



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211362 T1



HR P20211362 T1

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

(51) MKP:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.11.2021.

(21) Broj predmeta: P20211362T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.08.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2017051076
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.04.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17719687.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.04.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017178844
Datum međunarodne objave: 19.10.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3442980 A1
Datum objave europske prijave patenta: 20.02.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3442980 B1
Datum objave europskog patenta: 09.06.2021.

(31) Broj prve prijave: 201606631
201619277

(32) Datum podnošenja prve prijave: 15.04.2016.
14.11.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
GB

(73) Nositelj patenta:

Cancer Research Technology Limited, Angel Building, 407 St. John Street, EC1V 4AD London, Greater London, GB

(72) Izumitelji:

Allan Jordan, Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Wilmslow Road, M20 4BX Manchester Greater Manchester, GB

Rebecca Newton, Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Wilmslow Road, M20 4BX Manchester Greater Manchester, GB

Bohdan Waszkowycz, C4X Discovery LC Manchester ONE, 53 Portland Street, M1 3LD Manchester, GB

Silvia Paoletta, Sygnature Discovery Limited, BioCity Pennyfoot Street, NG1 1GF Nottingham, GB

George Hynd, Charles River Discovery 8-9 Spire Green Centre, CM19 5TR Harlow, Essex, GB

Jonathan Mark Sutton, Charles River Discovery 8-9 Spire Green Centre, CN 19 5TR Harlow, Essex, GB

Euan Alexander Fraser Fordyce, Sygnature Discovery Limited BioCity, Pennyfoot Street, NG1 1GF Nottingham, GB

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

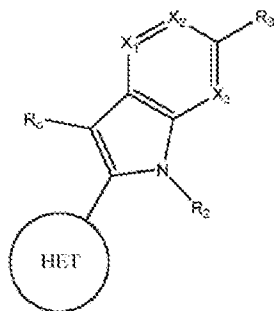
(54) Naziv izuma:

HETEROCIKLIČKI SPOJEVI KAO INHIBITORI RET KINAZE

HR P20211362 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

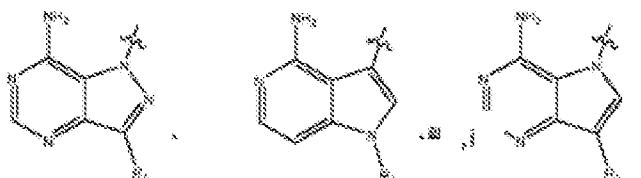
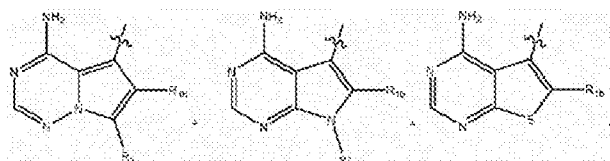
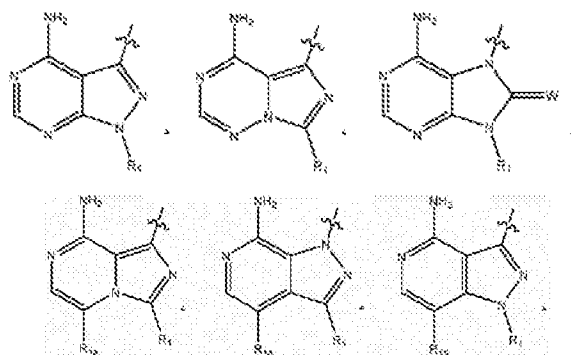
1. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, koji ima dolje prikazanu strukturnu formulu:



1e

pri čemu:

HET se bira iz jednog od sljedećih:



pri čemu



označava mjesto vezivanja;

R₁ je izabran između vodika, (1-4C) haloalkil, (1-4C) haloalkoksi i skupina formule:

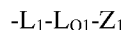
pri čemu:

L nije prisutan ili je (1-5C) alkenil opcionalno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih od (1-2C) alkila i okso;

Y nije prisutan ili je O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a), ili N(R_a)SO₂, pri čemu R_a i R_b su svaki neovisno izabrani iz vodika i (1-4C) alkil; i

