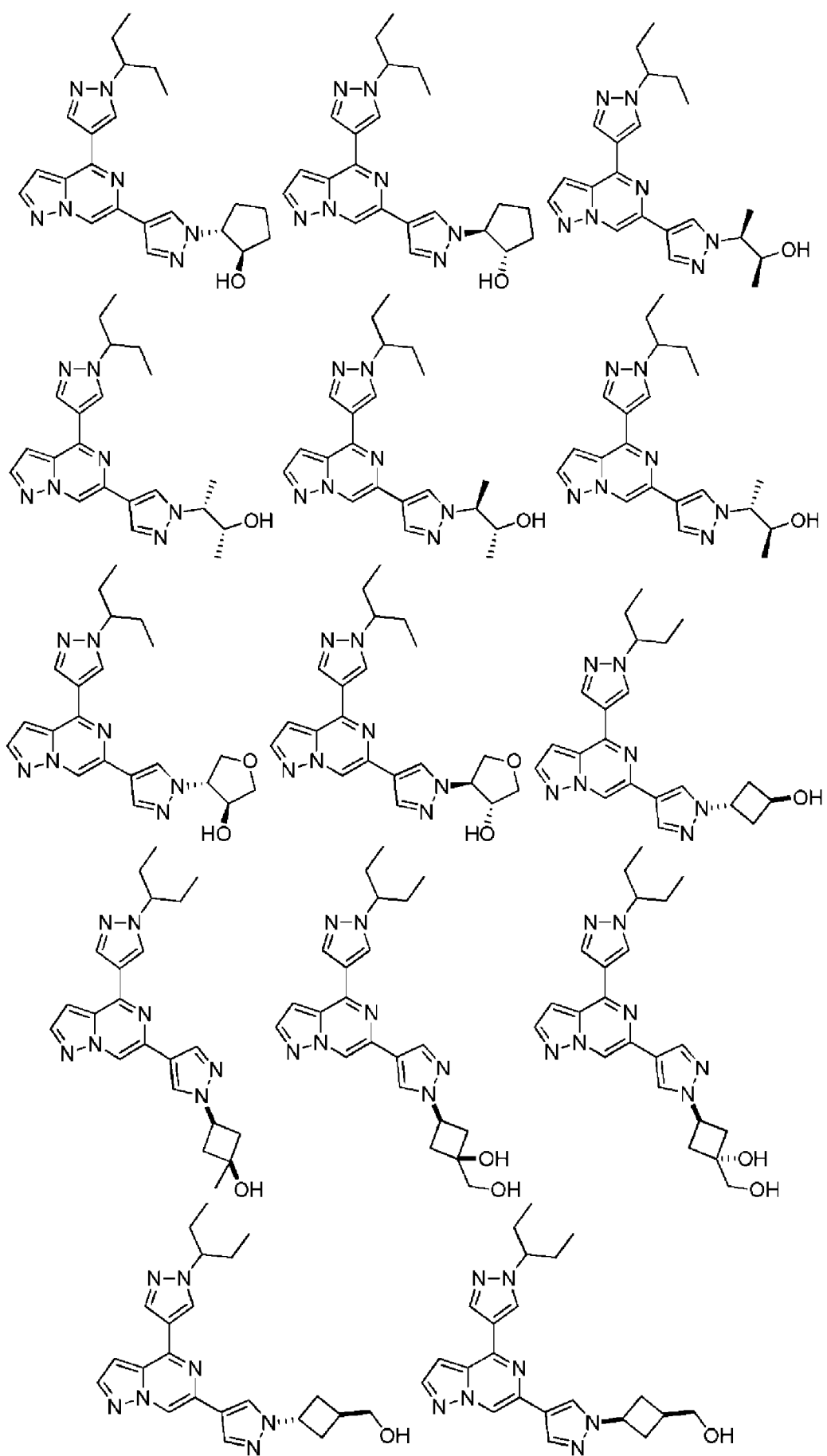


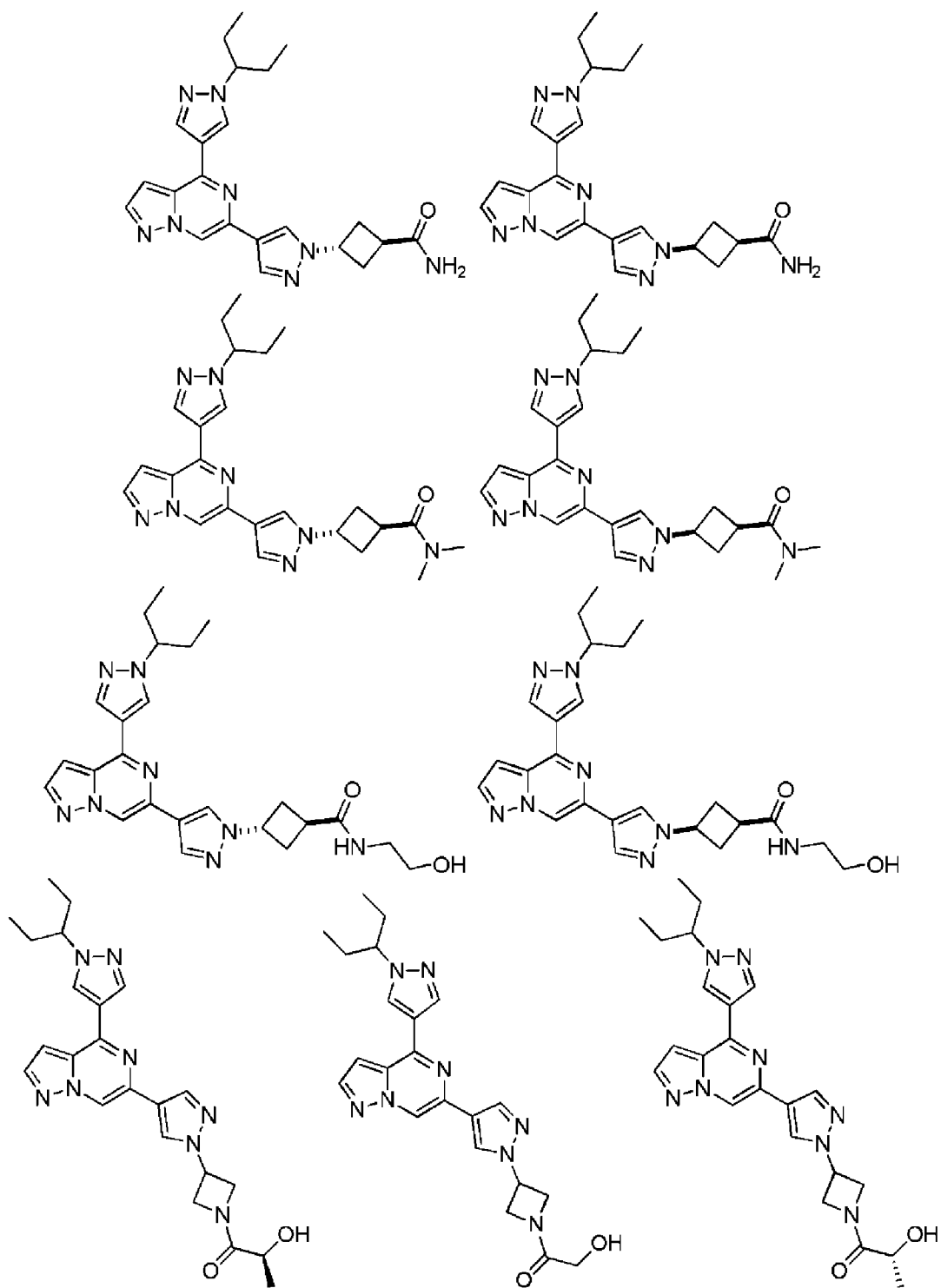


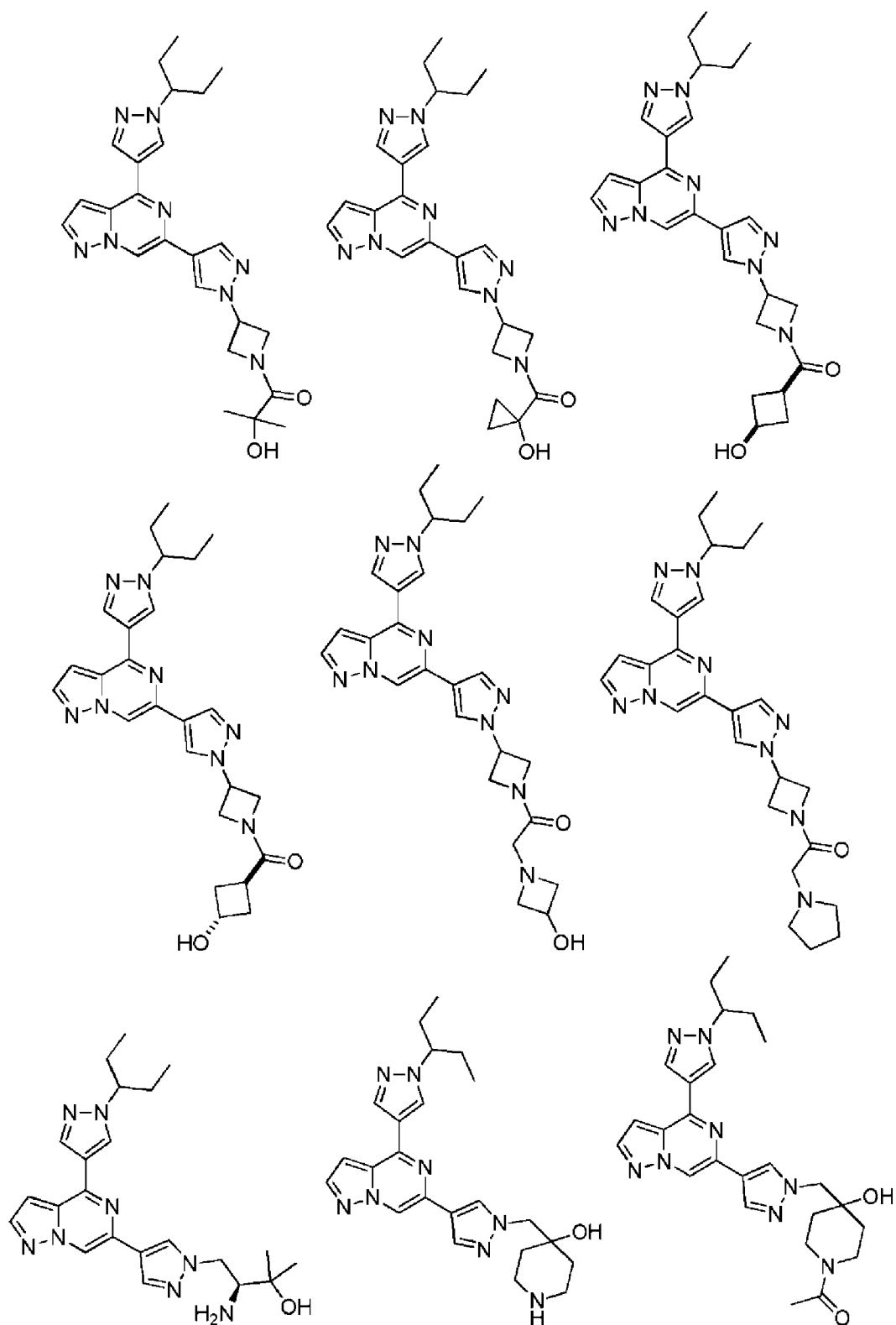


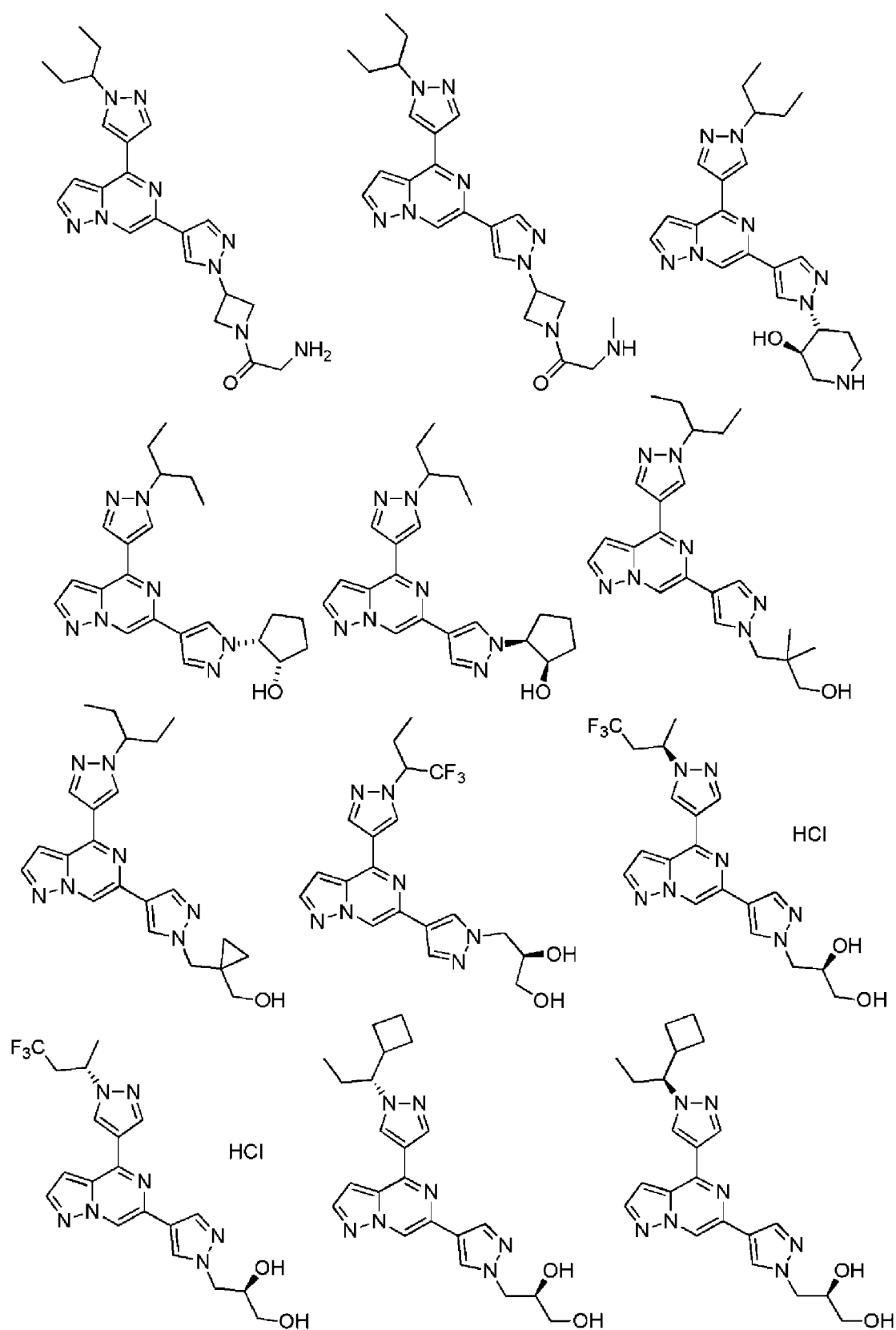


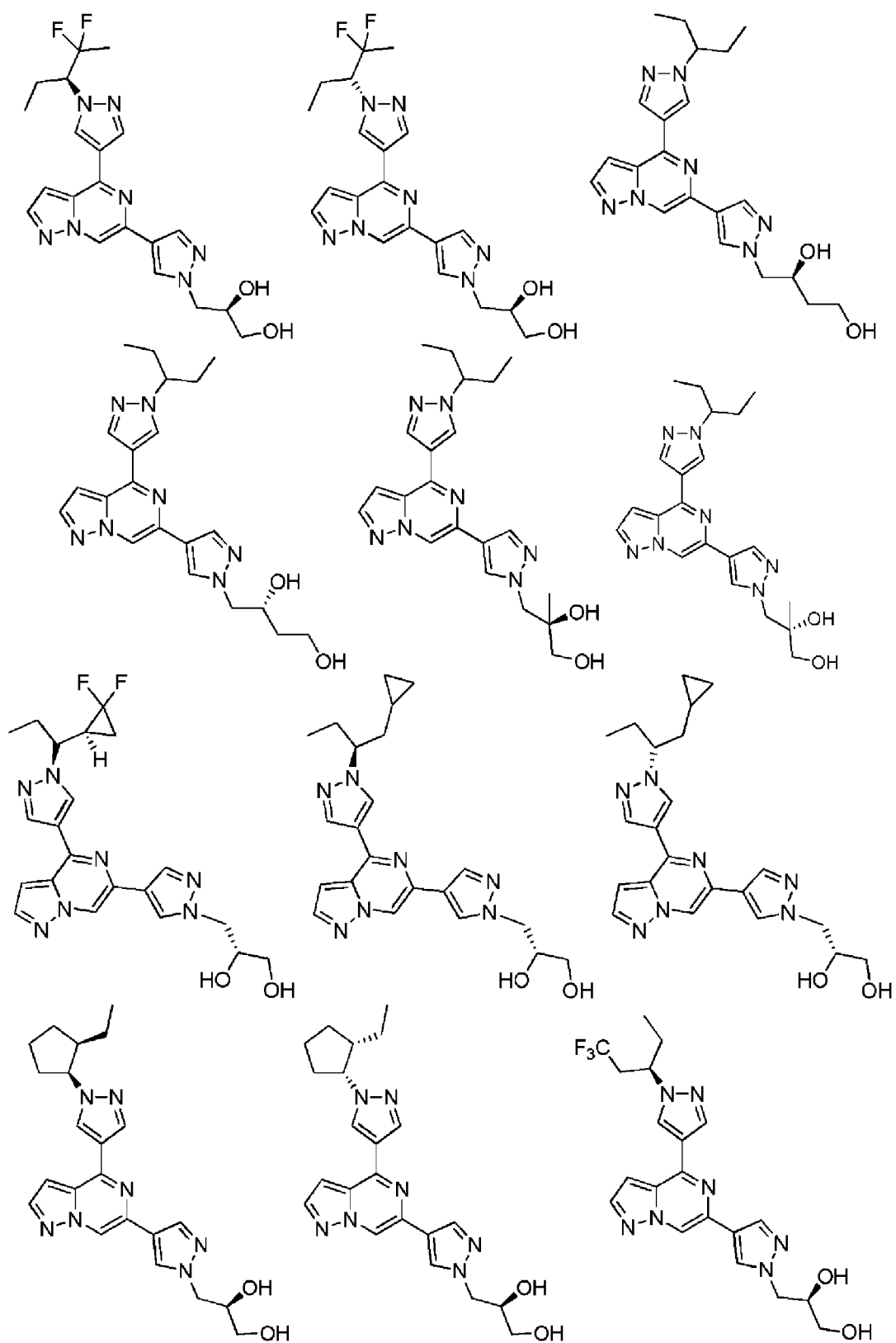


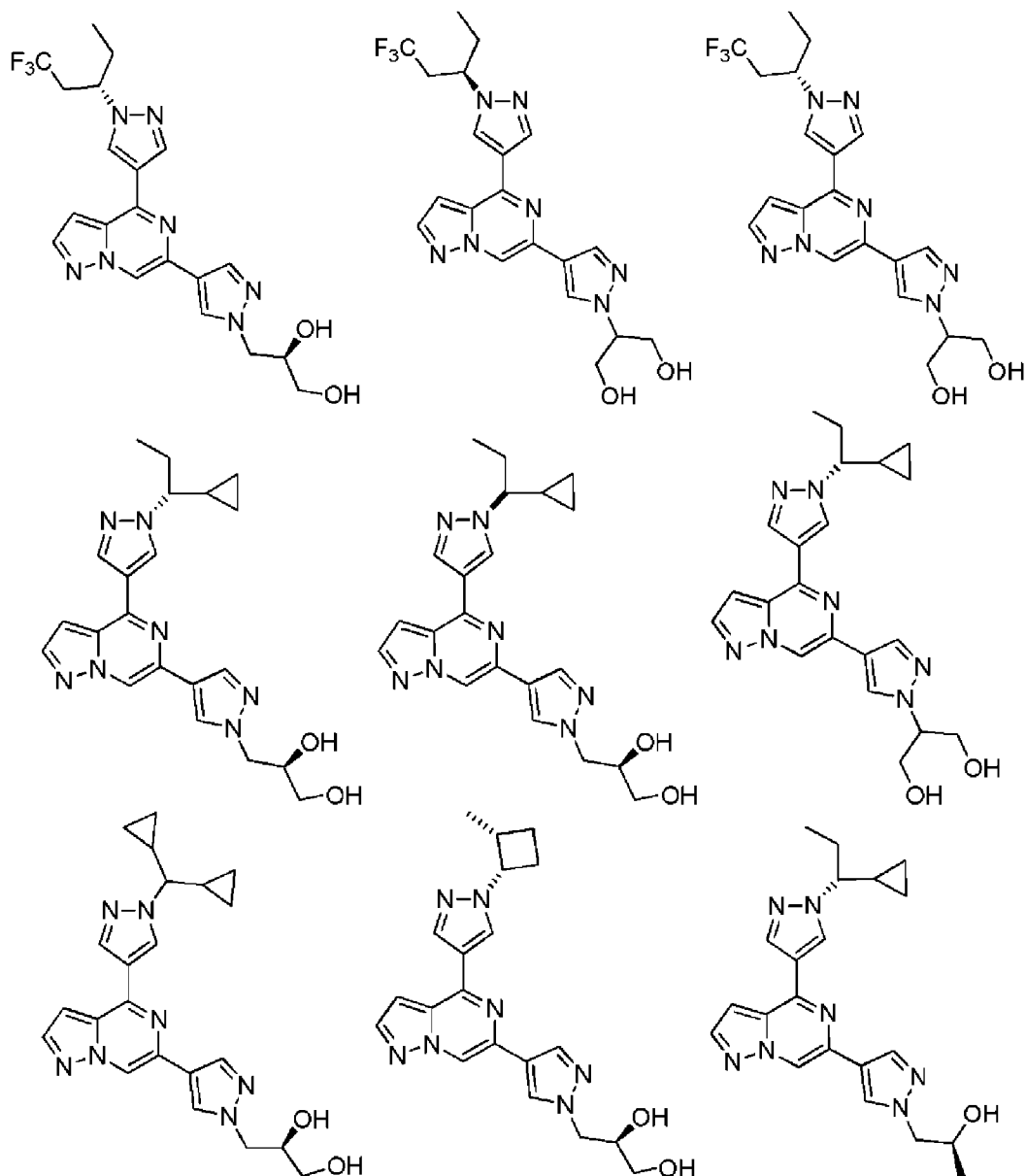






