

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP4119561 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

01.11.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

11.09.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 471/04 (2006 . 01)
A61K 31/5377 (2006 . 01)
A61P 25/24 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP22193438.3

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

24.05.2013

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

18.01.2023

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.05.2012 US US201261651669 P

20.08.2012 US US201261691083 P

19.10.2012 US US201261715907 P

01.02.2013 US US201361759520 P

14.03.2013 US US201361781629 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Corcept Therapeutics Incorporated, 101 Redwood Shores Parkway , Redwood City, CA 94065 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• HUNT, Hazel , Storrington , (GB)

2• JOHNSON, Tony , Harlow , (GB)

3• RAY, Nicholas , Harlow , (GB)

4• WALTERS, Iain , Nottingham , (GB)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

(54)

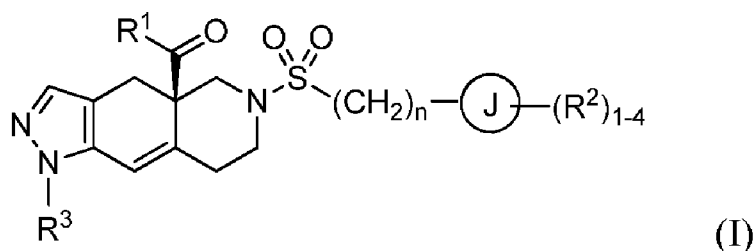
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heteroaryyliketonifuusioitu atsadekaliini glukokortikoidireseptorimodulaattoreina

HETEROARYL-KETONE FUSED AZADECALIN GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava:



jolloin

R^1 on heteroaryylirengas, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–4 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jotka on valinnaisesti substituoitu 1–4 ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti R_{1a} :sta;

kukin R^{1a} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN, N-oksidi, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli;

rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat sykloalkyyliirengas, heterosykloalkyyliirengas, aryyliirengas ja heteroaryylirengas, jolloin heterosykloalkyyli- ja heteroaryylirenkaissa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–4 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S;

kukin R^2 on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, C_{1-6} -alkyyli- C_{1-6} -alkoksi, -CN, -OH, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli, jolloin heterosykloalkyyli-ryhmät on valinnaisesti substituoitu 1–4 R^{2c} -ryhmällä; vaihtoehtoisesti kaksi R^2 -ryhmää, jotka ovat liittyneet samaan hiileen, yhdistyvät muodostaen oksoryhmän (=O); vaihtoehtoisesti kaksi R^2 -ryhmää yhdistyvät muodostaen heterosykloalkyyliirenkaan, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–3 heteroatomia,

joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jolloin heterosykloalkyylirengas on valinnaisesti substituoitu 1–3 R^{2d} -ryhmällä;

R^{2a} ja R^{2b} on kukin valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-6} -alkyyli;

kukin R^{2c} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN ja $-NR^{2a}R^{2b}$;

kukin R^{2d} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-6} -alkyyli, tai kaksi R^{2d} -ryhmää, jotka ovat kiinnittyneet samaan rengasatomiin, yhdistyvät niin, että muodostuu (=O);

R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyylili ja pyridyyli, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–4 R^{3a} -ryhmällä;

kukin R^{3a} on valittu toistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni ja C_{1-6} -haloalkyyli;

alaindeksi n on kokonaisluku 0–3; tai sen suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolloin

R^1 on heteroaryylirengas, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–4 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jotka on valinnaisesti substituoitu 1–4 ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti R^{1a} :sta;

kukin R^{1a} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli;

rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat sykloalkyylirengas, heterosykloalkyylirengas, ariylirengas ja heteroaryylirengas, jolloin heterosykloalkyyli- ja heteroaryylirenkaissa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–3 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S;

