



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2712358 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

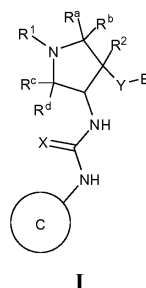
(21)	Translation Published	2017.03.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.21
(86)	European Application Nr.	12743553.5
(86)	European Filing Date	2012.05.09
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.02
(30)	Priority	2011.05.13, US, 201161485858 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA
(72)	Inventor	ALLEN, Shelley, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA ANDREWS, Steven, W., c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA BLAKE, James, F., c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA CONDROSKI, Kevin, R., 11241 Caminito Aclara, San Diego, CA 92126, US-USA HAAS, Julia, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA HUANG, Lily, 6104 John Chisum Lane, Austin, TX 78749, US-USA JIANG, Yutong, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA KERCHER, Timothy, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA KOLAKOWSKI, Gabrielle R., c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA SEO, Jeongbeob, 11 Ironwood Circle, Baltimore, MA 21209, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	PYRROLIDINYLUREA, PYRROLIDINYLTIOUREA OG PYRROLIDINYLGUANIDINFORBINDELSER SOM TRKA-KINASEHEMMERE
(56)	References Cited:	WO-A1-99/32110 WO-A1-2010/040663 WO-A1-2010/048314 JP-A- 2005 206 527

STEPHEN G. DAVIES ET AL: "Asymmetric synthesis of 3,4-anti- and 3,4-syn-substituted aminopyrrolidines via lithium amide conjugate addition", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 5, no. 12, 1 January 2007 (2007-01-01), page 1961, XP055006812, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/b704932c

TSUZUKI Y ET AL: "Practical synthesis of (3S,4S)-3-methoxy-4-methylaminopyrrolidine ", TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD, OXFORD, GB, vol. 12, no. 21, 26 November 2001 (2001-11-26), pages 2989-2997, XP004331590, ISSN: 0957-4166, DOI: 10.1016/S0957-4166(01)00530-4

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav**1. Forbindelse av formel I:**

eller stereoisomerer, tautomerer, eller farmasøytisk akseptable salter, solvater eller prodrugs derav, hvori:

Y-B-delen og NH-C(=X)-NH-delen er i *trans*-konfigurasjonen;

R^a, R^b, R^c og R^d er uavhengig valgt fra H og (1-3C)alkyl;

X er O, S eller NH;

R¹ er (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, (trifluormetoksy)(1-6C)alkyl, (1-3Csulfanyl)(1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, pentafluor(2-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, aminokarbonyl(1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, dihydroksy(2-6C)alkyl, (1-6C)alkyl, (1-3Calkylamino)(1-3C)alkyl, (1-4Calkoksykarbonyl)(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, hydroksy(1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, di(1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, (1-3Calkoksy)trifluor(1-6C)alkyl, hydroksytrifluor(1-6C)alkyl, (1-4Calkoksykarbonyl)(1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, hydroksykarbonyl(1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, hetAr⁵(CH₂)₀₋₁, eller Ar⁵(CH₂)₀₋₁;

R² er H, F eller OH;

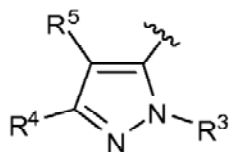
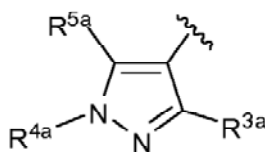
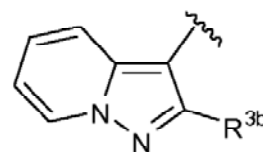
Y er en binding, -O- eller -OCH₂-;

B er Ar¹, hetAr¹, 1-6Calkyl eller (1-6C)alkoksy;

Ar¹ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CF₃, CF₃O-, (1-4C)alkoksy, hydroksy(1-4C)alkyl, (1-6C)alkyl og CN;

hetAr¹ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, og eventuelt substituert med 1-2 grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, halogen, OH, CF₃, NH₂ og hydroksy(1-2C)alkyl;

Ring C er formelen **C-1**, **C-2** eller **C-3**

**C-1****C-2****C-3**

R³ er H, (1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, Ar², hetCyc¹, (3-7C)sykloalkyl, eller hetAr²;

Ar² er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og hydroksymetyl;

hetCyc¹ er en 5-6-leddet mettet eller delvis umettet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O;

hetAr² er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl og halogen;

R⁴ er H, OH, (1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, pentafluor(2-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, dihydroksy(2-