Q je vodik, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; pri čemu je Q opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina supstituenata neovisno izabran od (1-4C) alkil, halo, (1-4C) haloalkil, (1-4C) haloalkoksi, amino, (1-4C) aminoalkil, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c gdje y je 0, 1 ili 2, SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_d)(R_c)R_e i (CH₂)_zNR_cR_d gdje z je 1, 2 ili 3; pri čemu su svaki R_c, R_d i R_e neovisno izabrani od vodika, (1-6C)alkil i (3-6C) cikloalkil; ili R_c i R_d mogu biti povezani tako da zajedno s atomom dušika na koje su spojene, tvore 4-7člani heterociklički

prsten koji je po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih između (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano i hidroksil; ili
Q je opcionalno zamijenjen grupom formule:



pri čemu:

L_1 nije prisutan ili je (1-3C)alkilen, izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih iz (1-2C)alkil i okso;

L_{Q1} nije prisutan ili je izabran između O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O),

N(R_g)C(O)N(R_f), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f), i N(R_f)SO₂, gdje su R_f i R_g svaki neovisno izabrani od vodika i (1-2C)alkila; i

Z_1 je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, koji je teroaril ili heterociklil; gdje je Z_1 je izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih između (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkapt, ureido, aril, heteroaril, heterociklil, (3-6C) cikloalkil, NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h, N(R_j)C(O)R_h, S(O)_{ya}R_h gdje y^a je 0, 1 ili 2, SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h i (CH₂)_{za}NR_iR_h gdje Z^a je 1, 2 ili 3; gdje su R_h i R_i i svaki neovisno izabrani od vodika, (1-4C)alkila i (3-6C)cikloalkila;

R_{1a} i R_{1b} su izabrani od vodika, (1-4C) alkil, halogen, (1-4C) haloalkil, (1-4C) haloalkoksi, (1-4C) alkoksi, (1-4C) alkilamino, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil i merkapt;

W je izabran od O, S i NR_j, gdje R_j je izabran od H i (1-2C) alkil;

X₁ i X₂ su svaki neovisno izabrani od N i CR_k;

pri čemu

R_k je izabran od vodika, halo, (1-4C)alkila, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C) dialkilamino, cijano, (2C)alkinil, C(O)R_{k1}, C(O)OR_{k1}, OC(O)R_{k1}, C(O)N(R_{k2})R_c, N(R_{k2})C(O)R_{k1}, S(O)_{y^b}R_{k1} gdje y^b je 0, 1 ili 2, SO₂N(R_{k2})R_{k1}, N(R_{k2})SO₂R_{k1} i (CH₂)_{zb}NR_{k1}R_{k2} gdje z^b je 1, 2 ili 3; gdje spomenuti (1-4C) alkil je po izboru supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih između amino, hidroksi, (1-2C) alkoksi i halo; i

R_{k1} i R_{k2} su svaki neovisno izabrani između vodika i (1-4C) alkil;

X₃ je izabran između N i CR_m;

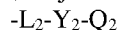
pri čemu:

R_m je izabran od vodika, halo, (1-4C) alkila, (1-4C) alkoksi, amino, (1-4C) alkilamino, (1-4C) dialkilamino, cijano, (2C) alkinil, C(O)R_{m1}, C(O)OR_{m1}, OC(O)R_{m1}, C(O)N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})C(O)R_{m1}, S(O)_{ye}R_{m1} gdje y^c is 0, 1 ili 2, SO₂N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})SO₂R_{m1} i (CH₂)_{zc}NR_{m1}R_{m2} gdje z^c je 1, 2 ili 3; pri čemu je navedeni (1-4C)alkil je izborno supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih od amino, hidroksi, (1-2C) alkoksi i halo; i

R_{m1} i R_{m2} su neovisno izabrani od vodika i (1-4C)alkila;

R_o je izabran od halo, (1-4C) alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C)dialkilamino, cijano, (2C) alkinil, C(O)R_{o1}, C(O)OR_{o1}, OC(O)R_{o1}, C(O)N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})C(O)R_{o1}, S(O)_{yd}R_{o1} gdje y^d is 0, 1 ili 2,

SO₂N(R_{o2})R_{o1}, N(R_{o2})SO₂R_{o1} i (CH₂)_{zd}NR_{o1}R_{o2} gdje z^d je 1, 2 ili 3; pri čemu je navedeni (1-4C)alkil izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih između amino, hidroksi, (1-2C) alkoksi i halo; I R_{o1} i R_{o2} se svaki neovisno bira između vodika i (1-4C) alkil; R₂ je izabran iz vodika, (1-4C) alkil i skupina formule:



pri čemu:

L_2 nije prisutan ili je (1-3C)alkilen, izborno supstituiran s jednim ili više substit uents izabrana od (1-2C) alkil i okso;

Y_2 nije prisutan ili je C(O), C(O)O, ili C(O)N(R_p), pri čemu p je izabran između vodika i (1-4C)alkil; i

Q_2 je vodik, (1-6C)alkil, aril, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; pri čemu Q_2 izborno supstituiran s jednom ili više supstituirajućih skupina koje se neovisno bira između (1-4C) alkil, halogen, (1-4C) haloalkil, (1-4C) haloalkoksi, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_qR_r, i OR_q, pri čemu R_q i R_r su svaki neovisno izabrani između vodika, (1-4C) alkil i (3-6C) cikloalkil;

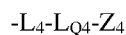
R₃ je izabran iz skupine formule:



pri čemu:

Y_3 je C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O), N(R_y)C(O)N(R_{y1}), SO₂N(R_y), N(R_y)SO₂, oksazolil, triazolil, oksadiazolil, tiazolil, imidazolil, tiadiazolil, piridinil, pirazolil, pirolil ili tetrazolil, pri čemu su R_y i R_{y1} neovisno izabrani od vodika i (1-2C)alkila; i

Q_3 je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Q_3 po izboru supstituiran s jednom ili više supstituirajućih skupina koje se neovisno bira iz (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa} i OR_z, gdje su R_z i R_{aa} neovisno izabrani od vodika, (1-4C) alkila i (3-6C) cikloalkil; ili Q_3 po izboru supstituiran sa skupinom formule:



pri čemu:

L_4 nije prisutan ili je (1-3C) alkilen po izboru supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih iz (1-2C)alkil i okso;

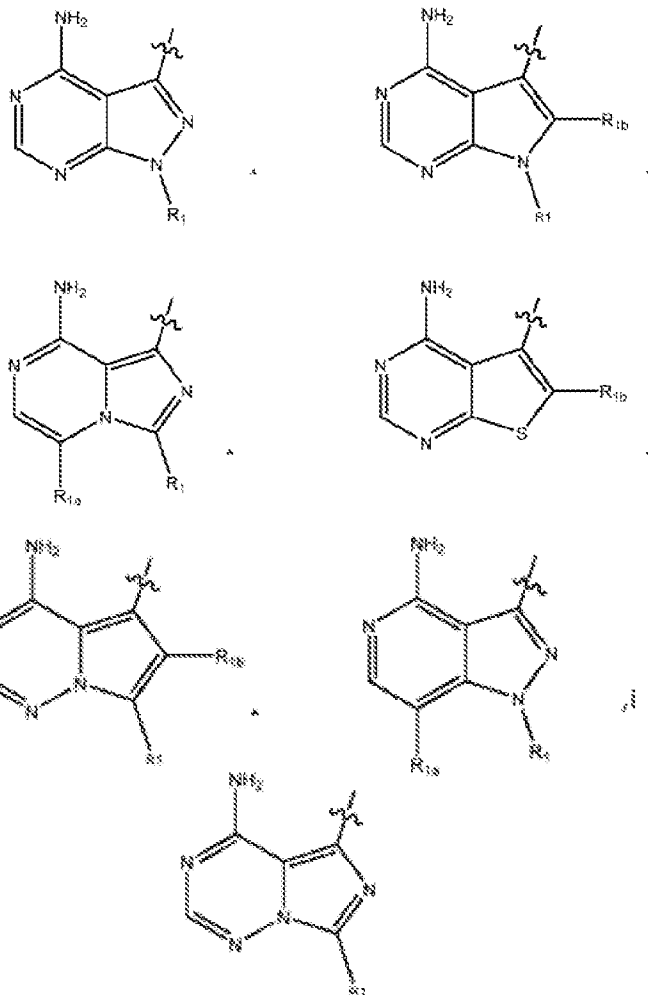
Q_4 nije prisutan ili je izabran između O, S, SO, SO_2 , $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R_{ab})$, $(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, OC(O) $N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, i $N(R_{ab})SO_2$, gdje R_{ab} i R_{ac} su svaki neovisno izabrani od vodika i (1-2C)alkila;