- kukin R^2 on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN, $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli, jolloin heterosykloalkyyli-ryhmät on valinnaisesti substituoitu 1–4 R^{2c} -ryhmällä;
- 5 R^{2a} ja R^{2b} on kukin valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-6} -alkyyli;
- kukin R^{2c} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, hydroksi, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN ja - $NR^{2a}R^{2b}$;
- R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli ja pyridyyli, joista kukin on mahdollisesti substituoitu 1–4 R^{3a} -ryhmällä; kukin ;
- 10 R^{3a} on valittu toisistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni ja C_{1-6} -haloalkyyli; ja
- alaindeksi n on kokonaisluku 0–3.
- 15 **3.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste, jolloin:
- (a) R^1 on heteroaryylirengas, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–3 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jotka on valinnaisesti substituoitu 1–4 ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti R^{1a} :sta;
- 20 kukin R^{1a} on valittu toisistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -haloalkyyli ja C_{1-6} -alkoksi;
- rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat tetrahydrofuraani, fenyyli ja pyridyyli;
- kukin R^2 on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN, $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli;
- 25 R^{2a} ja R^{2b} on kukin valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-6} -alkyyli;
- R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli ja pyridyyli;
- 30 R^{3a} on F; ja
- alaindeksi n on 0 tai 1; tai

(b) R^1 on heteroaryylirengas, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–3 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jotka on valinnaisesti substituoitu 1–4 ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti R^{1a} :sta;

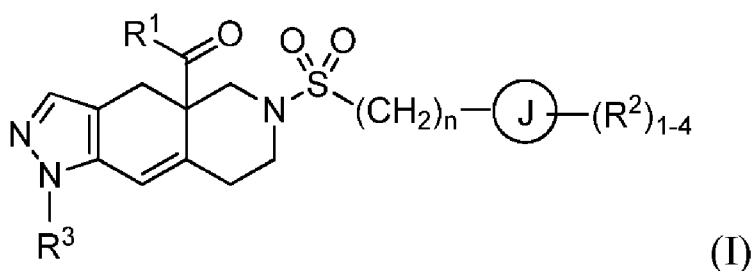
5 kukin R^{1a} on valittu toisistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -haloalkyyli ja C_{1-6} -alkoksi;

rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli ja pyridyyli;

kukin R^2 on valittu toisistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, CN ja C_{5-6} -heterosykloalkyyli;

10 R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli ja pyridyyli; ja R^{3a} on F.

4. Yhdiste, jolla on kaava:



15 jolloin

R^1 on heteroaryylirengas, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–4 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jotka on valinnaisesti substituoitu 1–4 ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti R^{1a} :sta;

20 kukin R^{1a} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, -CN, N-oksidi, C_{3-8} -sykloalkyyli ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli;

rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat sykloalkyyliirengas, heterosykloalkyyliirengas, aryyliirengas ja heteroaryylirengas, jolloin

25 heterosykloalkyyli- ja heteroaryylirenkaissa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–4

heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S;

kukin R^2 on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, C_{1-6} -alkyyli-
5 C_{1-6} -alkoksi, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, C₃₋₈-sykloalkyyli ja C₃₋₈-heterosykloalkyyli, jolloin heterosykloalkyyli-ryhmät on valinnaisesti substituoitu 1–4 R^{2c}-ryhmällä; vaihtoehtoisesti kaksi R²-ryhmää, jotka ovat liittyneet samaan hiileen, yhdistyvät muodostaen oksoryhmän (=O);

10 vaihtoehtoisesti kaksi R²-ryhmää yhdistyvät muodostaen heterosykloalkyylirengaan, jossa on 5–6 rengasjäsentä ja 1–3 heteroatomia, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jolloin heterosykloalkyylirengas on valinnaisesti substituoitu 1–3 R^{2d}-ryhmällä;

15 R^{2a} ja R^{2b} on kukin valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₆-alkyyli;

kukin R^{2c} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, hydroksi, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-haloalkoksi, -CN ja -NR^{2a}R^{2b};

kukin R^{2d} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₆-alkyyli, tai kaksi R^{2d}-ryhmää, jotka ovat kiinnittyneet samaan rengasatomiin, yhdistyvät niin, että muodostuu (=O);

R³ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyylili ja pyridyylili, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–4 R^{3a}-ryhmällä;

kukin R^{3a} on valittu toistaan riippumattomasti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni ja C₁₋₆-haloalkyyli;

25 alaindeksi n on 0;

tai sen suolat.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen yhdiste, jolloin R¹ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:

(a) pyrroli, pyratsoli, imidatsoli, triatsoli, tetratsoli, furaani, oksatsoli, isoksatsoli, oksadiatsoli, tiofeeni, tiatsoli, isotiatsoli, tiadiatsoli, pyridiini, pyratsiini, pyrimidiini ja pyridatsiini;

