



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191283 T1

HR P20191283 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.10.2019.

(21) Broj predmeta: P20191283T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.07.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2015012597
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.01.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15740510.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.01.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015112806
Datum međunarodne objave: 30.07.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3097107 A2
Datum objave europske prijave patenta: 30.11.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3097107 B1
Datum objave europskog patenta: 17.04.2019.

(31) Broj prve prijave: 201461931506 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 24.01.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201462049326 P 11.09.2014. US
201562106301 P 22.01.2015. US

(73) Nositelj patenta: **Turning Point Therapeutics, Inc., Science Center Drive, Ste. 225, San Diego, CA 92121, US**

(72) Izumitelji: **Jingrong Jean Cui, 6650 Lusk Boulevard, Suite B107, San Diego, CA 92121, US**
Yishan Li, 6650 Lusk Boulevard, Suite B107, San Diego, CA 92121, US
Evan W. Rogers, 6650 Lusk Boulevard, Suite B107, San Diego, CA 92121, US
Dayong Zhai, 6650 Lusk Boulevard, Suite B107, San Diego, CA 92121, US

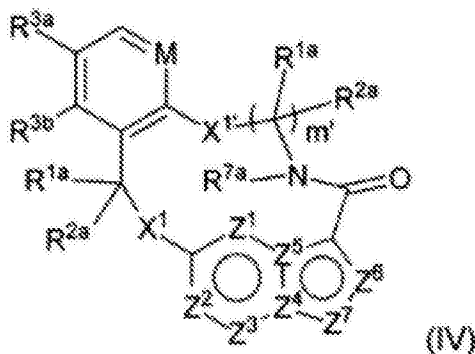
(74) Zastupnik: **Odvjetničko društvo Korper i Partneri, 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **DIARIL MAKROCIKLI KAO MODULATORI PROTEIN KINAZE**

HR P20191283 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj sljedeće formule (IV):



naznačen time da

M je CH ili N;

X^1 i $X^{1'}$ su neovisno $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ ili $-N(R^{k'})-$;

svaki R^{1a} i R^{2a} je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{6-10} aril, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^{b'}$, $-NR^aR^{b'}$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a$ ili $-OR^a$ **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkil je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $NHC(O)C_{1-4}$ alkil, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)C_{1-4}$ alkilom, $-NHC(O)NHC_{1-4}$ alkilom, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)NHC_{1-4}$ alkilom, $-NHC(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-NHC(O)OC_{1-4}$ alkilom, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)OC_{1-4}$ alkilom, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$ alkilom, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-SC_{1-4}$ alkil, $-S(O)C_{1-4}$ alkilom, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkilom, $-S(O)NH(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-S(O)_2N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, C_{3-6} cycloalkilom, ili 3-do 7-članim heterocikloalkilom;

R^{3a} i R^{3b} su svaki neovisno H, deuterij, fluoro, kloro, bromo, metil, etil, propil, izopropil, metoksi, etoksi, izopropoksi, $-CN$, ili $-CF_3$;

R^{7a} je H, C_{1-6} alkil ili 3-do 7-člani heterocikloalkil, **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkil ili 3-do 7-člani heterocikloalkil je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, $-CN$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$ alkilom, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, cikloalkilom, ili monocikličkim heterocikloalkilom;

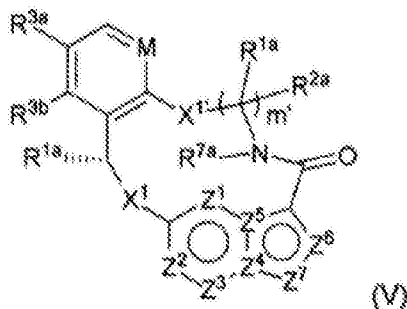
svaki R^k je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3-do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, ili mono- ili biciklički heteroaril; **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3-do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, ili mono- ili biciklički heteroaril u R^k , je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, C_{1-6} alkilom, C_{1-6} haloalkilom ili $-OR^a$; **naznačen time da** je svaki R^a i $R^{b'}$ neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3- do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, or heteroaril;

svaki Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je neovisno N, NH, ili $C(R^X)$, **naznačen time da** je svaki R^X kada prisutan neovisno H, deuterij, halogen, C_{1-4} alkil, $-OC_{1-4}$ alkil, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-NH(fenil)$, $-NH(heteroaril)$, CN , ili $-CF_3$, s time da barem jedan od Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je N ili NH; i

m' je 2 ili 3;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj temeljem zahtjeva 1, **naznačen time da** je formula:



naznačen time da

M je CH ili N;