Z_4 je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; pri čemu je Z_4 je izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih između (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkapt, ureido, aril, heteroaril, heterocicil, (3-6C) cikloalkil, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad} , C(O) R_{ad} , C(O) OR_{ad} , OC(O) R_{ad} , C(O) $N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{y^e}R_{ad}$ gdje y^e je 0, 1 ili 2, $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ i $(CH_2)_{z^e}NR_{ad}R_{ae}$ gdje je z^e je 1, 2 ili 3; pri čemu R_{ad} i R_{ae} su svaki neovisno izabrani od vodika, (1-4C)alkila i (3-6C) cikloalkila; ili

Q_3 i R_y su povezani tako da zajedno s atomom dušika na koji su vezani tvore 4-7-člani heterociklički prsten koji je po izboru supstituiran jednim ili više izabranih supstituenata iz (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano i hidroksil;

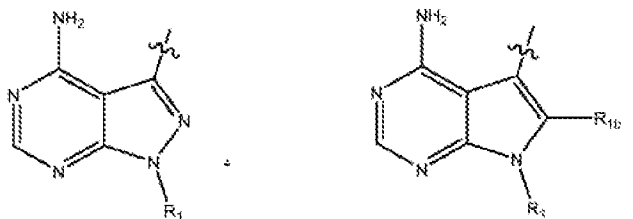
s tim da samo jedan ili dva od X_1 , X_2 ili X_3 mogu biti N.

2. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, prema zahtjevu 1, naznačen time, da HET je izabran između jednog od sljedećeg:

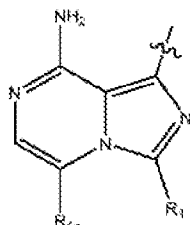


gdje su R_1 , R_{1a} i R_{1b} su kao što je definirano u zahtjevu 1.

3. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time, da HET se bira između jednog od sljedećeg:

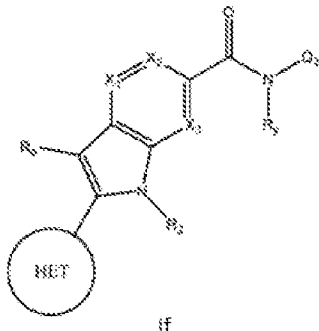


i



gdje su R_1 , R_{1a} i R_{1b} su kao što je definirano u zahtjevu 1.

- 5 4. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, pri čemu spoj ima strukturnu formulu kako je dolje prikazano:



f

gdje su HET, X_1 , X_2 , X_3 , R_0 , R_2 , Q_3 i R_Y kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1.

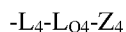
5. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačen time, da se X_1 i X_2 svaki neovisno bira između N i CR_k , pri čemu je R_k je izabran iz vodika, halo, (1-4C)alkil i amino.
6. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, naznačen time, da se X_3 bira između N i CR_m , pri čemu R_m je izabran od vodika, halo, (1-4C)alkil i amino.
7. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, pri čemu je R_0 izabran od halo, (1-4C)alkil, (1-4C)alkoksi, amino, (1-4C)alkilamino, (1-4C) dialkilamino, cijano i (2C) alkinil.
8. Spoj ili f njegova armaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 1 do 3, naznačen time, da R_3 je izabran iz skupine s formulom:



pri čemu:

Y_3 je C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, ili OC(O), pri čemu je R_y izabran između vodika i (1-2C)alkil; i

Q_3 je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Q_3 po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata skupina neovisno izabranih od (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa} , i OR_z , gdje R_z i R_{aa} su svaki neovisno izabrani između vodika, (1-4C)alkil ili (3-6C)cikloalkil; ili Q_3 po izboru supstituiran skupinom formule:



pri čemu:

L_4 nije prisutan ili je (1-3C)alkilen po izboru supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih od (1-2C)alkila i okso;

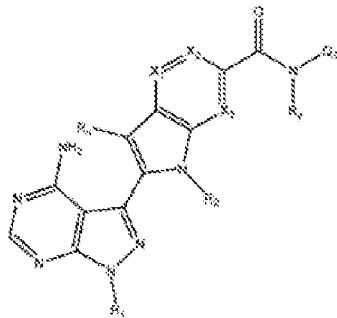
L_{Q4} nije prisutan ili je izabran između O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), S(O)₂N(R_{ab}), i N(R_{ab})SO₂, gdje je R_{ab} je izabran između vodika i (1-2C)alkil; i