6C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, amino-karbonyl(1-6C) alkyl, (1-3C)alkylsulfonamido(1-6C)alkyl, sulfamido(1-6C)alkyl, hydroksyl-karbonyl(1-6C)alkyl, hetAr³(1-6C)alkyl, Ar³(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, monofluor(1-6C)alkoksy, difluor(1-6C)alkoksytrifluor(1-6C)alkoksy, tetrafluor(2-6C)alkoksy, pentafluor(2-6C)alkoksy, cyano(1-6C)alkoksy, hydroksy(1-6C)alkoksy, dihydroksy(2-6C)alkoksy, amino(2-6C)alkoksy, aminokarbonyl (1-6C)alkoksy, hydroksykarbonyl(1-6C)alkoksy, hetCyc² (1-6C)alkoksy, hetAr³(1-6C)alkoksy, Ar³(1-6C)alkoksy, (1-4Calkoksy)(1-6C)alkoksy, (1-3Calkylsulfonyl)(1-6C)alkoksy, (3-6C)sykloalkyl [eventuelt substituert med F, OH, (1-6Calkyl), (1-6C) alkoksy, eller (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl], hetAr⁴, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (1-4Calkoksykarbonyl)(1-6C)alkoksy, hydroksykarbonyl(1-6C)alkoksy, aminokarbonyl(1-6C)alkoksy, hetCyc²C(=O)(1-6C)alkoksy, hydroksy(1-3Calkoksy)(1-6C)alkoksy, hydroksytrifluor(1-6C)alkoksy, (1-3C)alkylsulfonamido(1-6C)alkoksy, (1-3C)alkylamido(1-6C)alkoksy, di(1-3C alkyl)aminokarboksy, hetCyc²C(=O)O-, hydroksydifluor(1-6C)alkyl, (1-4Calkylkarboksy)(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksykarbonyl, hydroksykarbonyl, aminokarbonyl, (1-3Calkoksy)amino-karbonyl, hetCyc³, halogen, CN, trifluormetylsulfonyl, N-(1-3Calkyl)pyridinonyl, N-(1-3Ctrifluoralkyl)pyridinonyl, (1-4Calkylsiloksy)(1-6C)alkoksy, isoindolin-1,3-dionyl(1-6C)alkoksy eller N-(1-3Calkyl)oksadiazolonyl;

hetCyc² er en 4-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O, og eventuelt substituert med 1-2 grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, (1-4Calkylkarboksy)(1-6C)alkyl og (1-6C)acyl;

hetCyc³ er en 4-7-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O, og eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra F, CN, CF₃, (1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, (1-6C)acyl-, (1-6C)alkylsulfonyl, trifluormetylsulfonyl og (1-4Calkoksy)karbonyl;

hetAr³ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med (1-6C)alkyl;

Ar³ er fenyl eventuelt substituert med (1-4C)alkoksy;

hetAr⁴ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, og eventuelt substituert med 1-2 substituerter uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, halogen, CN, hydroksy(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, (3-6C)sykloalkyl, (3-6Csykloalkyl)CH₂-(3-6Csykloalkyl)C(=O)-, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, (1-6C)alkylsulfonyl, NH₂, (1-6Calkyl)amino, di(1-6Calkyl)amino, (1-3Ctrifluoralkoksy), (1-3C)trifluoralkyl, og metoksybenzyl; eller et 9-10-leddet bisyklisk heteroaryl som har 1-3 ringnitrogenatomer;

Ar⁴ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, halogen, CN, CF₃, CF₃O-, (1-6C)alkoksy, (1-6Calkyl)OC(=O)-, aminokarbonyl, (1-6C)alkyltio, hydroksy(1-6C)alkyl, (1-6Calkyl)SO₂-, HOC(=O)- og (1-3Calkoksy)(1-3Calkyl)OC(=O)-;

R⁵ er H, (1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, diklor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, pentafluor(2-6C)alkyl, halogen, CN, (1-4C)alkoksy, hydroksy(1-4C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-4C)alkyl, (1-4Calkyl)OC(=O)-, (1-6C)alkyltio, fenyl [eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og (1-6C)alkoksy], (3-4C)sykloalkyl, amino, aminokarbonyl eller trifluor(1-3Calkyl)amido; eller

R⁴ og R⁵ sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5-6-leddet mettet, delvis umettet eller umettet karbonyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, eller

R⁴ og R⁵ sammen med atomene som de er bundet til danner en 5-6-leddet mettet, delvis umettet eller umettet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom valgt fra N, O eller S, hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller to substituerter uavhengig valgt fra (1-6Calkyl)C(=O)O-(1-6)acyl, (1-6C)alkyl og okso, og svovelingatomet er eventuelt oksidert til S(=O) eller SO₂;

hetAr⁵ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O eller S, hvori ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy og CF₃;

Ar⁵ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, CF₃O-, (1-4C)alkoksykarbonyl og aminokarbonyl;

R^{3a} er hydrogen, halogen, (1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, (3-6C)sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og hydroksymetyl, eller en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl og halogen;

R^{3b} er hydrogen, (1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, (3-6C)sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og hydroksymetyl, eller en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl og halogen;

R^{4a} er hydrogen, (1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, fenyl [eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, halogen, CN, CF_3 , CF_3O- , (1-6C)alkoksy, (1-6Calkyl)OC(=O)-, aminokarbonyl, (1-6C)alkyltio, hydroksy(1-6C)alkyl, (1-6Calkyl)SO₂-, HOC(=O)- og (1-3Calkoksy)(1-3Calkyl)OC(=O)-], eller en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O og eventuelt substituert med 1-2 substituenten uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, (3-6C)sykloalkyl, (3-6Csykloalkyl)CH₂-(3-6Csykloalkyl)C(=O)-, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, (1-6C)alkylsulfonyl, NH₂, (1-6Calkyl)amino, di(1-6Calkyl)amino, (1-3Ctrifluoralkoksy)(1-3C)trifluoralkyl, og metoksybenzyl; og