X^1 i $X^{1'}$ su neovisno $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ ili $-N(R^k)-$;

svaki R^{1a} i R^{2a} su neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{6-10} aril, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a$ ili $-OR^a$ **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $NHC(O)C_{1-4}$ alkilom, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)C_{1-4}$ alkilom, $-NHC(O)NHC_{1-4}$ alkilom, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)NHC_{1-4}$ alkilom, $-NHC(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-NHC(O)OC_{1-4}$ alkil, $-N(C_{1-4}$ alkil) $C(O)OC_{1-4}$ alkilom, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$ alkilom, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-SC_{1-4}$ alkilom, $-S(O)C_{1-4}$ alkilom, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkilom, $-S(O)NH(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-S(O)_2N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, C_{3-6} cikloalkilom, ili 3-do 7-članim heterocikloalkilom;

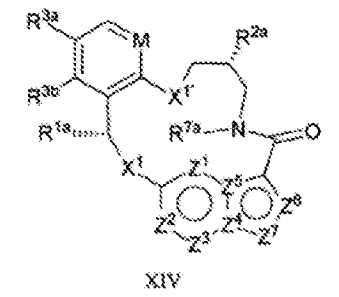
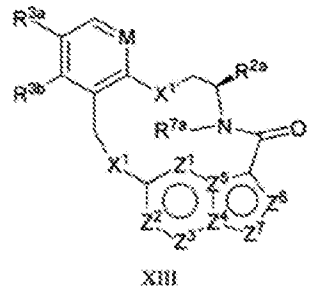
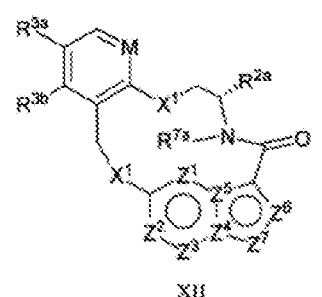
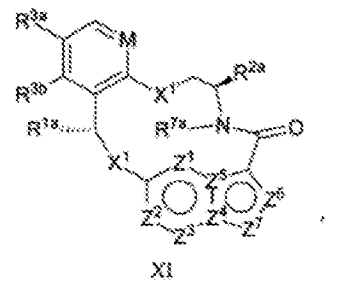
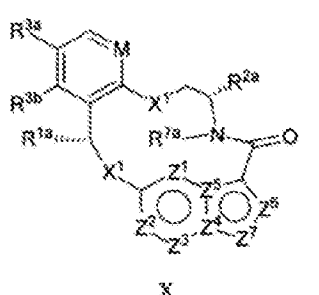
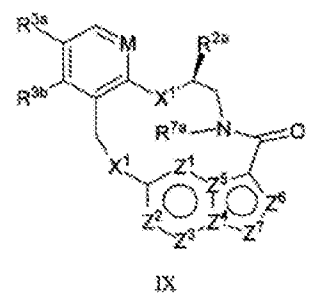
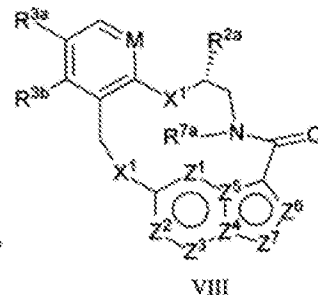
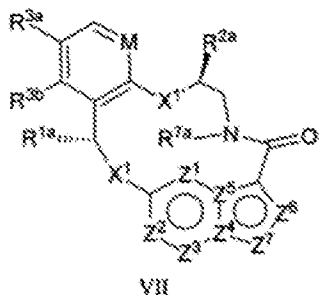
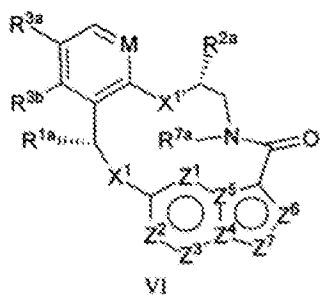
R^{3a} i R^{3b} su svaki neovisno H, fluoro, kloro, bromo, metil, etil, propil, izopropil, metoksi, etoksi, izopropoksi, $-CN$, ili $-CF_3$;