Z_4 je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Z_4 je opcionalno supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih od (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano, hidroksi, karboksi,

karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, aril, heteroaril, heterocicil, (3-6C) cikloalkil, $\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$, OR_{ad} , $\text{C(O)}\text{R}_{\text{ad}}$, $\text{C(O)}\text{OR}_{\text{ad}}$, $\text{OC(O)}\text{R}_{\text{ad}}$, $\text{C(O)}\text{N(R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$, $\text{N(R}_{\text{ae}})\text{C(O)}\text{R}_{\text{ad}}$, $\text{S(O)}_{\text{ye}}\text{R}_{\text{ad}}$ gdje y^e je 0, 1 ili 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$, $\text{N(R}_{\text{ae}})\text{SO}_2\text{R}_{\text{ad}}$ i $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ gdje z^e je 1, 2 ili 3; gdje su R_{ad} i R_{ae} svaki neovisno izabrani od vodika n, (1-4C)alkil i (3-6C)cikloalkil; ili

Q_3 i R_y su povezani tako da tvore 4-7močlani heterociklički prsten koji je izborno supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih između (1-4C)alkila, haloa, (1-4C)haloalkila, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano i hidroksil.

9. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, pri čemu spoj ima dolje prikazanu strukturnu formulu Ig:



Ig

gdje su R_1 , R_2 , R_3 i Q_3 su kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8.

10. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, pri čemu je R_0 izabran između halo, (1-4C)alkila i amino.
11. Spoj ili njegova prihvatljiva sol, hidrat ili solvat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10, pri čemu R_0 halogen.
12. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, pri čemu R_1 je izabran između vodika, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi i skupina formule:



pri čemu:

L nije prisutan ili je (1-3C)alkilen po izboru supstituiran jednim ili više supstituenata izabranih od (1-2C) alkila i okso;

Y nije prisutan ili je C(O) , C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)}\text{N(R}_a\text{)}$ ili $\text{N(R}_a\text{)}\text{C(O)}$, gdje je R_a i R_b svaki neovisno izabran od vodika i (1-4C) alkila; i

Q je vodik, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaryl ili heterociklil; pri čemu je Q izborno supstituiran s jednom ili više skupina supstituenata neovisno izabranih iz (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d , OR_c , $\text{C(O)}\text{R}_c$, $\text{C(O)}\text{OR}_c$, $\text{OC(O)}\text{R}_c$, $\text{C(O)}\text{N(R}_d\text{)}\text{R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)}\text{C(O)}\text{R}_c$, $\text{S(O)}_y\text{R}_c$ gdje je y 0, 1 ili 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)}\text{R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)}\text{SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_d\text{)}(\text{R}_c)\text{R}_e$ i $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_d\text{R}_c$ gdje je z je 1, 2 ili 3; gdje su svaki R_c , R_d i R_e neovisno izabrani od vodika, (1-6C)alkila i (3-6C)cikloalkila.

13. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, pri čemu R_1 se bira između vodika, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, (1-6C)alkil, (2-6C)alkenil, (2-6C)alkinil, aril, (3-10C)cikloalkil, (3-10C)cikloalkenil, heteroaril i heterociklil; gdje svaki od navedenih supstituenata je po izboru dalje supstituiran jednom ili više supstituentnih skupina neovisno izabranih od (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, (1-4C)aminoalkil, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, merkpto, ureido, NR_cR_d , OR_c , $\text{C(O)}\text{R}_c$, $\text{C(O)}\text{OR}_c$, $\text{OC(O)}\text{R}_c$, $\text{C(O)}\text{N(R}_d\text{)}\text{R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)}\text{C(O)}\text{R}_c$, $\text{S(O)}_y\text{R}_c$, gdje je y 0, 1 ili 2, $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)}\text{R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)}\text{SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_d\text{)}(\text{R}_c)\text{R}_e$ i $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_d\text{R}_c$ gdje je z je 1, 2 ili 3; pri čemu su R_c , R_d i R_e svaki neovisno izabran između vodika, (1-6C)alkila i (3-6C) cikloalkila.

14. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, pri čemu je R_1 se bira između vodika, (1-6C)alkila i (3-10C)cikloalkila; gdje je svaki od navedenih supstituenata opcionalno supstituiran s jednom ili više supstitucijskih skupina neovisno izabranih od (1-4C)alkila, halo, amino, (1-4C)aminoalkil, cijano, hidroksi, karboksi, NR_cR_d , OR_c i $\text{Si(R}_d\text{)}(\text{R}_c)\text{R}_e$; gdje su R_c , R_d i R_e svaki neovisno izabrani od vodika i (1-4C)alkila.

15. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 14, pri čemu je R_2 je izabran između vodika, (1-4C)alkila, a skupina sljedeće formule:



pri čemu:

Y_2 je $\text{C(O)}\text{N(R}_p\text{)}$, pri čemu p je izabran između vodika i (1-4C) alkila; i

Q_2 je (1-6C)alkil, aril, (3-8C)cikloalkil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Q_2 opcionalno supstituiran s jednim ili više grupa supstituenata neovisno izabranih između (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkila, (1-4C)haloalkoksi, amino, cijano i hidroksi.

16. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, pri čemu je R_2 je vodik.

17. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiv sol, hidrat ili solvat, prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 16, pri čemu Q₃ je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C) cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Q₃ po izboru supstituiran s jednim ili više skupina neovisno izabranih od (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkila, (1-4C)haloalkoksi, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_a-R_{aa} i OR_z gdje R_z i R_{aa} su svaki neovisno izabran od vodika, (1-4C)alkil i (3-6C)cikloalkil; ili Q₃ opciono supstituiran sa skupinom formule:



pri čemu:

L₄ nije prisutan ili je (1-3C) alkilen;

L_{Q4} nije prisutan ili je izabran iz O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, i C(O)N(R_{ab}), gdje je R_{ab} izabran od vodika i (1-2C)alkila; i

Z₄ je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; pri čemu je Z₄ je opciono supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih od (1-4C)alkila, halo, (1-4C)haloalkila, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano i hidroksi.

18. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 17, pri čemu Q₃ je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, (3-8C)cikloalkenil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Q₃ po izboru supstituiran s jednom ili više supstituirajućih skupina koje se neovisno bira između (1-4C)alkil, halo, (1-4C)haloalkil, (1-4C)haloalkoksi, amino, cijano, hidroksi, karboksi, karbamoil, sulfamoil, NR_zR_{aa} i OR_z, gdje R_z i R_{aa} su svaki neovisno izabrani između vodika i (1-4C) alkila; ili Q₃ je izborna supstituiran skupinom formule:



pri čemu:

L_{Q4} nije prisutan ili je izabran između O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, i C(O)N(R_{ab}), gdje je u R_{ab} izabran od vodika i (1-2C)alkila; i

Z₄ je vodik, (1-6C)alkil, aril, aril (1-2C)alkil, (3-8C)cikloalkil, heteroaril ili heterociklil; gdje je Z₄ je opciono supstituiran s jednim ili više supstituenata izabranih između (1-4C)alkila, haloa, (1-4C) haloalkila, (1-4C)haloalkoksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkilamino, amino, cijano i hidroksil.

19. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili njegov solvat, koji je izabran iz bilo kojeg od sljedećeg:

2-(4-amino-1-izopropil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-tert-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-tert-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-N-(1-metil pirazol-3-il)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-izopropil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-(terc-butyl) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-brom-N-metil-1H-indol-6- karboksamid ;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N- (2-metoksietil)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-6-karboksamid;2-(4-amino-1-terc-but il-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N- (2-morfolinoetil)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N- (3-morfolinopropil)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-tert-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N-metoksi-1 H-indol-6-karboksamid;

[2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-1H-indol-6-il]-pirolidin-1-il-metanon;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N, N-dimetil-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N- [2- (2-metoksietoksi) etil]-1H- indol- 6- karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N- (3-metoksipropil) -1H-idol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N- (2-hidroksietil)-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il) -3-kloro-N- [2- (2-morfolinoetoksi) etil] -1H- indol-6- karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3 -klor-N-[2-[2-(dimetilamino) etoksi] etil]-1H-indol-6- karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N-[3- (dimetilamino) propil]-1H -indol-6- karboksamid;

2-(4-amino-1-terc -butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il) -3-klor-N-[3- (1-piperidil) propil] -1H- indol-6- karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-(3-izopropoksipropil)-1H-indol-6- karboksamid;

2-[4-amino-1- (2-hidroksietil) pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2 [4-amino-1-(3-metoksipropil) pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2-[4-amino-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil) pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6- karboksamid;