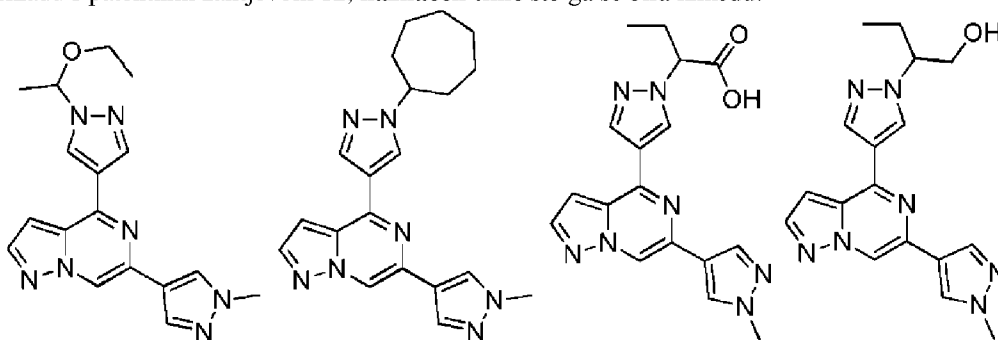


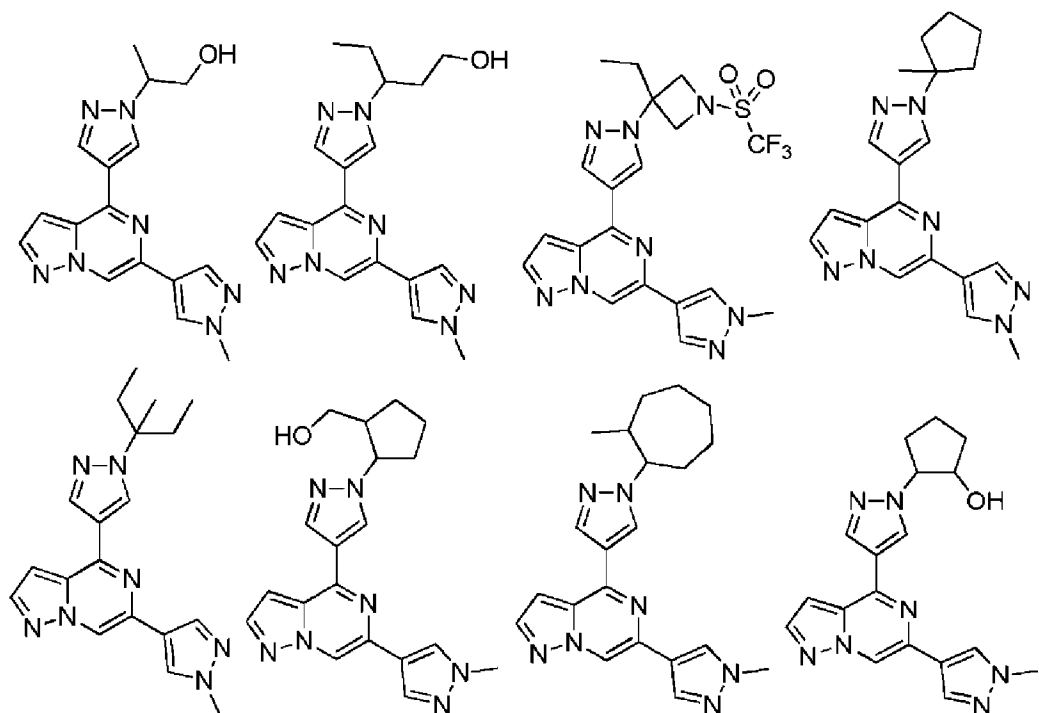




i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

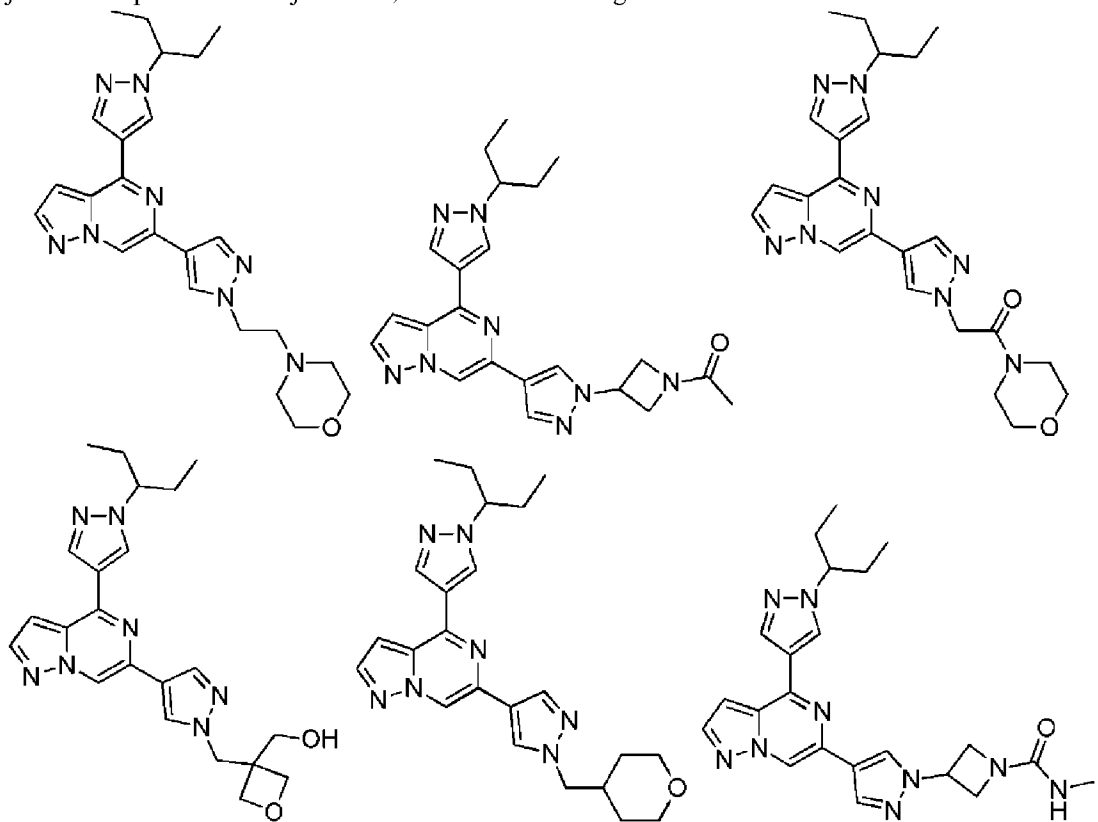
- 5 13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:

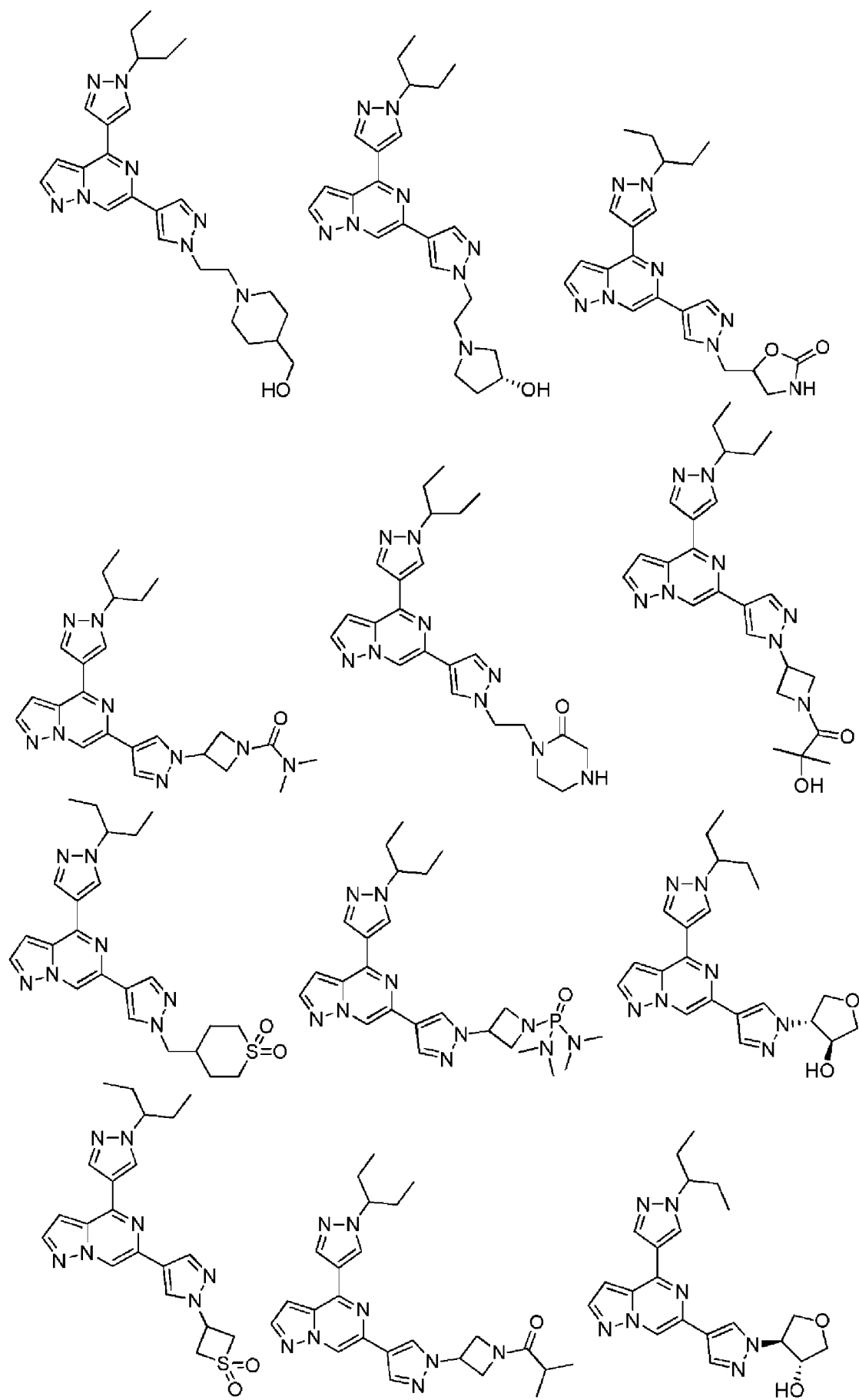


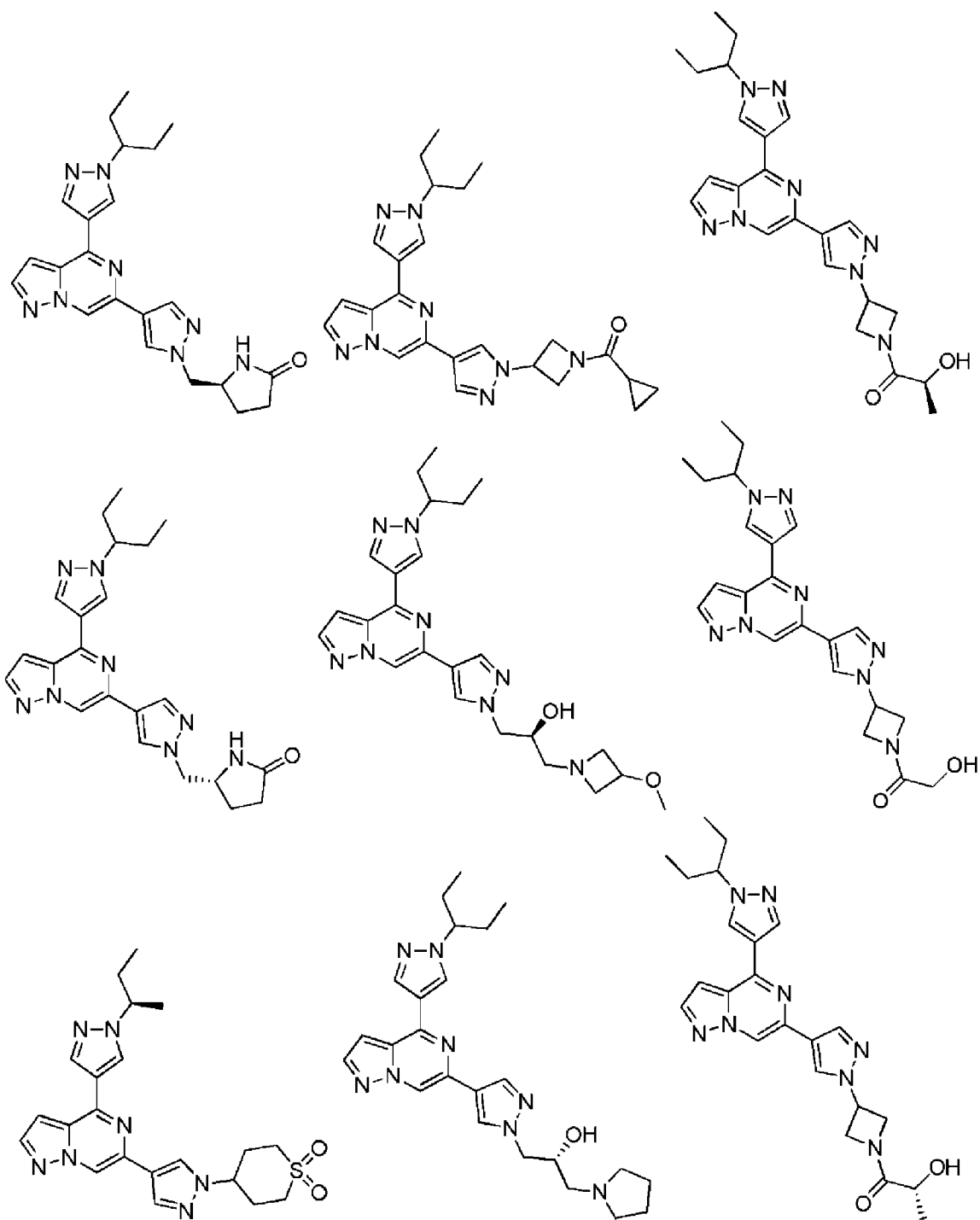


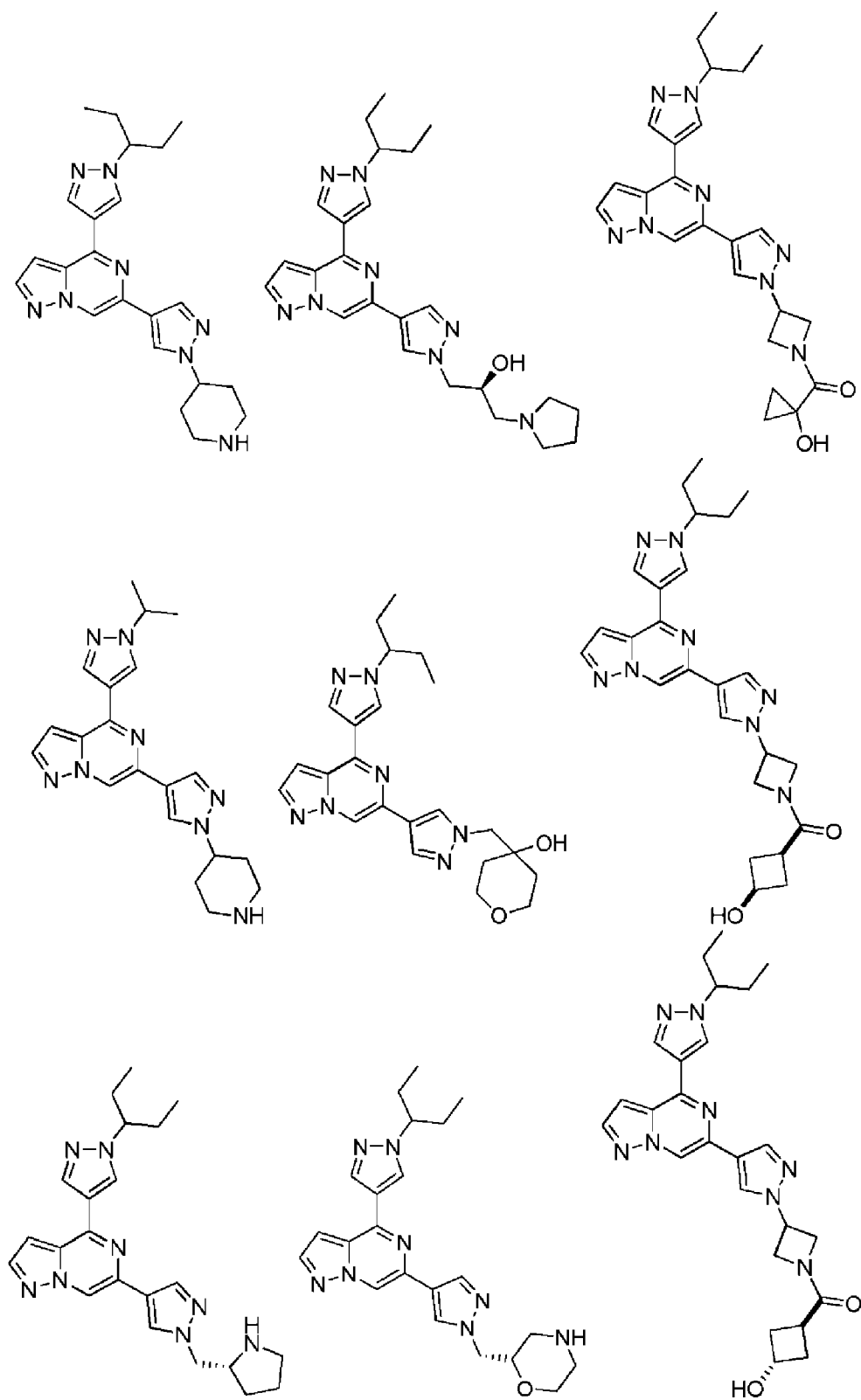
i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

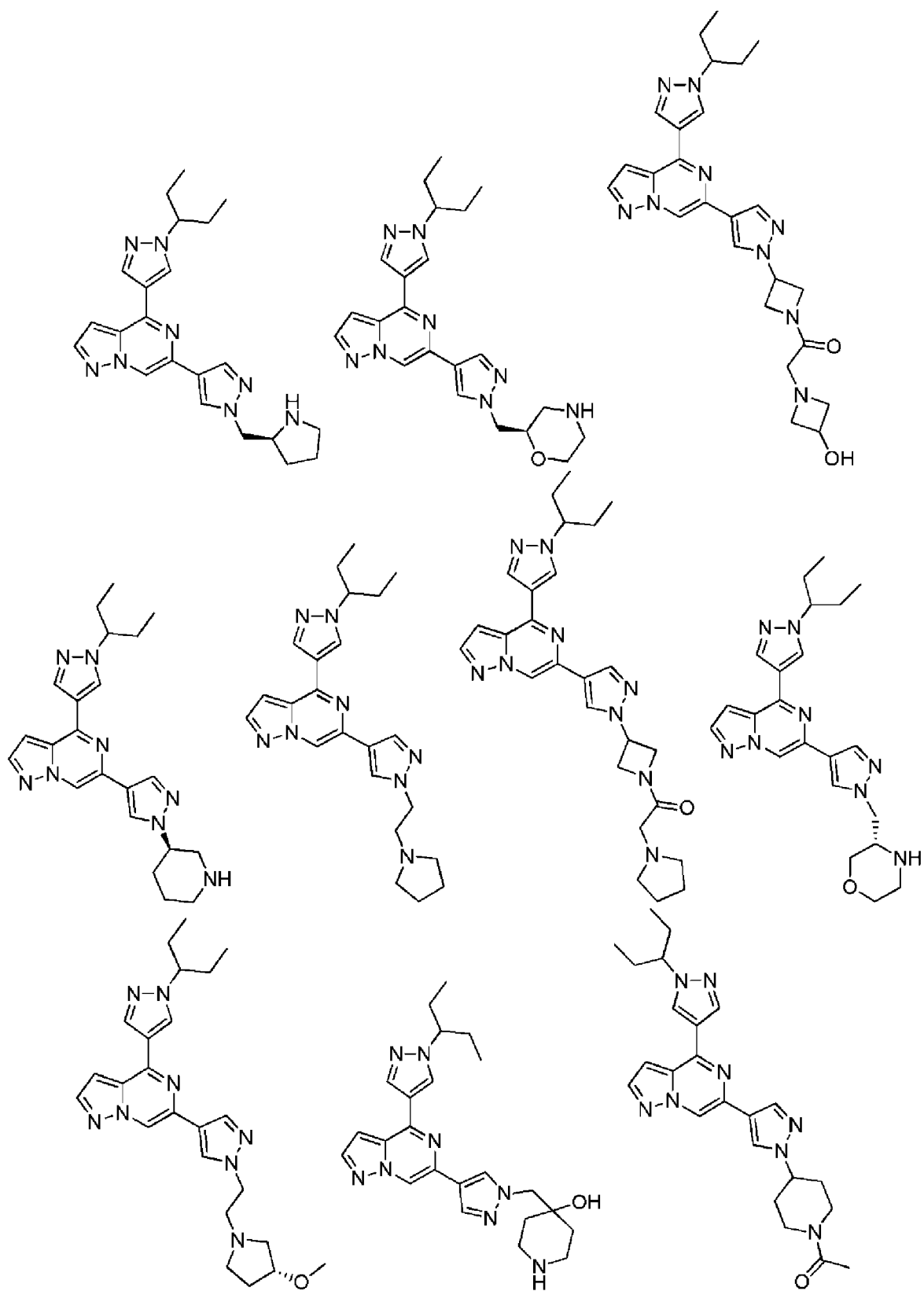
14. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:

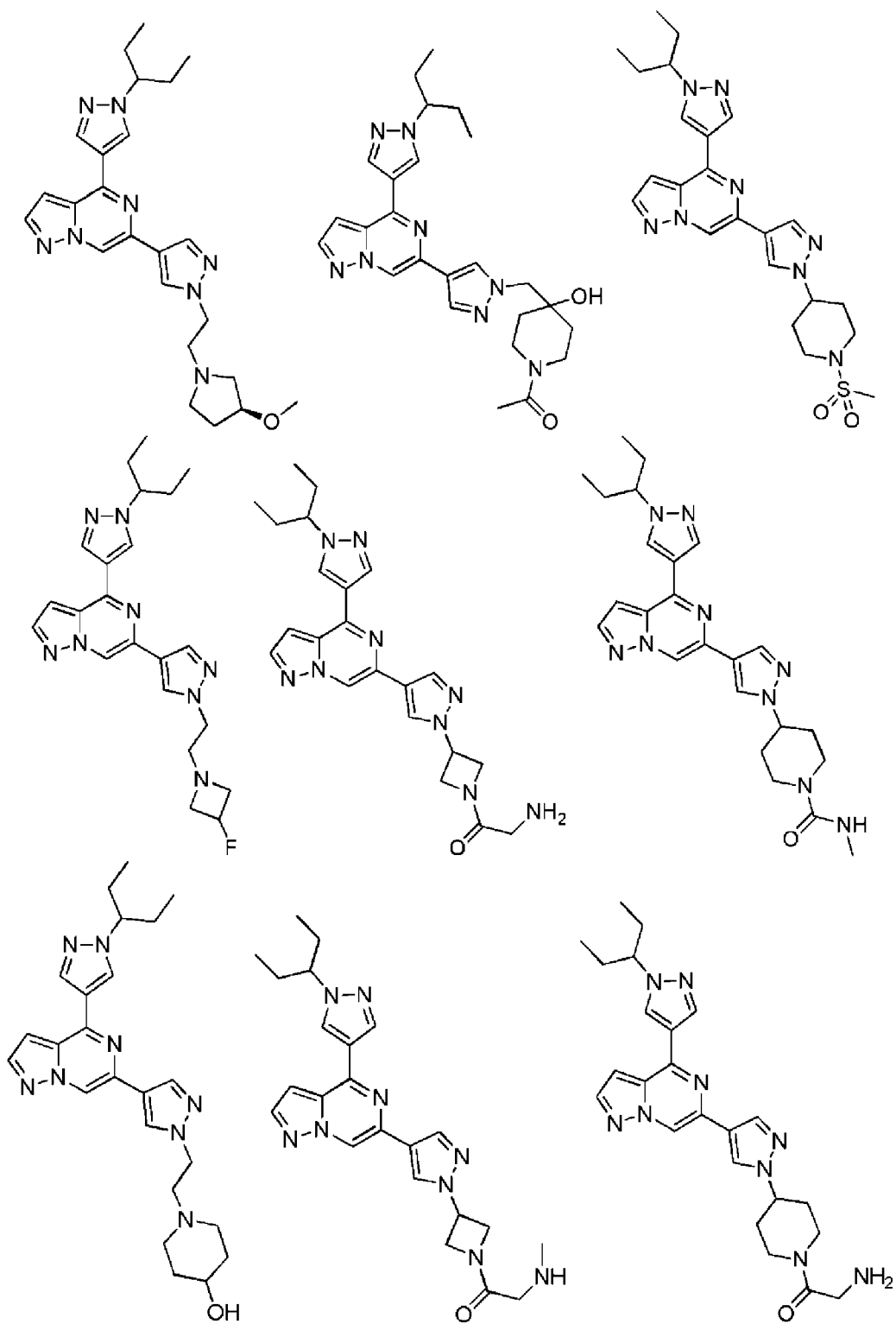


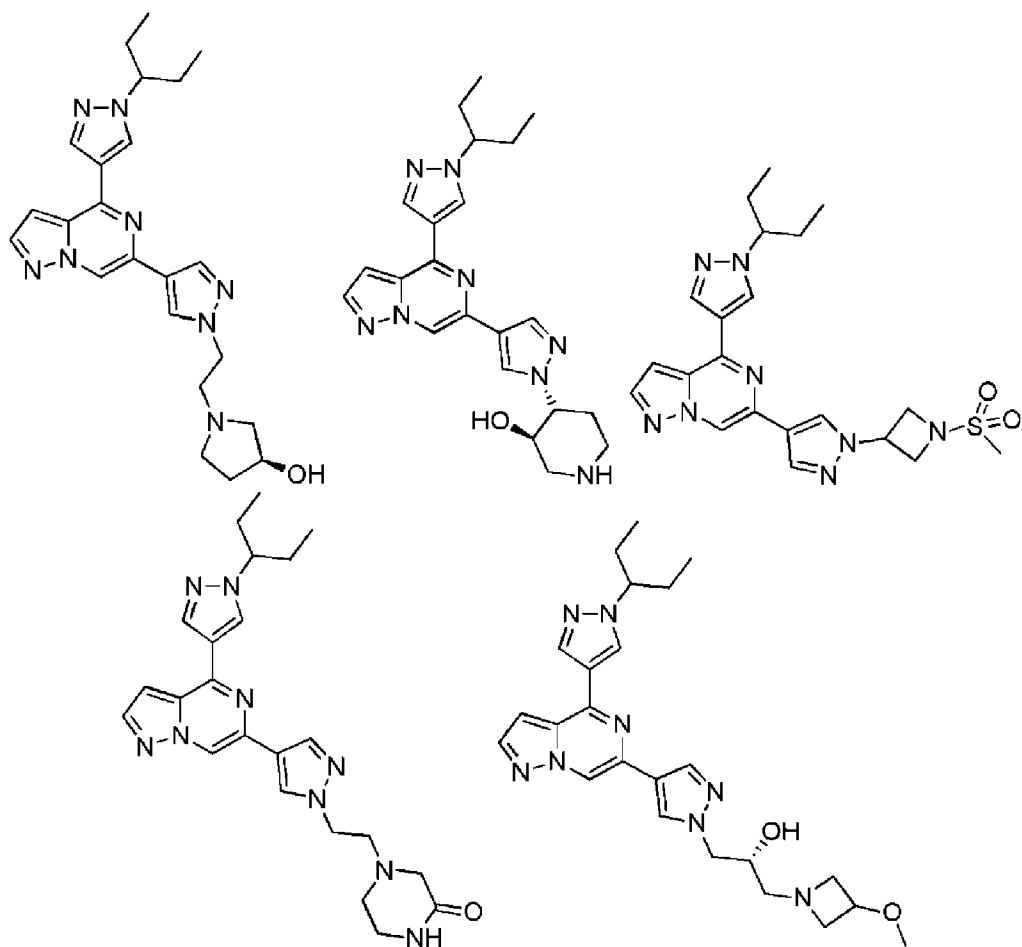






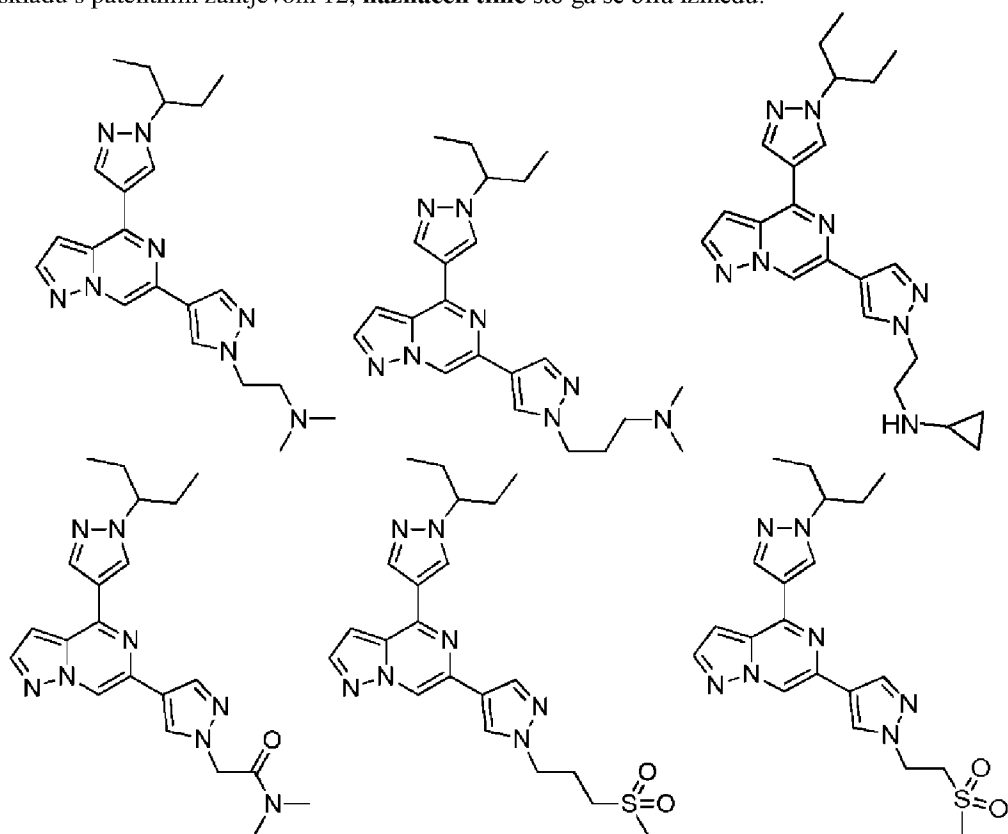


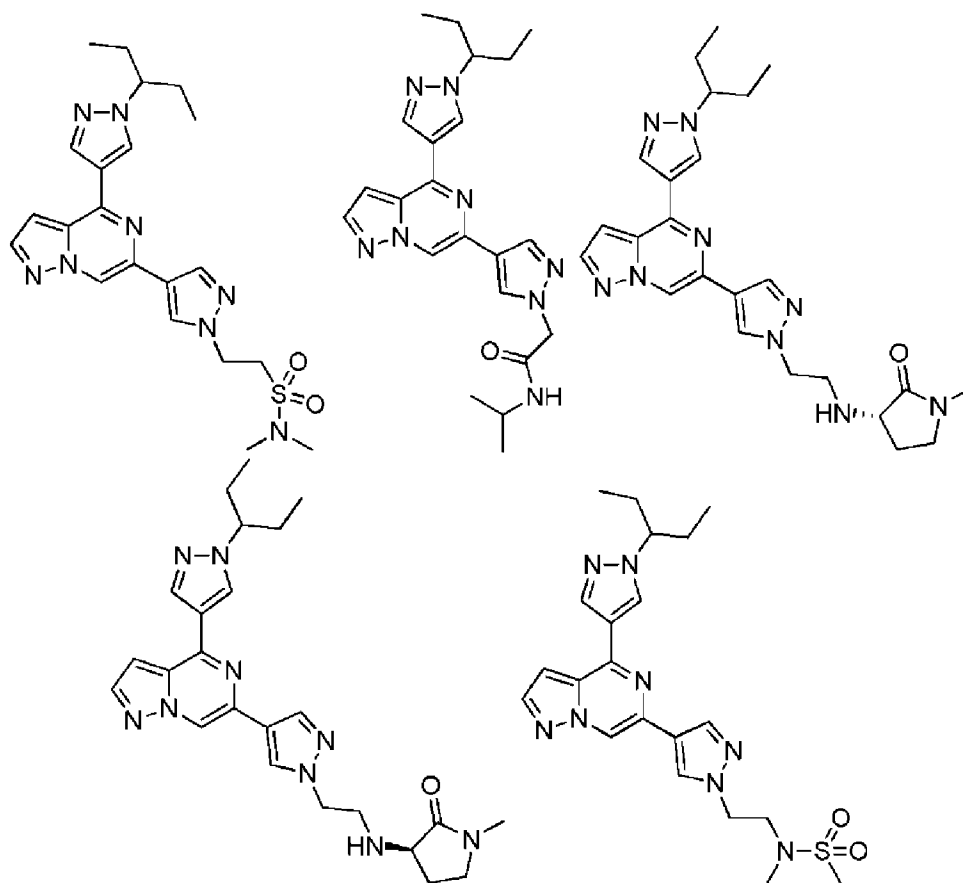




i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

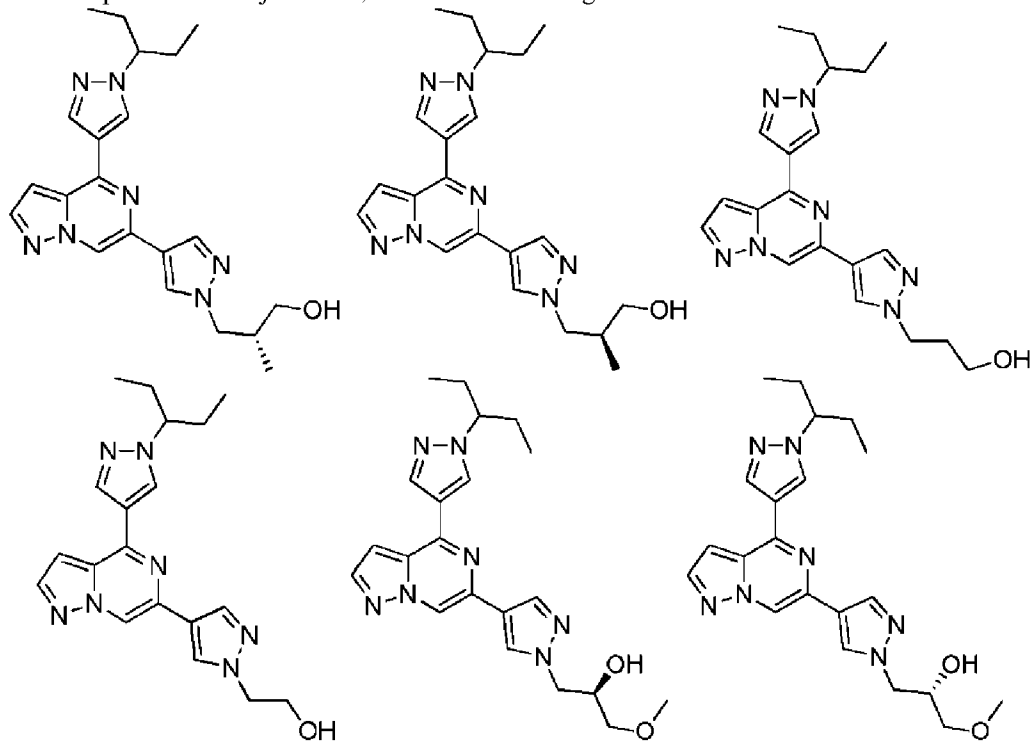
15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:

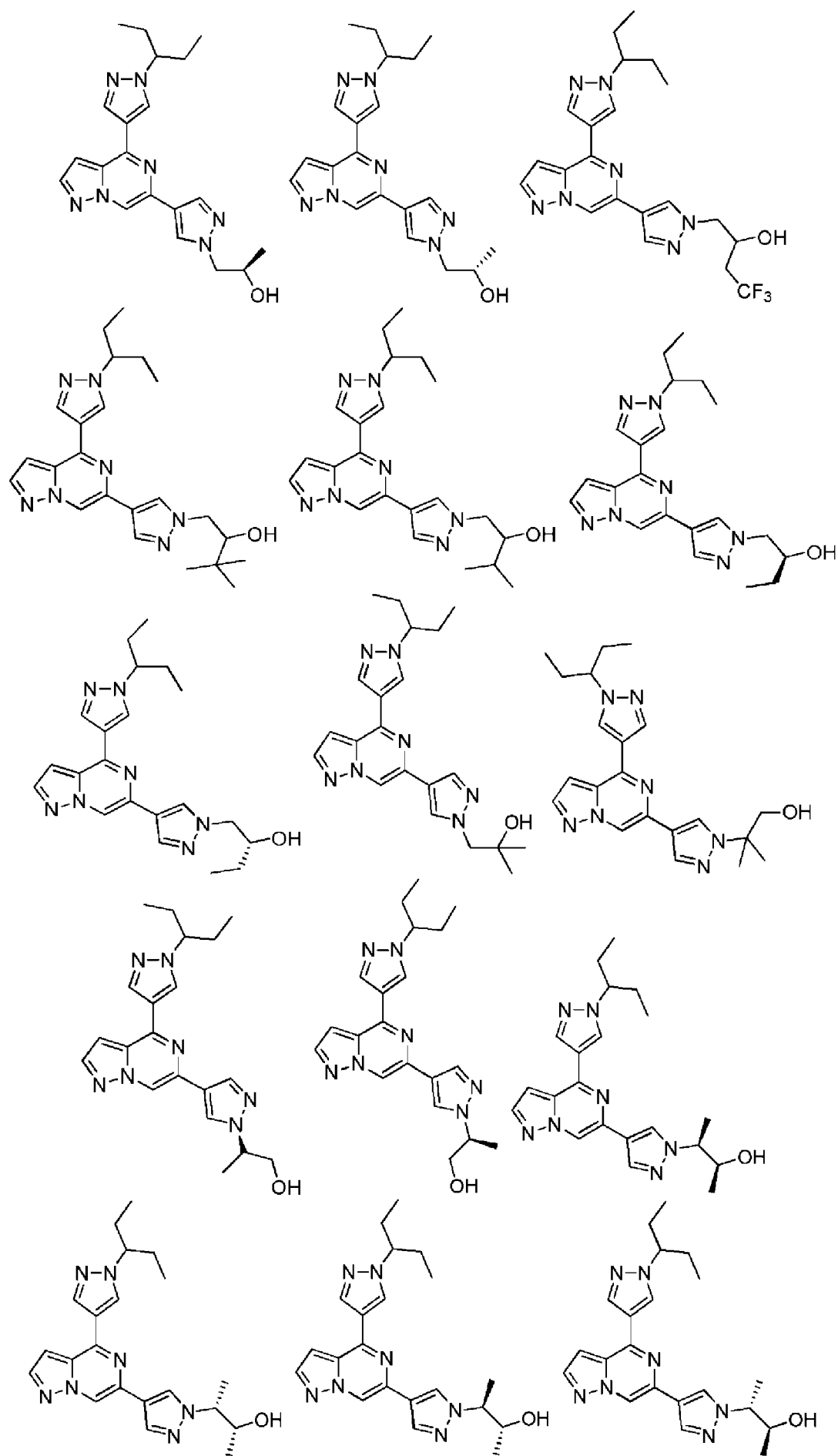


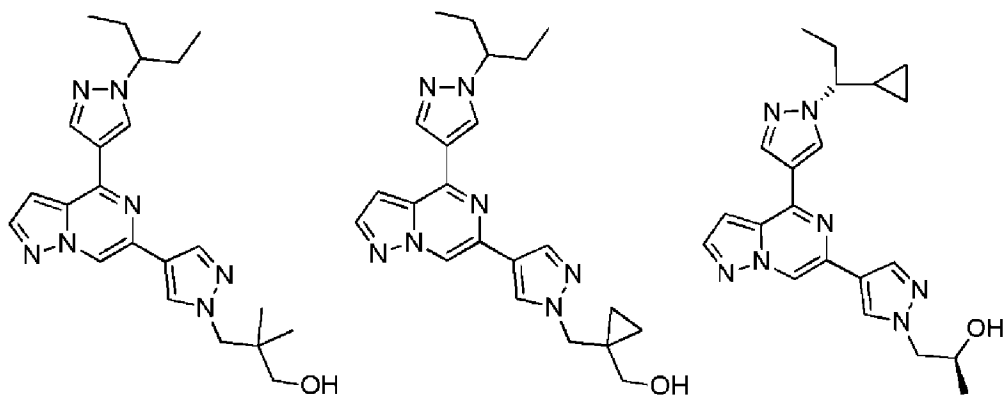


i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

16. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:

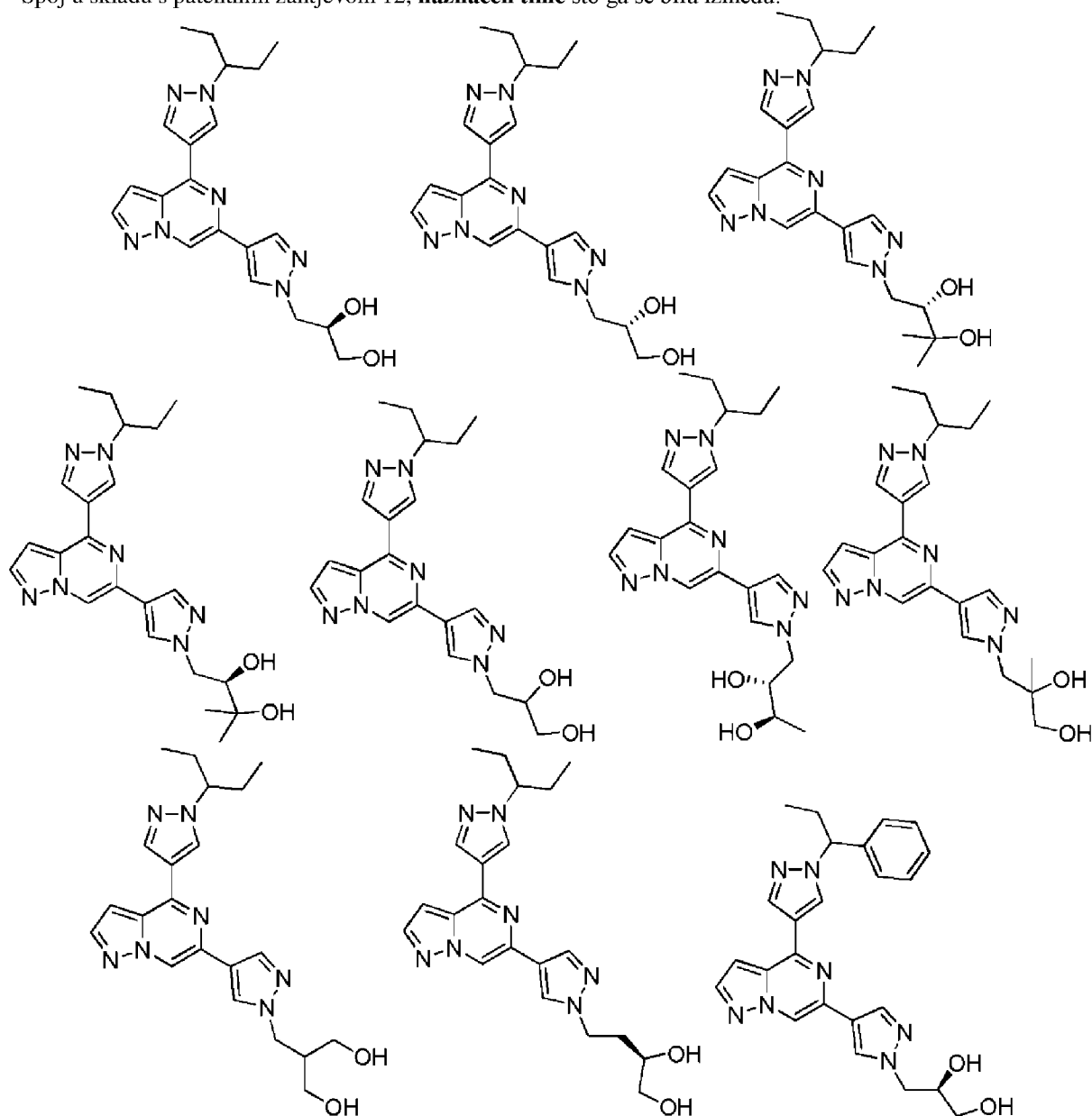


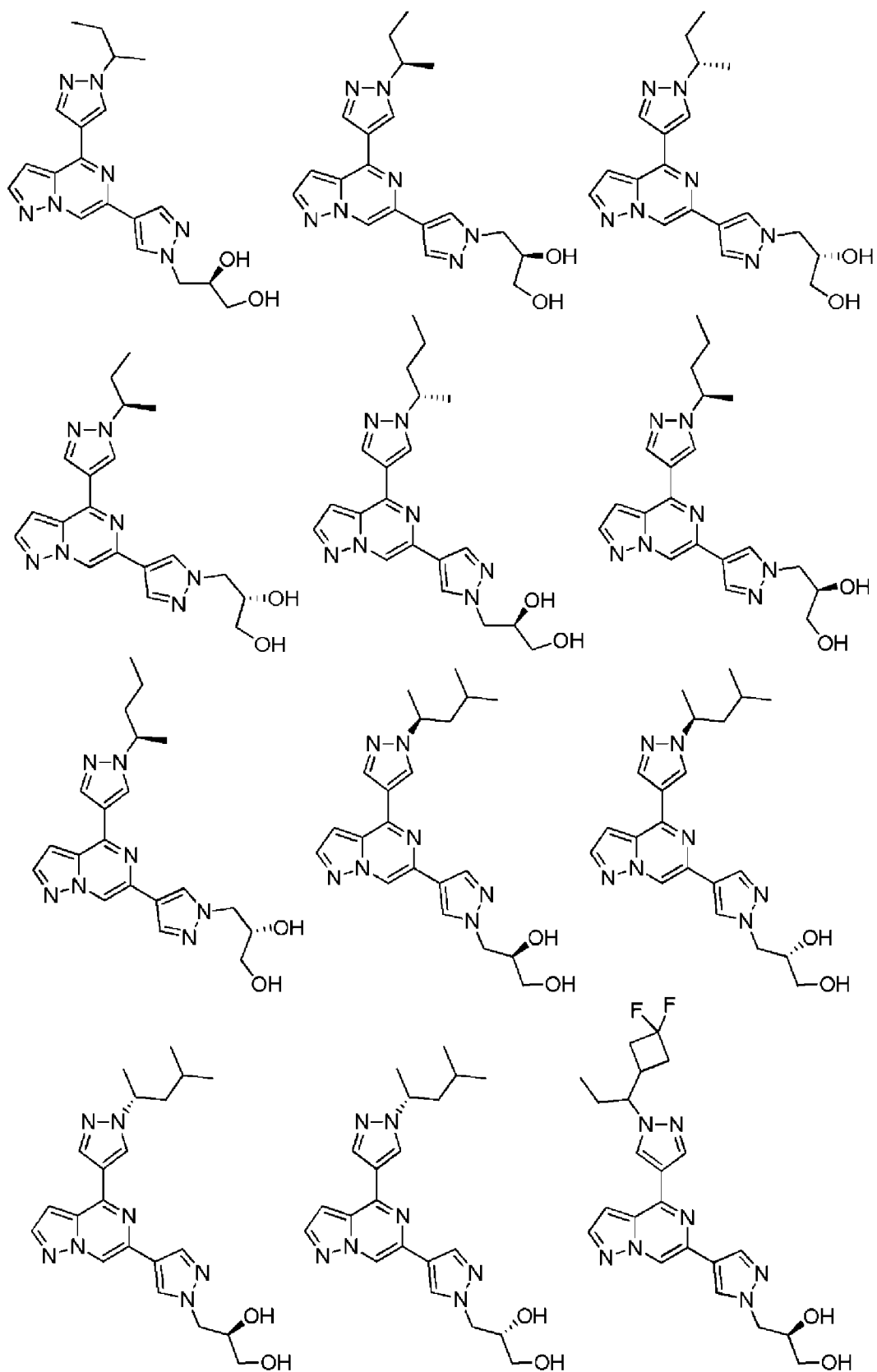


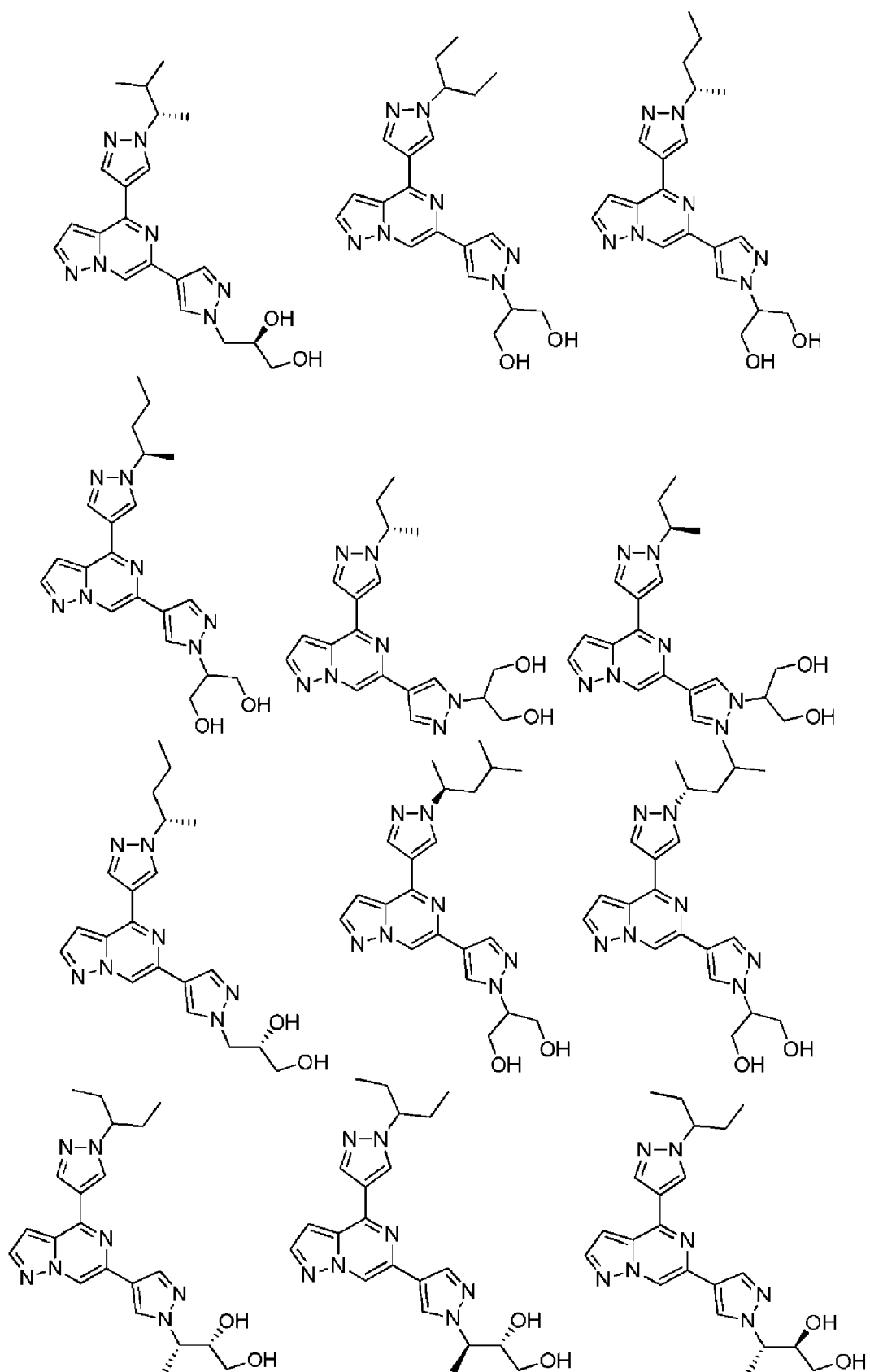


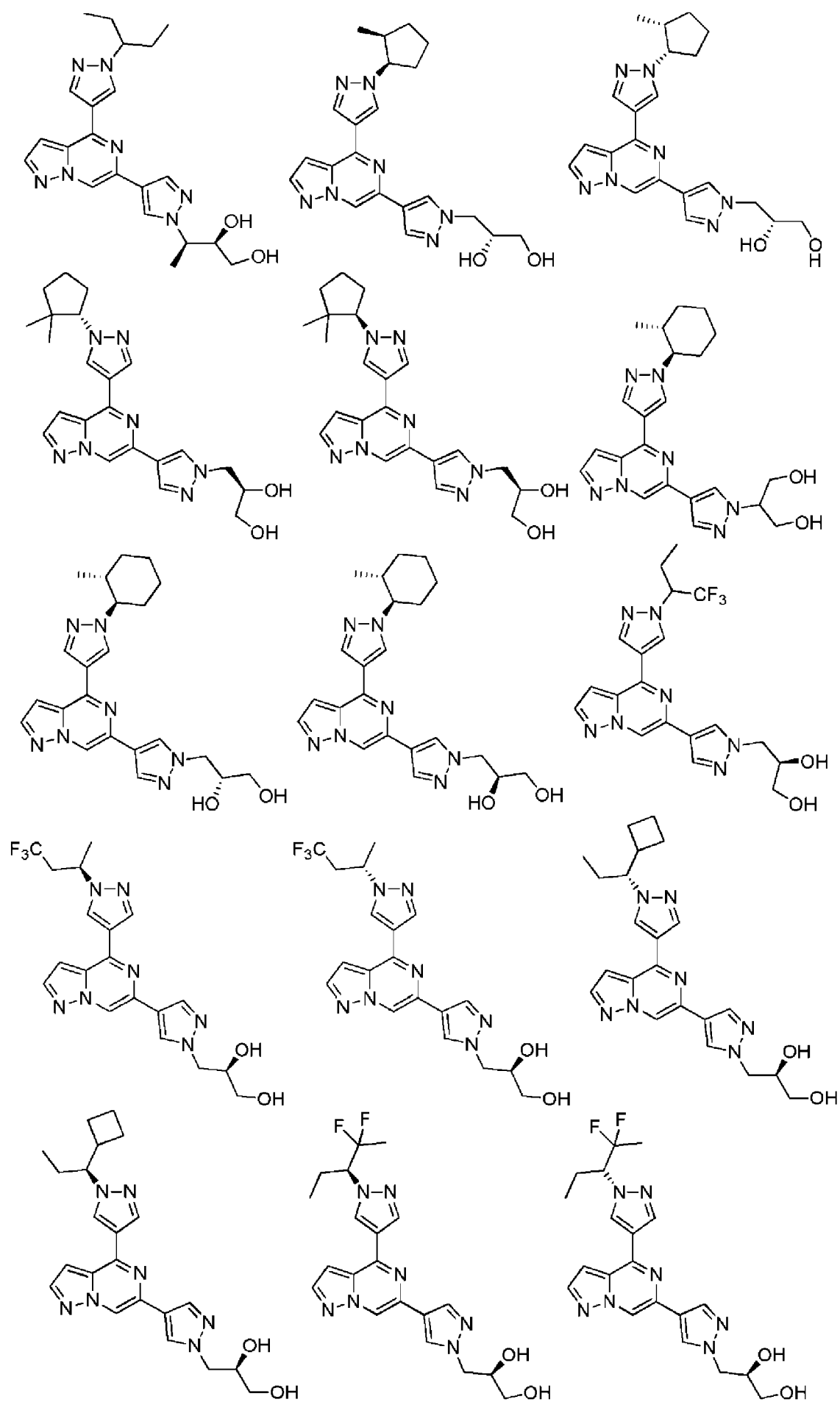
i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

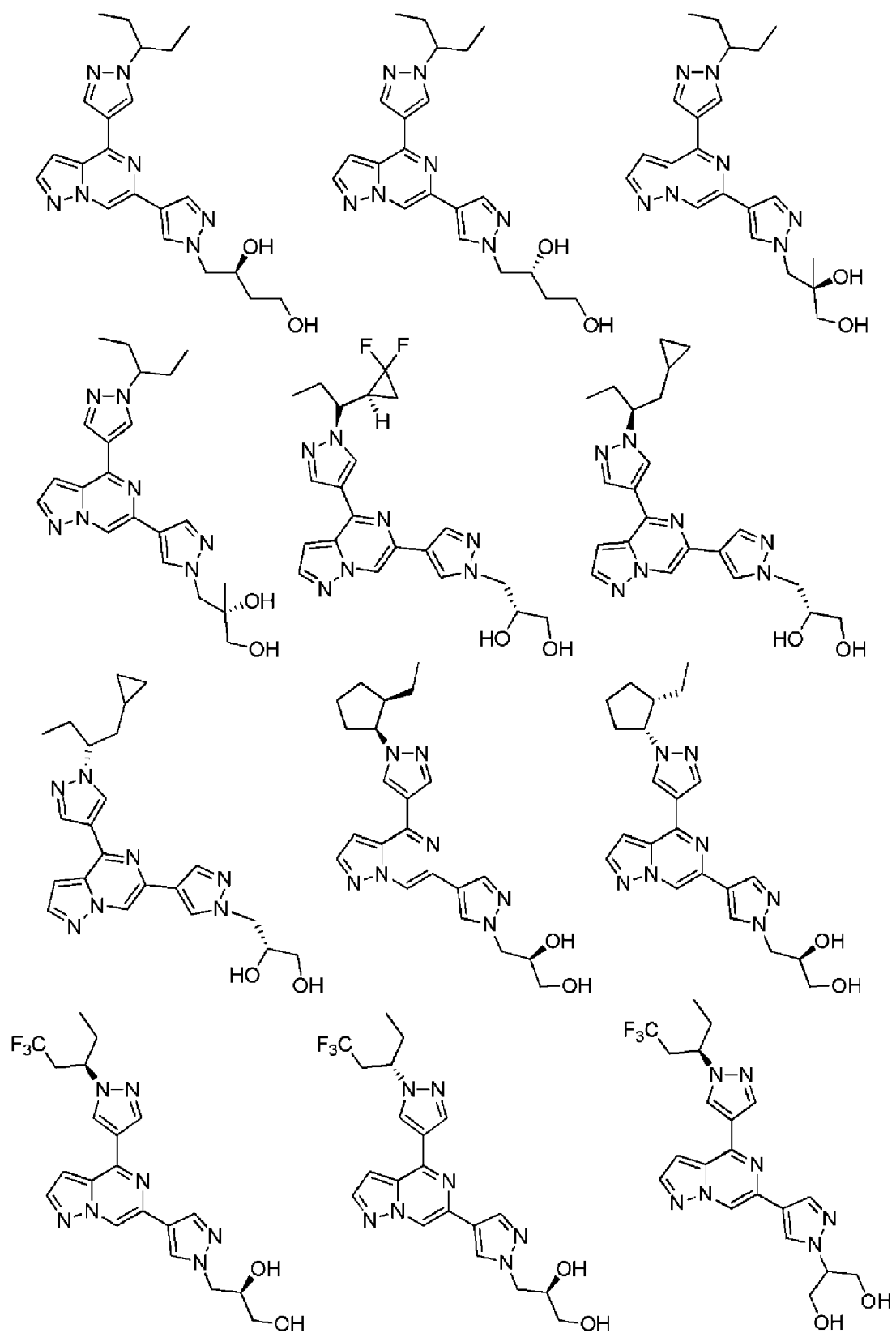
17. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:

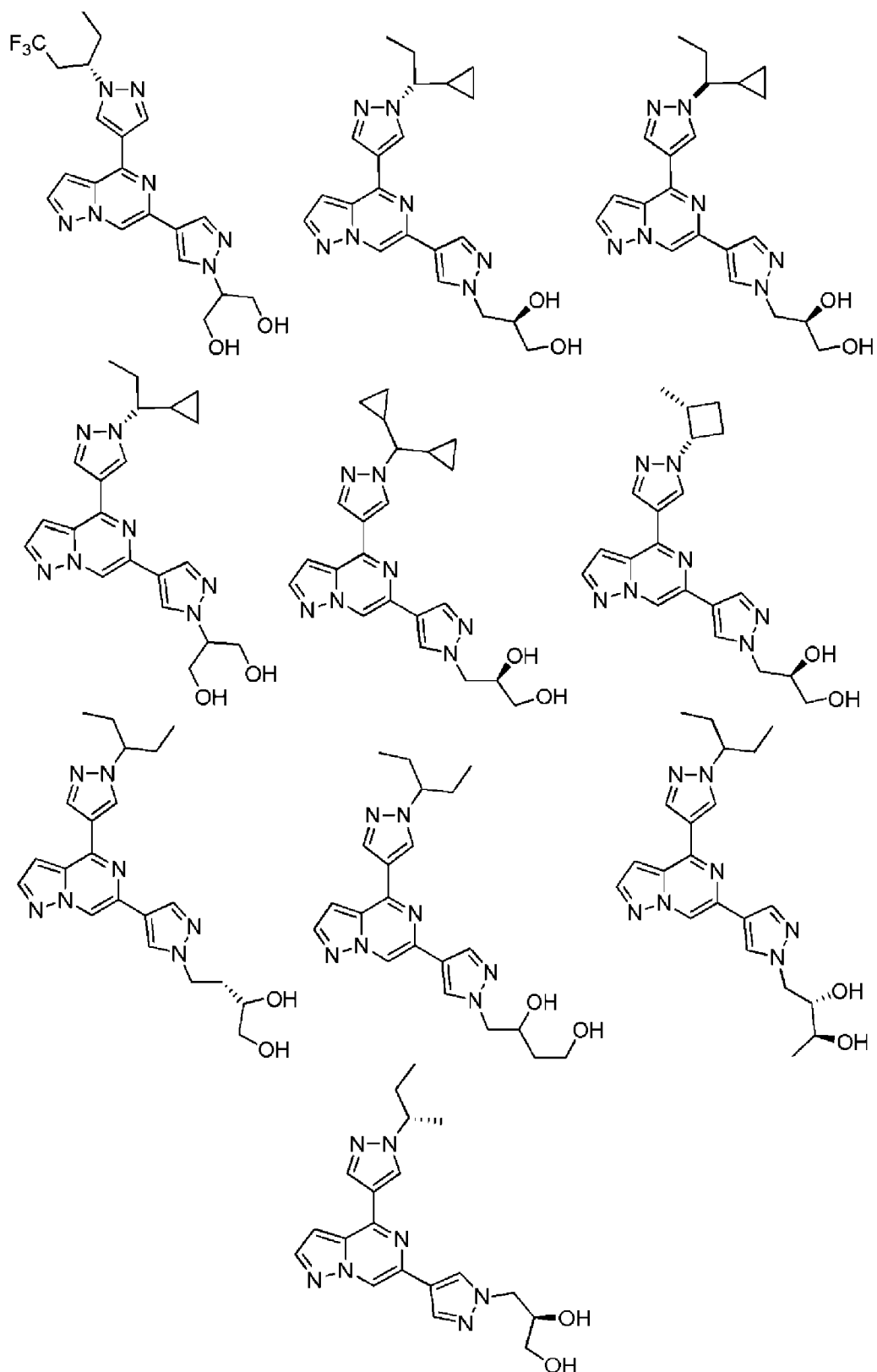




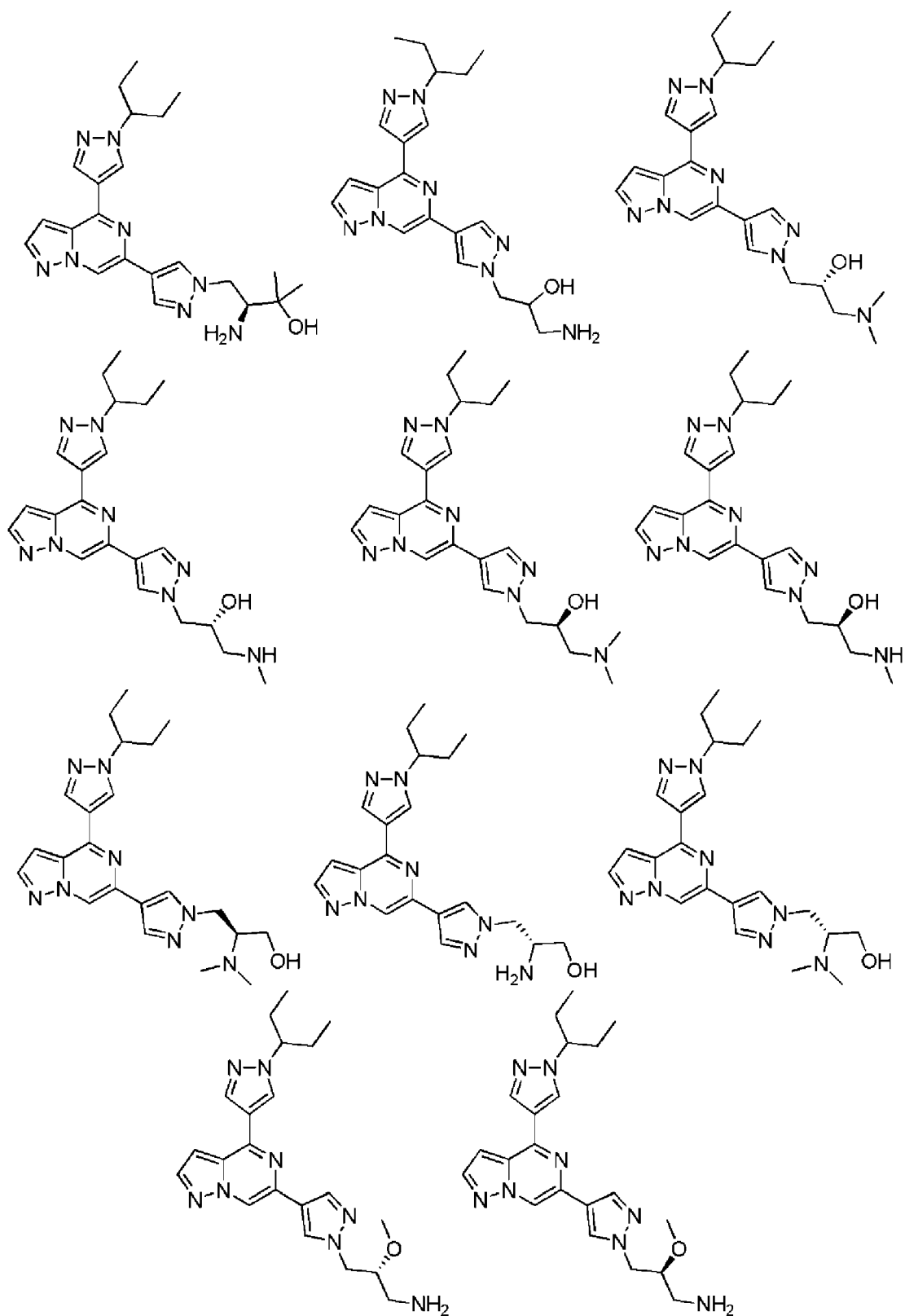




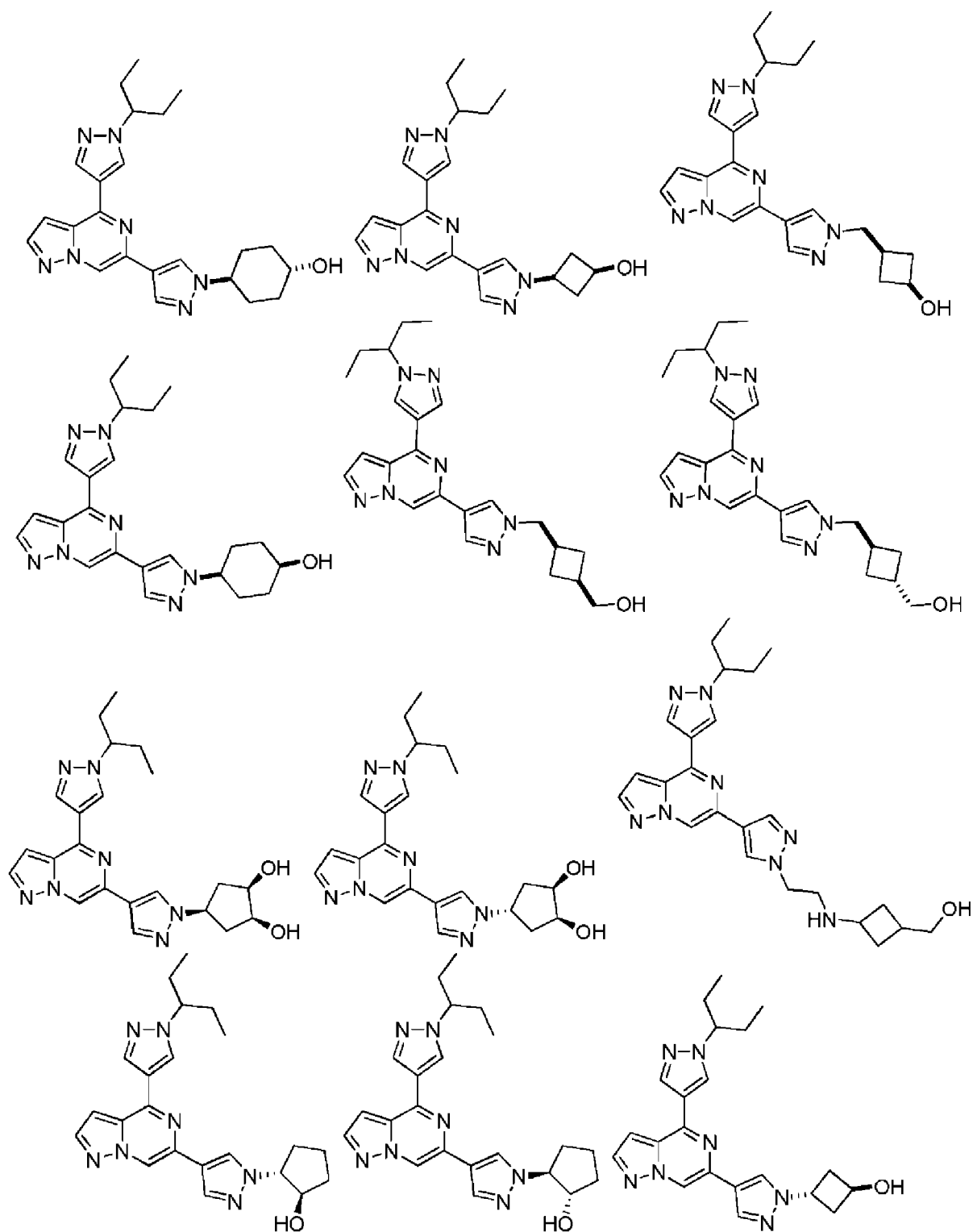


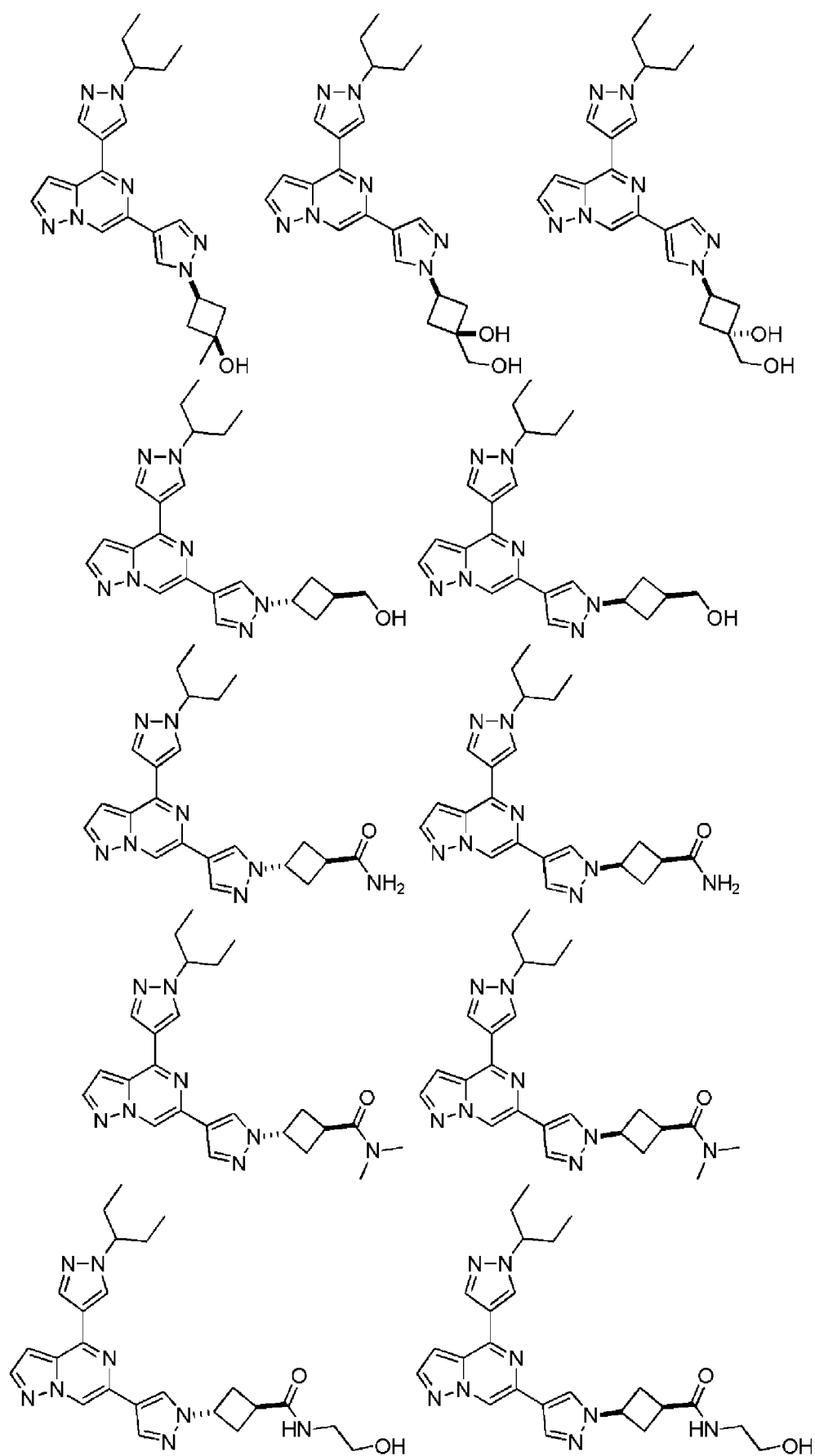


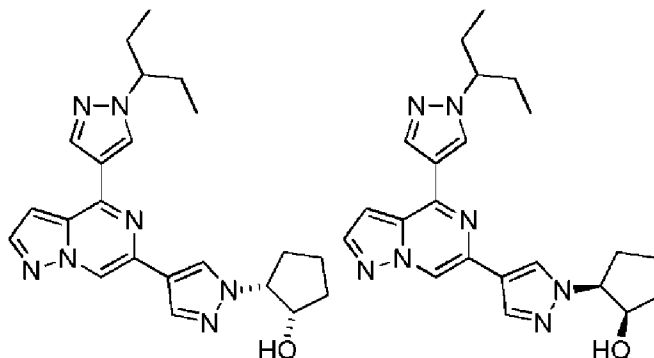
- 5 i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.
18. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:



- 5 i njihovih farmaceutske prihvatljivih soli.
19. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što ga se bira između:







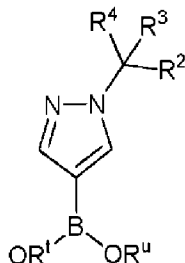
i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

20. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što je spoj sol trifluoroctene kiseline ili sol klorovodične kiseline.
21. Farmaceutski pripravak, , **naznačen time** što sadrži spoj Formule **I** u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili solvat, kao i farmaceutski prihvatljivi razrjeđivač ili nosač.
22. Spoj Formule **I** u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u terapiji.
23. Spoj Formule **I** u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju autoimune bolesti ili upalne bolesti.
24. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 23, **naznačeni time** što se bolest ili poremećaj bira između:
 - (i) artritisa;
 - (ii) crijevnih upala;
 - (iii) bolesti dišnih puteva;
 - (iv) alergijskih reakcija;
 - (v) očnih bolesti, poremećaja ili stanja;
 - (vi) kožnih bolesti, stanja ili poremećaja;
 - (vii) sepse, sindroma sistemnog upalnog odgovora, te neutropenične groznice;
 - (viii) fibroze;
 - (ix) gihta;
 - (x) lupusa i manifestacija lupusa;
 - (xi) neurodegenerativnih bolesti;
 - (xii) dijabetesa i komplikacija dijabetesa, metaboličkog sindroma i pretilosti;
 - (xiii) aksijalne spondiloartropatije (aksijalne SpA); i
 - (xiv) poremećaja aktivacije interferona tipa 1.
25. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 24, **naznačeni time** što se bolest ili poremećaj bira između:
 - (i) artritisa;
 - (ii) crijevnih upala;
 - (vi) kožnih bolesti; i
 - (x) lupusa i manifestacija lupusa.
26. Spoj Formule **I** u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju odbacivanja presatka organa, tkiva ili stanica.
27. Spoj Formule **I** u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju hematoloških poremećaja i malignoma.
28. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 22-27, **naznačeni time** što je navedeni spoj Formule **I** formuliran za oralnu primjenu.
29. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 28, **naznačeni time** što je navedeni spoj Formule **I** formuliran u obliku tablete ili kapsule.
30. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 22-29, **naznačeni time** što dodatno uključuju primjenu dodatne terapije ili terapijskog sredstva.
31. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 30, **naznačeni time** što se dodatno terapijsko sredstvo bira iz skupine koju čine ciklosporin A, rapamicin, takrolimus, leflunomid, deoksispergvalin, mikofenolat, daklizumab, OKT3, AtGam, aspirin, acetaminofen, ibuprofen, naproksen, piroksikam, protuupalni steroidi, metotreksat, statini, sredstva protiv TNF, abatacept, ciklofosfamid, mikofenolna kiselina, hidroksiklorokin, te metformin.