5 (b) 2-pyrroli, 3-pyrroli, 3-pyratsoli, 4-pyratsoli, 5-pyratsoli, 2-imidatsoli, 4-imidatsoli, 5-imidatsoli, 1,2,3-triatsol-4-yyli, 1,2,3-triatsol-5-yyli, 1,2,4-triatsol-3-yyli, 1,2,4-triatsol-5-yyli, 1,2,3,4-tetratsol-1-yyli, 1,2,3,4-tetratsol-5-yyli, 2-furaani, 3-furaani, 2-oksatsoli, 4-oksatsoli, 5-oksatsoli, 3-isoksatsoli, 4-isoksatsoli, 5-isoksatsoli, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 1,2,5-oksadiatsol-3-yyli, 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, 2-tiofeeni, 3-tiofeeni, 2-tiatsoli, 4-tiatsoli, 5-tiatsoli, 3-isotiatsoli, 4-isotiatsoli, 5-isotiatsoli, 1,2,3-tiadiatsol-4-yyli, 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 2-pyridiini, 3-pyridiini, 4-pyridiini, pyratsiini, 2-pyrimidiini, 4-pyrimidiini, 5-pyrimidiini, 6-pyrimidiini, 3-pyridatsiini, 4-pyridatsiini, 5-pyridatsiini ja 6-pyridatsiini;

15 (c) pyratsoli, imidatsoli, triatsoli, furaani, oksatsoli, oksadiatsoli, tiofeeni, tiatsoli, pyridiini, pyratsiini ja pyrimidiini; tai

(d) 1-pyratsoli, 3-pyratsoli, 4-pyratsoli, 5-pyratsoli, 2-imidatsoli, 4-imidatsoli, 5-imidatsoli, 1,2,3-triatsol-4-yyli, 1,2,3-triatsol-5-yyli, 1,2,4-triatsol-3-yyli, 1,2,4-triatsol-5-yyli, 2-furaani, 3-furaani, 2-oksatsoli, 4-oksatsoli, 5-oksatsoli, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 1,2,5-oksadiatsol-3-yyli, 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, 2-tiofeeni, 3-tiofeeni, 2-tiatsoli, 4-tiatsoli, 5-tiatsoli, 2-pyridiini, 3-pyridiini, 4-pyridiini, pyratsiini, 2-pyrimidiini, 4-pyrimidiini, 5-pyrimidiini ja 6-pyrimidiini.

25 **6.** Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 4 ja 5 mukainen yhdiste, jolloin kukin R^{1a} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi ja C_{3-8} -heterosykloalkyyli.

30 **7.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen yhdiste, jolloin kukin R^{1a} on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, metyyli, etyyli, trifluorimetyyli ja metoksi.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2 ja 4–7 mukainen yhdiste, jolloin rengas J on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

(a) heterosykloalkyyli, aryyli ja heteroaryyli;

5 (b) aryyli ja heteroaryyli; tai

(c) fenyyli, pyridiini, imidatsoli, pyratsoli, triatsoli, tetratsoli, tiadiatsoli, isotiatsoli, isoksatsoli, sykloheksyyli, tetrahydrofuraani ja tetrahydro-2H-pyraani.

10 **9.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen yhdiste, jolloin rengas J on fenyyli tai pyridyyli.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 ja 4–9 mukainen yhdiste, jolloin kukin R^2 on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat

15 (a) vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, C_{1-6} -haloalkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -haloalkoksi, C_{1-6} -alkyyli- C_{1-6} -alkoksi, -CN, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)OR^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} -sykloalkyyli tai C_{3-8} -heterosykloalkyyli, jolloin heterosykloalkyyli-ryhmässä on 5–6 rengasjäsentä ja 1–2 heteroatomia; tai

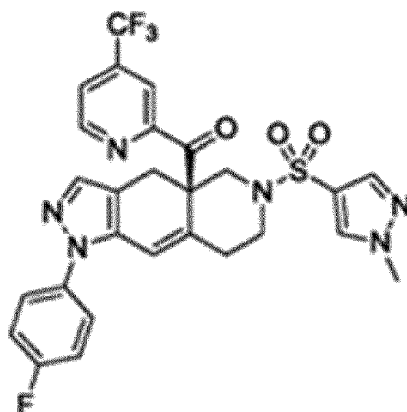
20 (b) vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, F, Cl, $-CF_3$, CH_2OMe , OMe , $OCHF_2$, -CN, $-NMe_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NMe_2$, $-S(O)_2Me$, pyrrolidiini, piperidiini tai morfoliini.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukainen yhdiste, jolloin R^3 on 4-F-fenyyli.