2-(4-amino-1-metil-pirazolo [3 , 4-d] pirimidin-3-il)-3-klor-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;

2-(4-amino-1-terc-butyl-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il) -3-kloro-N-[1-(2-metoksietil) pirazol-3-il]-1H-indol-6- karboksamid;

- 2-(4-amino-1-terc-butil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-morfolinoetil) pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-terc-butil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-(dimetilamino) etil) pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-terc-butil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-(4-metilpiperazin-1-il) etil) pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-1-(2-aminoetil) pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-terc-but il-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-[1-(2-hidroksetil) pirazol-3-il]-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-ciklobutil- 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-cikloheksil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1 -ciklopentil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-7-izopropil-7H-pirol [2,3-d] pirimidin-5-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(8-amino-3-isopropil-imidazo [1, 5-a] pirazin-1-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksilna kiselina;
- 2-(8-amino-3-izopropil-imidazo [1,5-a] pirazin-1-il)-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-terc-butil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il) -N-metil-3H-benzimidazol-5-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-ter-but il-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il) -3-fluoro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-tert-but il-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-cikloheksil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-7-izopropil-7H-pirol [2,3-d] pirimidin-5-il)-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-(tert-but il)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-1H-indol-6-karboksilna kiselina;
- 2-{4-amino-1-terc-butil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-(oksan-4-il)-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-terc-butil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-(propan-2-il)-1H-indol- 6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-tert-but il-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-etil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-terc-butil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-ciklopropil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-terc-butil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-fenil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-1-(propan-2- il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-il]-N-metil- 1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6- karboksamid;
- 2-[4-amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-il]-3-bromo-N-metil- 1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-arrunotieno [2,3-d] pirimidin-5-il }-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-{4-arrunotieno [2,3-d] pirimidin-5-il}-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-7-(propan-2-il) pirol [2,1-f] [1,2,4] triazin-5-il]-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-7-(propan-2-il) pirol [2,1-f] [1,2,4] triazin-5-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-7-(propan-2-il) imidazo [4,3-f] [1,2,4] triazin-5-il]-3-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-[4-amino-7-klor-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo [4,3-c] piridin-3-il]-N-metil-1H-indol-6- karboksamid;
- 2-{4-amino-1-terc-but il- 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-N-metil-1H-pirol [2,3-b] piridin-6-karboksamid;
- 2-{4-amino-1-tert-but il-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-N-metil-1H-pirol [2,3-b] piridin-6 -karboksamid;
- 2-(4-amino-1-(terc-b-util)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-karboksilna kiselina;
- 2-(4-amino-1-(terc-but il)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-5-kloro-N-metil-1H-indol-6-karboksamid;
- N-(2-{4-amino-1-terc-but il-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-1H-indol-6-il) acetamid;
- 1-(2-{4-amino-1-terc-but il-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-3-kloro-1H-indol-6-il) propan-1-jedan;
- 2-{4-amino-1-tert-but il-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il}-N, 1-dimetil-1H-indol-6-karboksamid;
- 2-(4-amino-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-il)-3-kloro-N-ciklopropil-1 H-indole-6-karboksamid;
- 3-[3-kloro-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]-1-izopropil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amin ;
- 3-(3-kloro-6-oksazol-2-il-1H-indol-2-il)-1-izopropil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amin;
- 1-izopropil-3-[6-(1,3,4-tiadiazol-2-il) -1H-indol-2-il] pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amin; i
- 1-izopropil-3-(6-oksazol-2-il- 1H-indol-2-il) pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amin.
20. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19, ili farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat za uporabu u terapiji.
21. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19, ili farmaceutski prihvatljivu sol, hidrat ili solvat i farmaceutski prihvatljiv nosač ili ekspicijent.
22. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 19, ili farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat ili solvat, ili njegov farmaceutski pripravak prema zahtjevu 21, za uporabu u liječenju karcinoma.
23. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 22, gdje je navedeni karcinom:
- (a) leukemija, karcinom pluća, karcinom debelog crijeva, karcinom dojke, karcinom jajnika, karcinom prostate, karcinom jetre, karcinom pankreasa, karcinom mozga, karcinom kože, medularni karcinom štitnjače ili karcinom pluća; i/ili
- (b) zloćudna neoplazma ili zloćudni tumor.