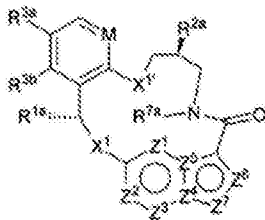
R^{7a} je H, C_{1-6} alkil ili 3-do 7-člani heterocikloalkil, **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu or 3-do 7-članom heterocikloalkilu je neovisno opcionalno zamijenjen halogenom, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$ alkilom, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, cikloalkilom, ili monocikličkim heterocikloalkilom;

svaki R^k je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3-do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, ili mono- ili biciklički heteroaril; **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu, C_{2-6} alkenilu, C_{2-6} alkinilu, C_{3-6} cikloalkilu, 3-do 7-člani heterocikloalkilu, C_{6-10} arilu, ili mono- ili bicikličkom heteroarilu u R^k je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, C_{1-6} alkilom, C_{1-6} haloalkilom ili $-OR^a$; **naznačen time da** svaki R^a i R^b je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3-do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, ili heteroaril;

svaki Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je neovisno N, NH, ili $C(R^X)$, **naznačen time da** svaki R^X kada prisutan je neovisno H, deuterij, halogen, C_{1-4} alkil, $-O-C_{1-4}$ alkil, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkil), $-NH$ (fenil), $-NH$ (heteroaril), CN , ili $-CF_3$, s time da barem jedan od Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je N ili NH; i m' je 2 ili 3;

ili odabran iz skupine koja se sastoji od





XXV

naznačen time da

M je CH ili N;

X^1 i X^1 su neovisno $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ ili $-N(R^k)-$;

svaki R^{1a} i R^{2a} su neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{3-6} cikloalkil, C_{6-10} aril, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a$ ili $-OR^a$ **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $NHC(O)C_{1-4}alkilom$, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)C_{1-4}alkilom$, $-NHC(O)NHC_{1-4}alkilom$, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)NHC_{1-4}alkilom$, $-NHC(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-NHC(O)OC_{1-4}alkilom$, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)OC_{1-4}alkilom$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}alkilom$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, $-SC_{1-4}alkilom$, $-S(O)C_{1-4}alkilom$, $-S(O)_2C_{1-4}alkilom$, $-S(O)NH(C_{1-4}alkilom)$, $-S(OhNH(C_{1-4}alkil))$, $-S(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-S(O)_2N(C_{1-4}alkil)_2$, C_{3-6} cikloalkilom, ili 3-do 7-člani heterocikloalkilom;

R^{3a} i R^{3b} su svaki neovisno H, fluoro, kloro, bromo, metil, etil, propil, izopropil, metoksi, etoksi, izopropoksi, $-CN$, ili $-CF_3$;

R^{7a} je H, C_{1-6} alkil ili 3-to 7-člani heterocikloalkil, **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu ili 3-do 7-članom heterocikloalkilu je neovisno opcionalno zamijenjen halogenom, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkilom, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}alkilom$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, cikloalkilom, ili monocikličkim heterocikloalkilom;

svaki R^k je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3-do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aril, ili mono- ili biciklički heteroaril; **naznačen time da** svaki vodikov atom u C_{1-6} alkilu, C_{2-6} alkenilu, C_{2-6} alkinilu, C_{3-6} cikloalkilu, 3-do 7-članom heterocikloalkilu, C_{6-10} arilu, ili mono- ili bicikličkom heteroarilu u R^k je neovisno opcionalno zamijenjen deuterijem, halogenom, C_{1-6} alkilom, C_{1-6} haloalkilom ili $-OR^a$; **naznačen time da** svaki R^a i R^b je neovisno H, deuterij, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-6} cikloalkil, 3- do 7-člani heterocikloalkil, C_{6-10} aryl, ili heteroaril;

svaki Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je neovisno N, NH, ili $C(R^x)$, **naznačen time da** je svaki R^x kad prisutan je neovisno H, deuterij, halogen, C_{1-4} alkil, $-O-C_{1-4}alkil$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-NH(fenil)$, $-NH(heteroaril)$, CN , ili $-CF_3$, s tim da barem jedan od Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 ili Z^7 je N ili NH; i m' je 2 ili 3;

ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol.

3. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** Z^1 , Z^4 i Z^7 su N, i Z^2 , Z^3 , Z^5 i Z^6 su $C(R^x)$, s tim da je svaki R^x kad prisutan je H.

4. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** M je CH, Z^1 , Z^4 i Z^7 su N, i Z^2 , Z^3 , Z^5 i Z^6 su $C(R^x)$, s tim da je svaki R^x kad prisutan je H.

5. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** M je CH, Z^1 , Z^4 i Z^7 su N, Z^2 , Z^3 , Z^5 i Z^6 su $C(R^x)$, s tim da je svaki R^x kad prisutan je H, i X^1 je $-N(R^k)-$.

6. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** M je CH, Z^1 , Z^4 i Z^7 su N, Z^2 , Z^3 , Z^5 i Z^6 su $C(R^x)$, s tim da je svaki R^x kad prisutan je H, X^1 je $-N(R^k)-$, i X^1 je $-O-$.

7. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** M je CH, Z^1 , Z^4 i Z^7 je N, Z^2 , Z^3 , Z^5 i Z^6 su $C(R^x)$, s tim da je svaki R^x kad prisutan je H, X^1 je $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, i X^1 je $-O-$.

8. Spoj temeljem bilo kojeg zahtjeva 1 do 7, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** je R^k iz skupine koja se sastoji od H, metil, etil, propyl, izopropil, ciklopropil, 2-hidroksietil, 2-hidroksi-2-metil-propil, i N-metil-pirol-3-il.

9. Spoj temeljem bilo kojeg zahtjeva 1 do 8, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time da** je R^k je H ili metil.

10. Spoj temeljem zahtjeva 1 **naznačen time da** je odabran iz skupine koja se sastoji od (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol [4,3f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-kloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-

4(5H)-one; (13R)-12-kloro-11-fluoro-5-(2-hidroksietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-5-(2-hidroksietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 2-[(13R)-12-kloro-11-fluoro-13-metil-4-okso-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-5(4H)-il]acetamid;

2-[12-kloro-11-fluoro-13-metil-4-okso-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-5(4H)-il]acetamid; (13R)-12-kloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one;

(13R)-12-kloro-11-fluoro-7-(hidroksimetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-7-(hidroksimetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one;

(13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; (13R)-13-ciklopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol [4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-ciklopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one;

(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol [4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one;

(13R)-12-kloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; (8R)-9-kloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 9-kloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-one;

(7R)-8-kloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-one; 8-kloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacyclotridecin-16(13H)-one; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirol[3,4-d][1,10,3,7]dioksadiazaciklotridecin-12(13H)-one; 3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirol[3,4-d][1,10,3,7]dioksadiazaciklotridecin-12(13H)-one;

(5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pyrido[2,3-k]pyrrolo[3,4-d][1,3,7,10]oksatriazaciklotridecin-12(10H)-one; 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirol[3,4-d][1,3,7,10]oksatriazaciklotridecin-12(10H)-one;

(13R)-12-kloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-4(5H)-one; (7R)-8-kloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-16(13H)-one; 8-kloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-16(13H)-one;

11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; (13R)-12-kloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-one;

12-kloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirol[3,2-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one;

9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirol[2,1-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one;

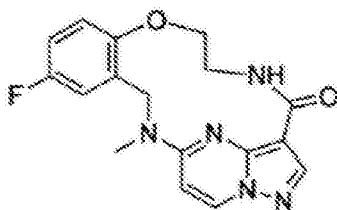
9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 9-kloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 8-kloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-16(13H)-one; 8-kloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-16(13H)-one;

8-kloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-16(13H)-one; 12-kloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirol[3,4-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-one; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-one;