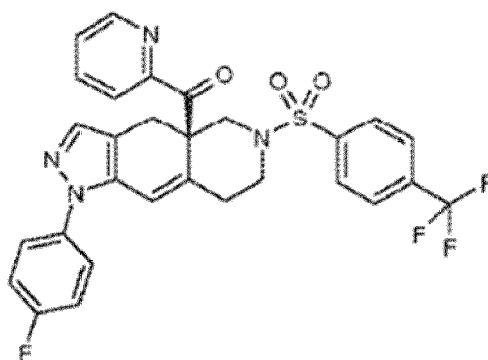
25

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 tai 5–11 mukainen yhdiste, jolloin alaindeksi n on 0.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolloin yhdisteellä on kaava:



14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolloin yhdisteellä on kaava:



tai sen suola.

5

15. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta, käsittäen valinnaisesti lisäksi anti-inflammatorista glukokortikosteroidia.

10

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste käytettäväksi menetelmässä tulehdussairauksien, autoimmuunisairauksien ja/tai syövän hoitamiseksi, jolloin menetelmä käsittää glukokortikoidireseptorin moduloinnin käsittäen glukokortikoidireseptorin saattamisen kosketukseen yhdisteen kanssa.

15

17. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste käytettäväksi menetelmässä sellaisen häiriön hoitamiseksi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat lihavuus, diabetes, sydän- ja verisuonitauti, kohonnut

verenpaine, X-oireyhtymä, masennus, ahdistuneisuus, glaukooma, ihmisen immuunikatovirus (HIV) tai hankittu immuunipuutosyhtymä (AIDS), neurodegeneraatio, Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, kognition parantaminen, Cushingin oireyhtymä, Addisonin tauti, osteoporoosi, 5 heikkous, lihasheikkous, tulehdussairaudet, osteoartriitti, reumatoidi artriitti, astma ja riniitti, lisämunuaisen toimintaan liittyvät sairaudet, virusinfektio, immuunipuutos, immunomodulaatio, autoimmuunisairaudet, allergiat, haavan paraneminen, pakonomainen käyttäytyminen, monilääkeresistenssi, riippuvuus, psykoosi, anoreksia, kakeksia, posttraumaattinen 10 stressioireyhtymä, leikkauksen jälkeinen luunmurtuma, lääkekatabolismi, vakava psykoottinen masennus, lievä kognitiivinen heikentyminen, psykoosi, dementia, hyperglykemia, stressihäiriöt, psykoosilääkkeiden aiheuttama painonnousu, sekavuustila, kognitiivinen heikentyminen masennuspotilailla, kognitiivinen heikentyminen Downin oireyhtymää sairastavilla henkilöillä, 15 interferoni-alfa-hoitoon liittyvä psykoosi, krooninen kipu, gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvä kipu, synnytyksen jälkeinen psykoosi, synnytyksen jälkeinen masennus, neurologiset häiriöt keskoslapsilla, ja migreenipäänsäryt; antagonisoimalla glukokortikoidireseptoria, joka menetelmä käsittää sen, että sen tarpeessa 20 olevalle yksilölle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä, jolloin häiriö hoidetaan.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste käytettäväksi Cushingin oireyhtymän hoitomenetelmässä.

25

19. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste käytettäväksi menetelmässä, jolla hoidetaan luusyöpää, rintasyöpää, eturauhassyöpää, munasarjasyöpää, ihosyöpää, aivosyöpää, virtsarakkosyöpää, kohdunkaulan syöpää, maksasyöpää, keuhkosyöpää, leukemiaa, lymfoomaa tai 30 neuroblastoomaa.

- 5 **20.** Yhdiste käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 16–19 mukaisesti, käytettäväksi yhdessä muun antineoplastisen aineen kanssa, jolloin valinnaisesti muu antineoplastinen aine valitaan seuraavista: taksaanit, taksoli, dosetakseli, paklitakseli, aktinomysiini, antrasykliinit, doksorubisiini, daunorubisiini, valrubisiini, bleomysiini ja sisplatiini.