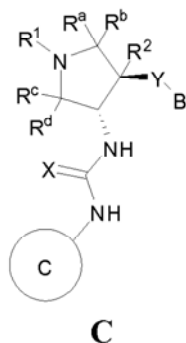
R^{5a} er hydrogen, halogen, (1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, (3-6C)sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og hydroksymetyl, eller en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl og halogen.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori X er O.
3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvori R^1 er valgt fra (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, og trifluor(1-6C)alkyl, R^1 er fortrinnsvis (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori B er Ar^1 , Ar^1 er fortrinnsvis fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori B er $hetAr^1$, B er fortrinnsvis pyridyl eventuelt substituert med 1-2 grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl eller halogen.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori ring C er formel C-1.
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori:

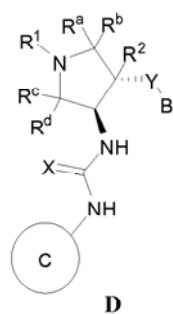
R^4 er H, OH, (1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, pentafluor(2-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, hydroksy(1-6C)alkyl, dihydroksy(2-6C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, amino-karbonyl(1-6C)alkyl, (1-3Calkylsulfonamido(1-6C)alkyl, sulfamido(1-6C)alkyl, hydroksyl-karbonyl(1-6C)alkyl, $hetAr^3$ (1-6C)alkyl, Ar^3 (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoksy, monofluor(1-6C)alkoksy, difluor(1-6C)alkoksytrifluor(1-6C)alkoksy, tetrafluor(2-6C)alkoksy, pentafluor(2-6C)alkoksy, cyano(1-6C)alkoksy, hydroksy(1-6C)alkoksy, dihydroksy(2-6C)alkoksy, amino(2-6C)alkoksy, aminokarbonyl(1-6C)alkoksy, hydroksykarbonyl(1-6C)alkoksy, $hetCyc^2$ (1-6C)alkoksy, $hetAr^3$ (1-6C)alkoksy, Ar^3 (1-6C)alkoksy, (1-4Calkoksy)(1-6C)alkoksy, (1-3Calkylsulfonyl)(1-6C)alkoksy, (3-6C)sykloalkyl, $hetAr^4$, eller Ar^4 ; og

R^5 er H, (1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, pentafluor(2-6C)alkyl, halogen, CN, (1-4C)alkoksy, hydroksy(1-4C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-4C)alkyl, (1-4Calkyl)OC(=O)-, (1-6C)alkyltio, eller fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra halogen, (1-6C)alkyl og (1-6C)alkoksy.

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvori:
 R^4 er valgt fra H, (1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, (1-3Calkoksy)(1-6C)alkyl og (3-6C)sykloalkyl, eller
 R^4 er valgt fra (1-6C)alkoksy, cyano(1-6C)alkoksy, hydroksy(1-6C)alkoksy og (1-4C-alkoksy)(1-6C)alkoksy.
9. Forbindelse ifølge krav 7, hvori R^4 er valgt fra hetAr^4 og Ar^4 .
10. Forbindelse ifølge krav 7, hvori R^5 er (1-6C)alkyl.
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori:
 R^4 og R^5 sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5-6-leddet mettet karbosyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, eller
 R^4 og R^5 sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5-6-leddet mettet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom valgt fra N, O eller S, hvori ringnitrogenatomet eventuelt er substituert med (1-6Calkyl)C(=O)O-, eller (1-6)acyl, og svovelringatomet eventuelt er oksidert til S(=O) eller SO₂.
12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori R^3 er Ar^2 .
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori R^2 er H.
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvori R^a , R^b , R^c og R^d er H.
15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvori Y-B-delen og -NH-C(=X)-NH-delen av formel I er trans i den absolutte konfigurasjonen vist i formel C:

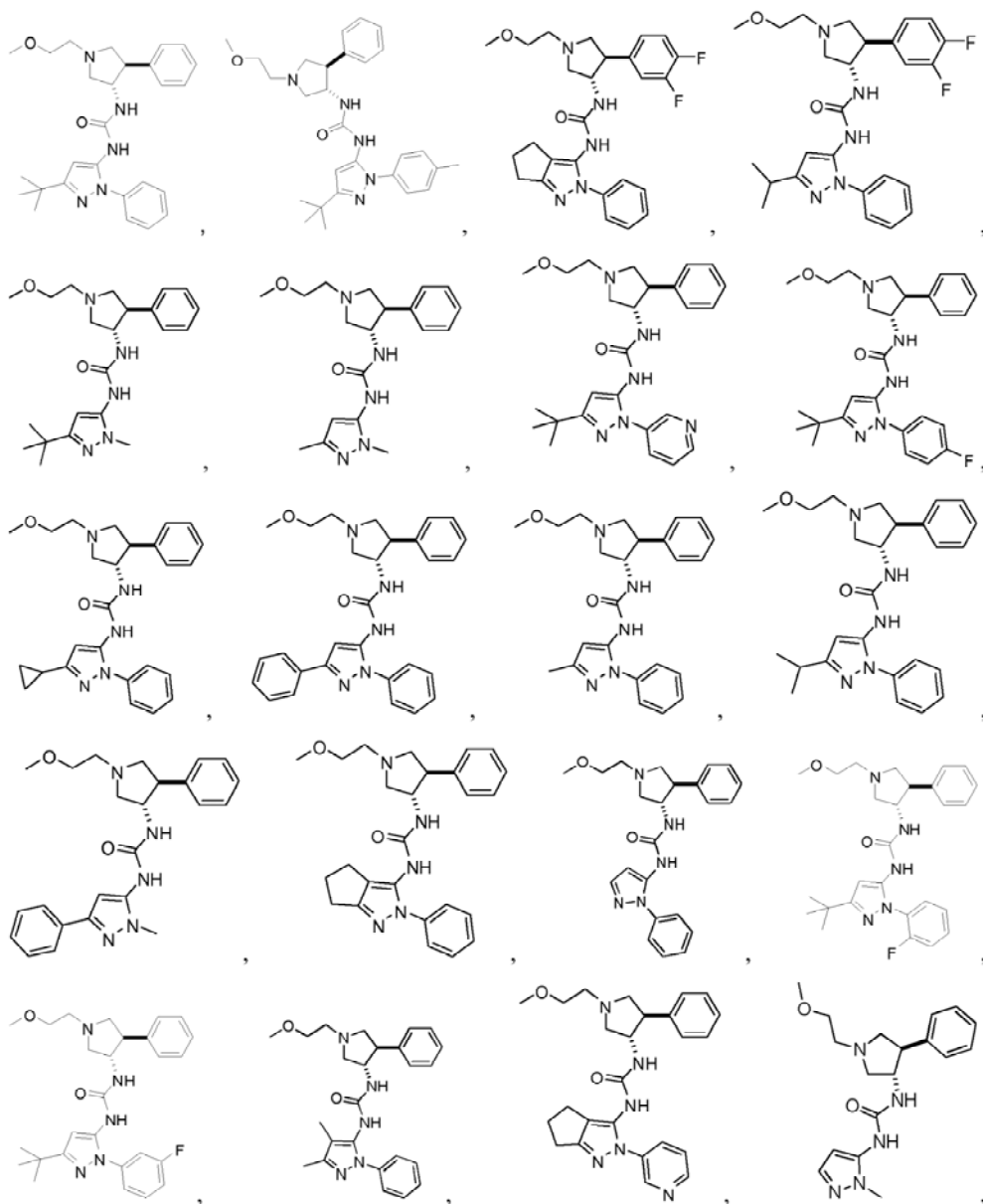


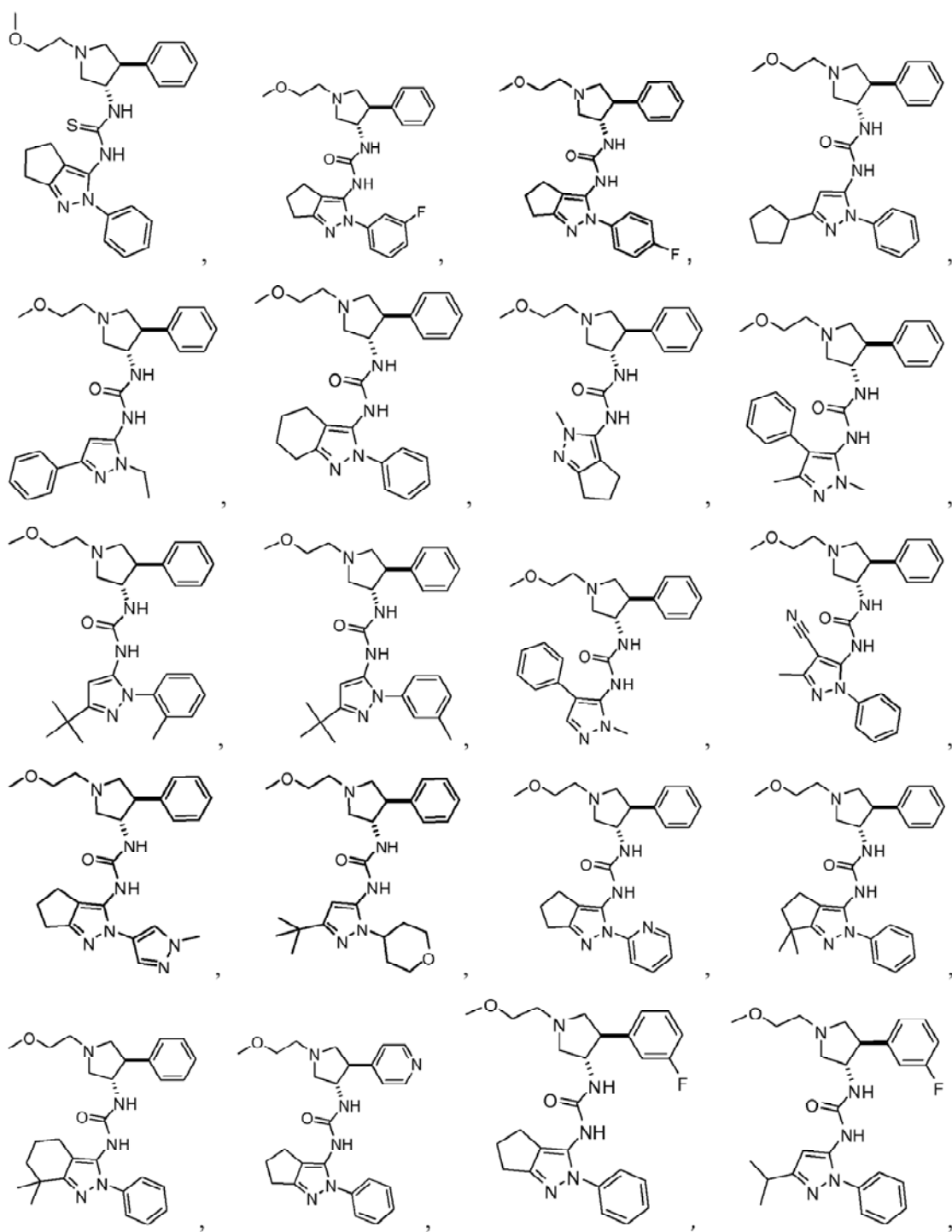
16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori Y-B-delen og -NH-C(=X)-NH-delen av formel I er *trans* i den absolutte konfigurasjonen vist i formel D:

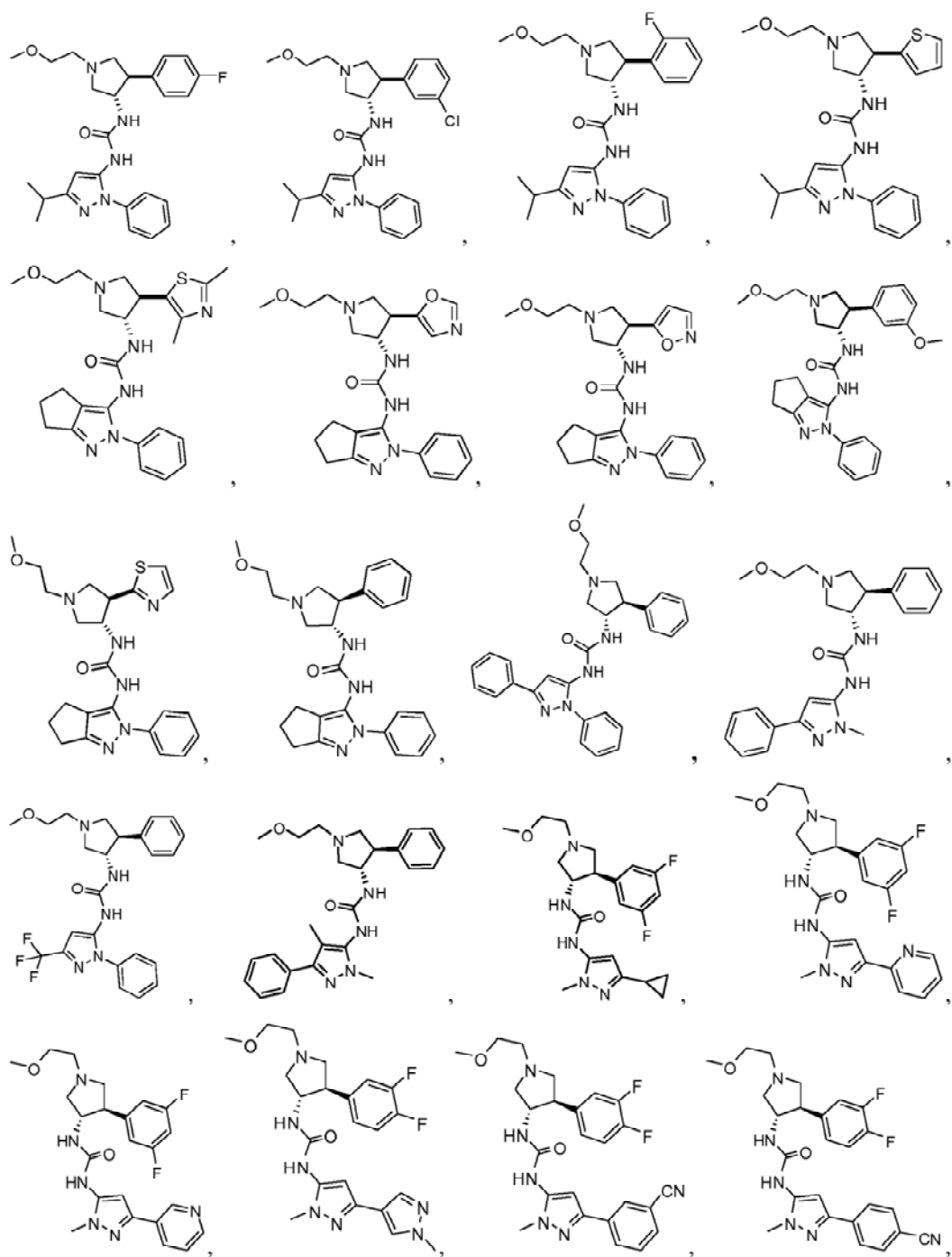


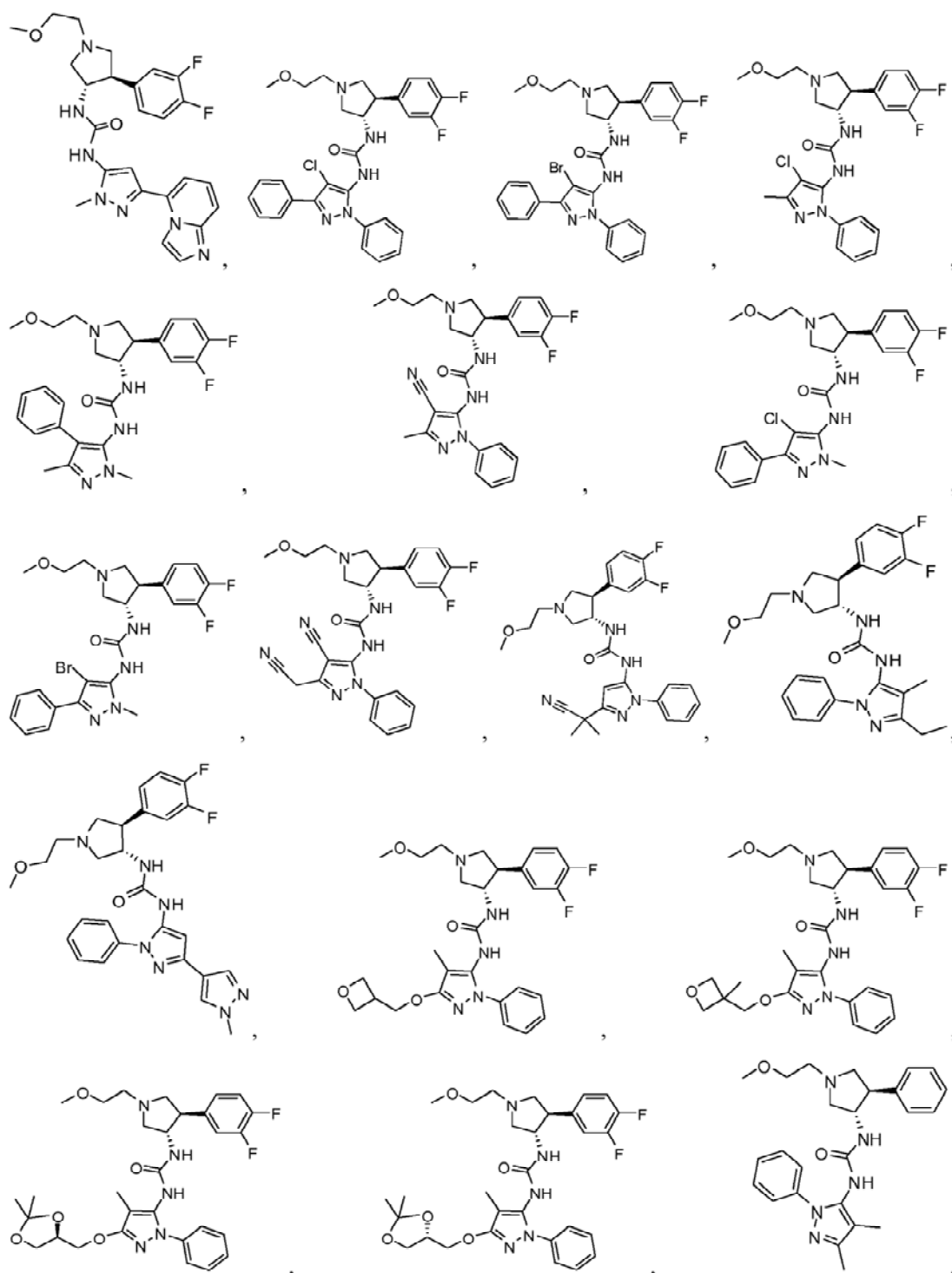
17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, hvori Y er en binding.