32. Spoj ili farmaceutski pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 30, **naznačeni time** što se dodatno terapijsko sredstvo bira iz skupine koju čine inhibitori mitoze, alkilirajuća sredstva, antimetaboliti, protusmisljena DNA ili RNA, interkalirajući antibiotici, inhibitori čimbenika rasta, inhibitori prijenosa signala, inhibitori staničnog ciklusa, inhibitori enzima, modulatori retinoidnog receptora, inhibitori proteasoma, inhibitori topoizomeraze, modifikatori biološkog odgovora, antihormoni, inhibitori angiogeneze, citostatska sredstva, antiandrogeni, ciljane protutijela, inhibitori HMG-CoA-reduktaze, te inhibitori prenil-proteinske transferaze.

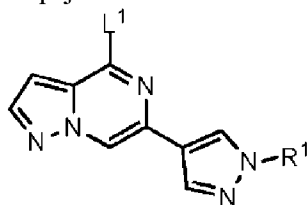
33. Postupak pripreme spoja Formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se sastoji u:

(a) reakciji odgovarajućeg spoja formule II:



II

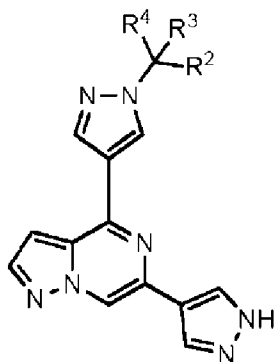
gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, a R^t i R^u su H ili (1-6C)alkil, ili R^t i R^u zajedno s atomima na koje su vezani tvore 5-6-eročlani prsten koji može biti supstituiran s 1-4 supstituenta koje se bira između (1-3C alkila), s odgovarajućim spojem formule III:



III

gdje je R^1 kao što je definirano za Formulu I, a L^1 je halogen, alkilsulfonatna skupina, arilsulfonatna skupina ili triflatna skupina, u prisutnosti paladijskog katalizatora i baze i izbornu u prisutnosti liganda; ili

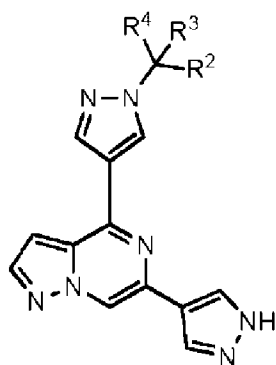
(b) za spoj Formule I, gdje je R^1 (1-6C)alkil, hidroksi(1-6C)alkil, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -, hetCyc^{3a}(1-3C alkil)-, $R^cR^dN(2-3C alkil)$ -, (1-3C alkil)₂NSO₂(2-3C alkil)- ili CH₃SO₂(1-6C)alkil, reakciji odgovarajućeg spoja formule IV:



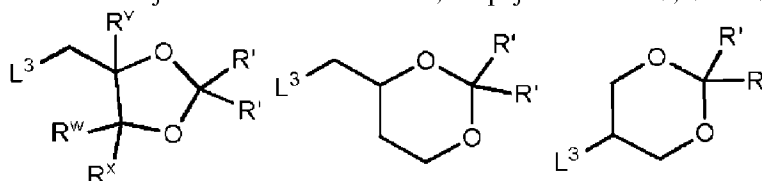
IV

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s (1-6C)alkil-L2, hidroksi(1-6C)alkil-L2, hetCyc¹-L2, hetCyc²CH₂-L2, $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -L2, hetCyc^{3a}(1-3C alkil)-L2, $R^cR^dN(2-3C alkil)$ -L2, (1-3C alkil)₂NSO₂(2-3C alkil)-L2 ili CH₃SO₂(1-6C)alkil-L2, a L2 je halogen, alkilsulfonatna skupina ili arilsulfonatna skupina, u prisutnosti baze, gdje su hetCyc¹, R^a , R^b , hetCyc^{3a}, R^c , te R^d kao što je definirano za Formulu I; ili

(c) za spoj Formule I, gdje je R^1 dihidroksi(2-6C)alkil, reakciji odgovarajućeg spoja formule IV:

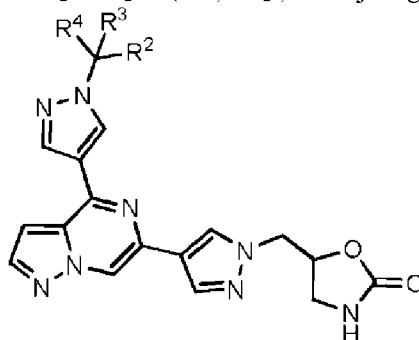
**IV**

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, sa spojem formule V, VI ili VII:

**V****VI****VII**

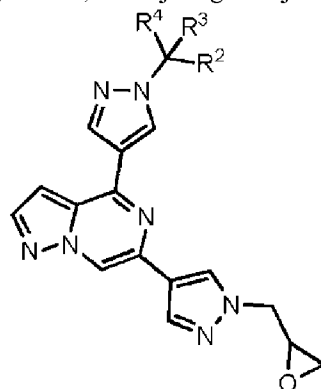
gdje je svaki R' metil, R_v , R_w i R_x su neovisno H ili metil, a L_3 je atom halogena, alkilsulfonatna skupina ili arilsulfonatna skupina, u prisutnosti baze, uz naknadnu obradu klorovodičnom kiselinom; ili

(d) za spoj Formule I, gdje je R^1 $H_2NCH_2CH(OH)CH_2-$, reakciji odgovarajućeg spoja formule VIII:

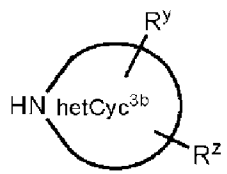
**VIII**

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s bazom; ili

(e) za spoj Formule I, gdje je R^1 (1-3C alkil)NH(3-6C)hidroksialkil, (1-3C alkil) $_2$ N(3-6C)hidroksialkil, ili hetCyc^{3b}(2-3C)hidroksialkil-, gdje je hetCyc^{3b} 4-6-eročlani heterociklički prsten koji ima atom dušika u prstenu, gdje navedeni heterociklički prsten može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine halogen ili (1-4C)alkoksi, reakciji odgovarajućeg spoja formule IX:

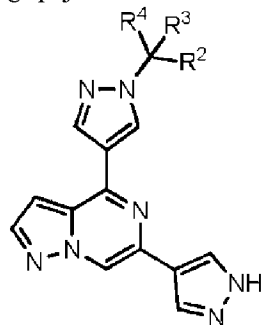
**IX**

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s reagensom formule (1-3C alkil)NH $_2$, (1-3C alkil) $_2$ NH ili



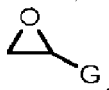
gdje se R^y i R^z neovisno bira iz skupine koju čine halogen ili (1-4C)alkoksi, a hetCyc^{3b} je 4-6-člani heterociklički prsten koji ima atom dušika u prstenu, gdje navedeni heterociklički prsten može biti supstituiran s 1-2 supstituenta koje se neovisno bira iz skupine koju čine halogen ili (1-4C)alkoksi; ili

(f) za spoj Formule I, gdje je R^1 hidroksi(1-6C)alkil, (hidroksi)trifluor(1-6C)alkil ili (1-4C alkoksi)(1-6C)hidroksialkil, reakciji odgovarajućeg spoja formule X:



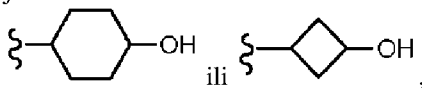
X

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s reagensom formule

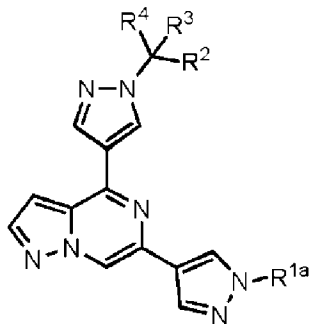


gdje G je (1-4C)alkil, trifluor(1-4C)alkil ili (1-4C alkoksi)(1-4C)alkil; ili

(g) za spoj Formule I, gdje je R^1

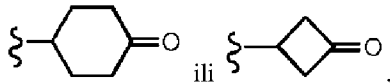


reakciji odgovarajućeg spoja formule XI:



XI

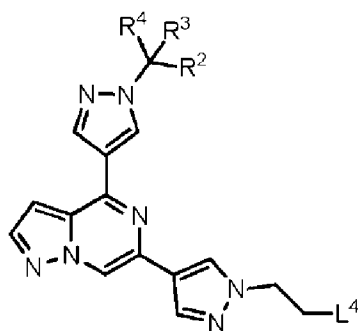
gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, odnosno R^{1a} je



s reducensom; ili

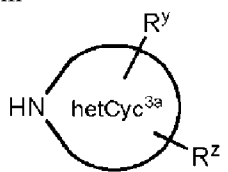
(h) za spoj Formule I, gdje je R^1 hidroksi(1-6C)alkil, reakciji odgovarajućeg spoja gdje je hidroksi(1-6C)alkil zaštićen kao alkilni ester s bazom; ili

(i) za spoj Formule I, gdje je R^1 $R^c R^d N(CH_2CH_2)-$ ili $\text{hetCyc}^{3a}(CH_2CH_2)-$, gdje su R^c , R^d , te hetCyc^{3a} kao što je definirano za Formulu I, reakciji odgovarajućeg spoja formule XII:



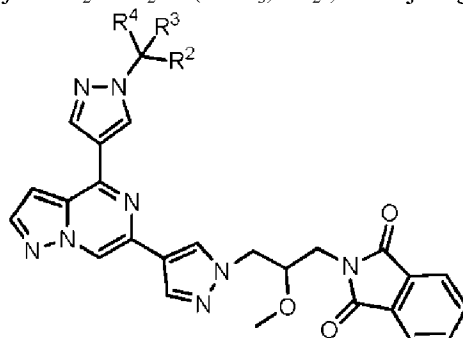
XII

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, a $L4$ je halogen, alkilsulfonatna skupina ili arilsulfonatna skupina, s reagensom formule $R^cR^dNH_2$ ili



gdje je hetCyc^{3a} kao što je definirano za Formulu I; ili

(j) za spoj Formule I, gdje je R^1 $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2-$, reakciji odgovarajućeg spoja formule XIII:



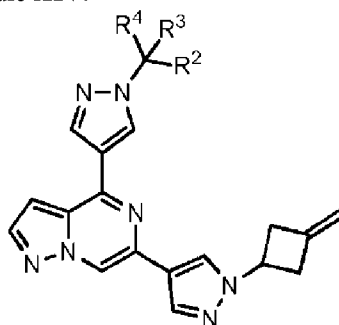
XIII

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s hidrazinom; ili

(k) za spoj Formule I, gdje je R^1



reakciji odgovarajućeg spoja formule **XIV**:

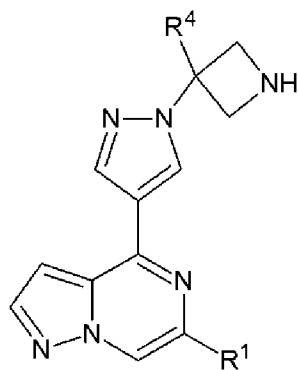


XIV

gdje su R^2 , R^3 i R^4 kao što je definirano za Formulu I, s oksidansom; ili

(l) – za spoj Formule I, gdje je $R^1 \text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$, Cyc^1 je 4-6-eročani cikloalkil supstituiran s $\text{H}_2\text{NHC(=O)-}$ ili $(1\text{-}3\text{C alkil})\text{NC(=O)-}$, a m je 0, reakciji odgovarajućeg spoja Formule I, gdje je $R^1 \text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$, Cyc^1 je 4-6-eročani cikloalkil supstituiran s $\text{CH}_3\text{C(=O)O-}$, a m je 0 s amonijakom ili $(1\text{-}3\text{C alkil})\text{NH-}$; ili

(m) za spoj Formule **I**, gdje R^1 i R^3 tvore 4-eročlani azaciklički prsten supstituiran s SO_2CF_3 , a R^1 i R^4 su kao što je definirano za Formulu **I**, reakciji spoja formule **XIV**:

**XIV**

gdje su R¹ i R⁴ kao što je definirano za Formulu I, s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u prisutnosti baze; uz
izborno uklanjanje svih zaštitnih skupina i izbornu pripravu njegove farmaceutski prihvatljive soli.