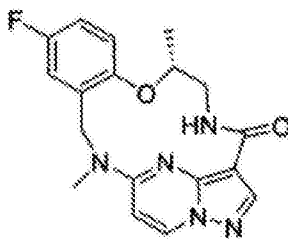
one; 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-one; 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-one; 12-kloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-one; 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoksatetraazaciklotridecin-17(14H)-one; 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 14-ciklopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-(2-hidroksietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-(2-hidroksietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 12-kloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-metil-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-7-karboksamid; 11-fluoro-7-(hidroksimetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-7-karboksamid; 11-fluoro-7-(hidroksimetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-7-karboksamid; 11-fluoro-7-(hidroksimetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; metil 11-fluoro-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-13-karboksilat; 11-fluoro-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksaidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-13-karboksamid; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-ciklopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-ciklopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoksatiadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8]benzoksatiadiazaciklotridecin-4(5H)-one; 14,14-dioksid; 6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotiatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotiatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoksatiatriazaciklotridecin-4(14H)-one 13,13-dioksid; 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoksatiatriazaciklotridecin-4(14H)-one 13,13-dioksid; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciklotridecin-8-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzoksatriazaciklotridecin-8(5H)-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciklotridecin-8-one; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciklotridecin-8-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotiatriazaciklotridecin-8(5H)-one; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotiatriazaciklotridecin-8(5H)-one 4,4-dioksid; 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-9H-1,16-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotiatetraazaciklotetradecin-9-one 4,4-dioksid; 11-kloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-ciklobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-1][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-one; 13-

(ciklopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (7*R*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroksi-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; (7*S*,14*R*)-12-fluoro-7-hidroksi-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; (7*R*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*,13*R*)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (7*R*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-7-hidroksi-15-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; (7*S*)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-13-(hidroksimetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-14-(hidroksimetil)-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-one; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-(2-hidroksi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazolo[4,3-*g*][1,5,9]benzoksadiazaciklotetradecin-4-one; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-(1-metilpirolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciklotridecin-4(5*H*)-one 8-oksidi; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzotriazaciklotridecin-4(5*H*)-one 8,8-dioksidi; (7*S*)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8]benzoksadiazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (6*S*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (6*R*,13*R*)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-one; (7*S*,13*S*)-11-fluoro-13-(hidroksimetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksathiazaciklotridecin-4(5*H*)-one; i 11-fluoro-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazolo[4,3-*f*][1,10,4,8]benzoksatiadiazaciklotridecin-4(5*H*)-one; ili njegova farmaceutske prihvratljiva sol.

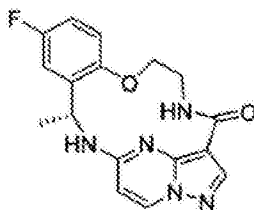
11. Spoj temeljem zahtjeva 1 naznačen time da je formule:



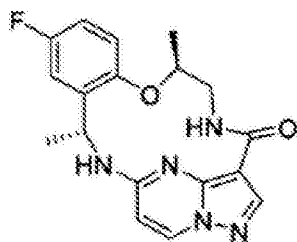
ili



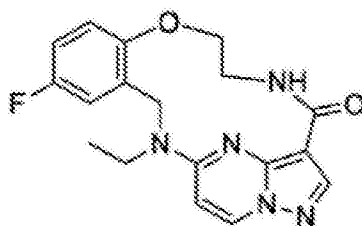
ili



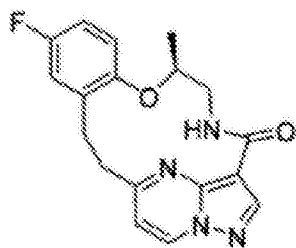
ili



ili



ili



5

ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.

12. Farmaceutska mješavina **naznačena time da** se sastoji (a) od barem jednog spoja temeljem bilo kojeg zahtjeva 1 do 11, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, i (b) farmaceutske prihvatljive pomoćne tvari.

13. Spoj temeljem bilo kojeg zahtjeva 1 do 11, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, za uporabu u liječenju raka, boli, neuroloških bolesti, autoimunih bolesti, ili upala kod osoba koji trebaju takvo liječenje.

10