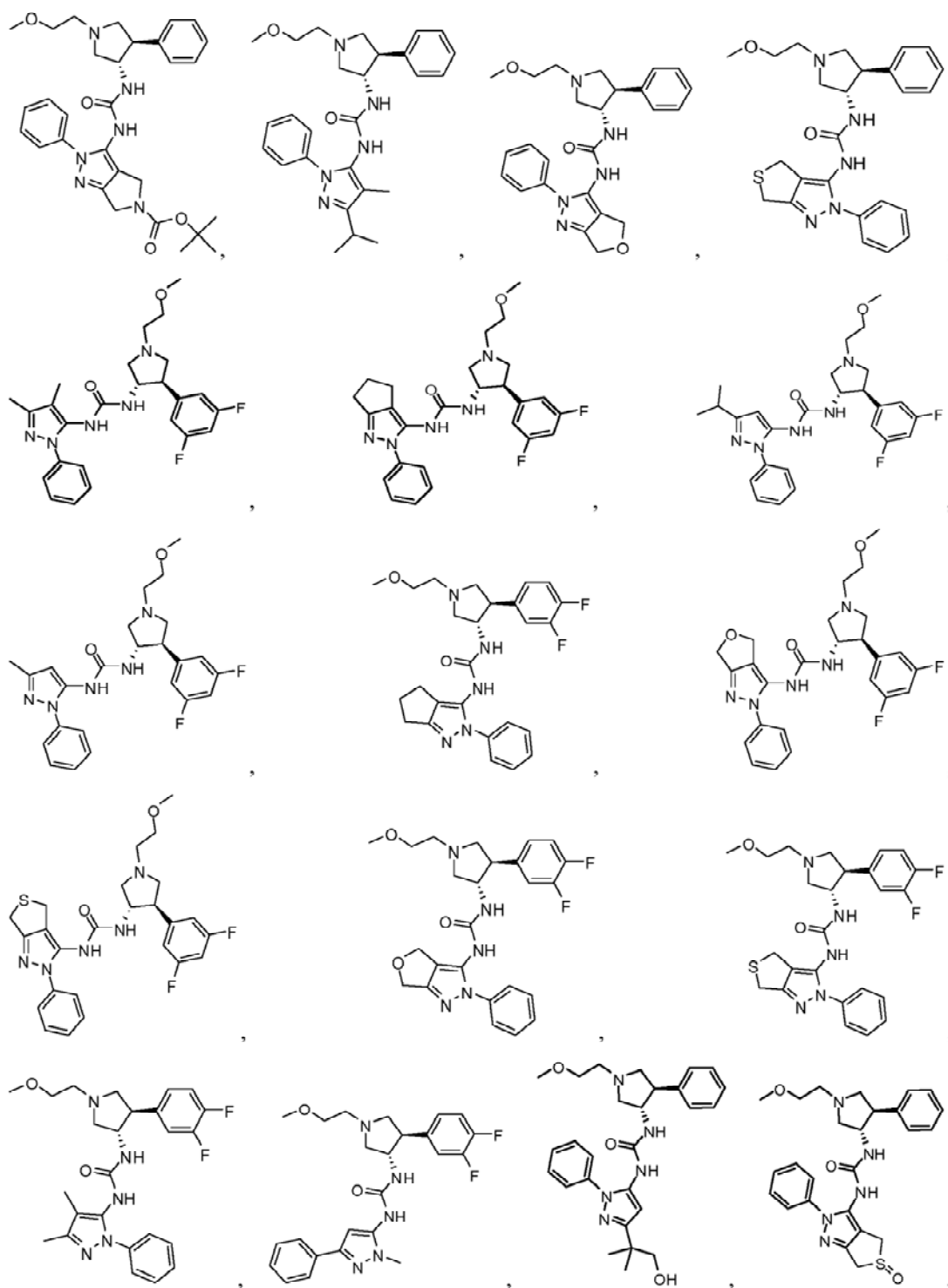
18. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra de følgende forbindelsene:

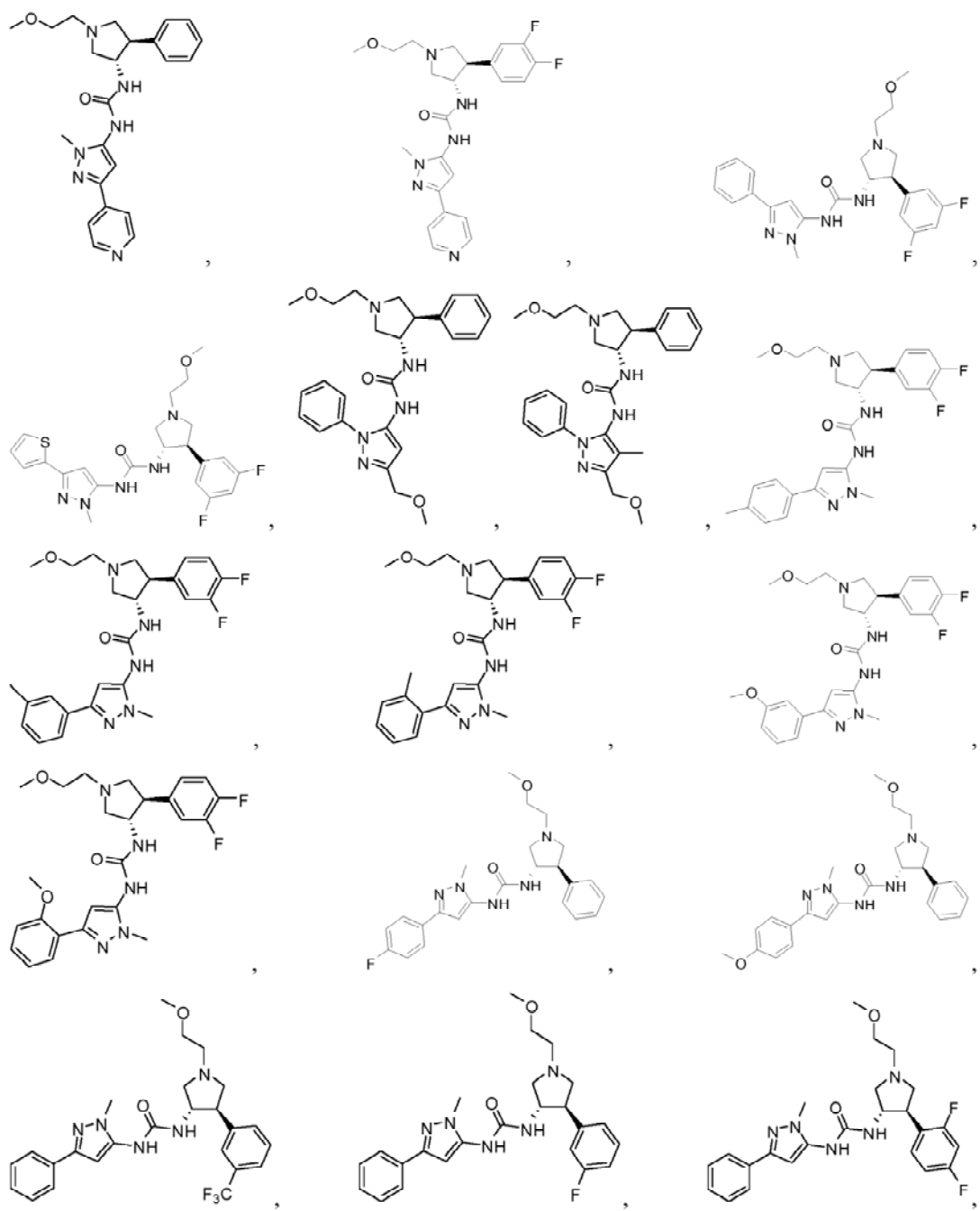


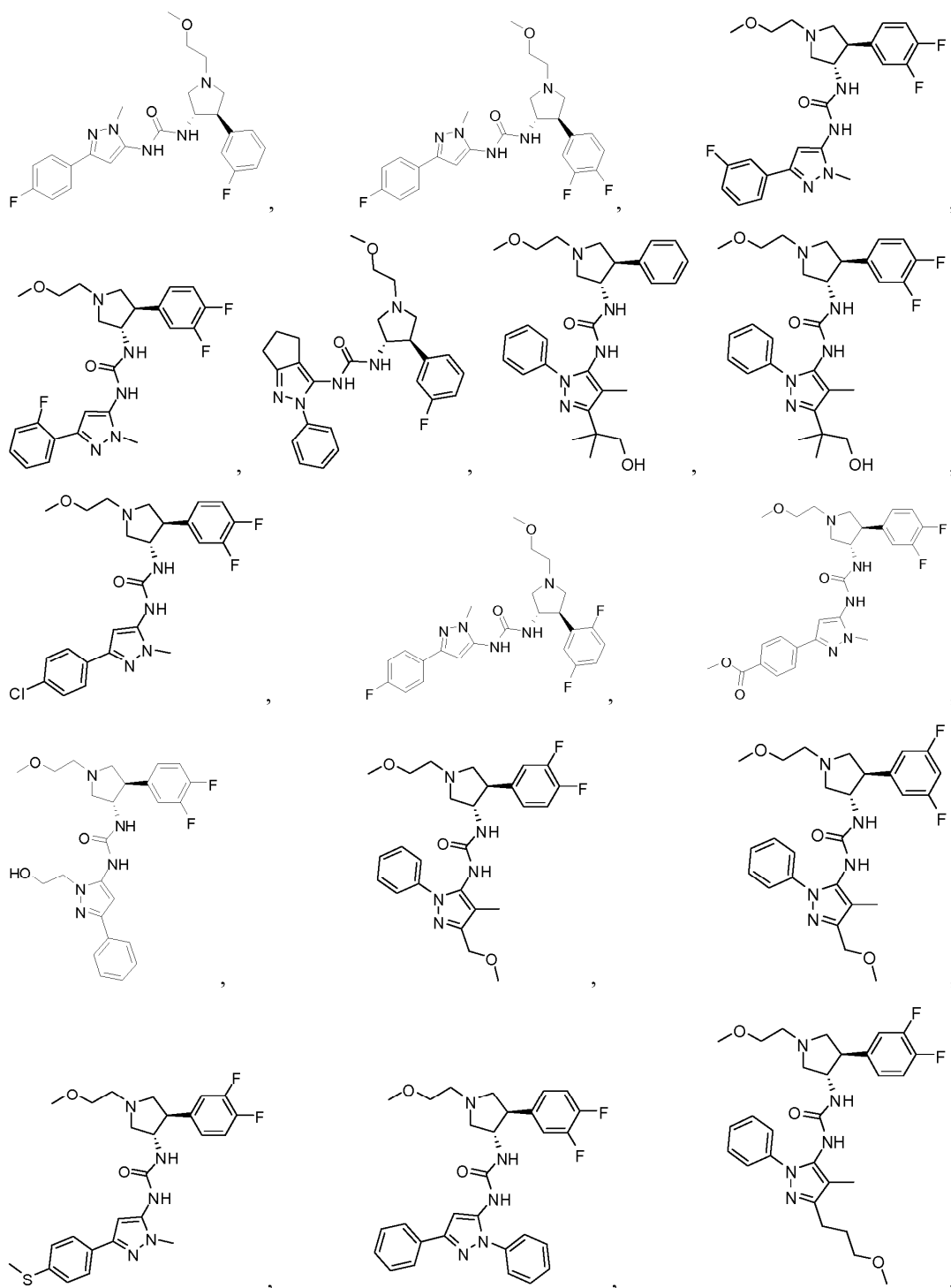


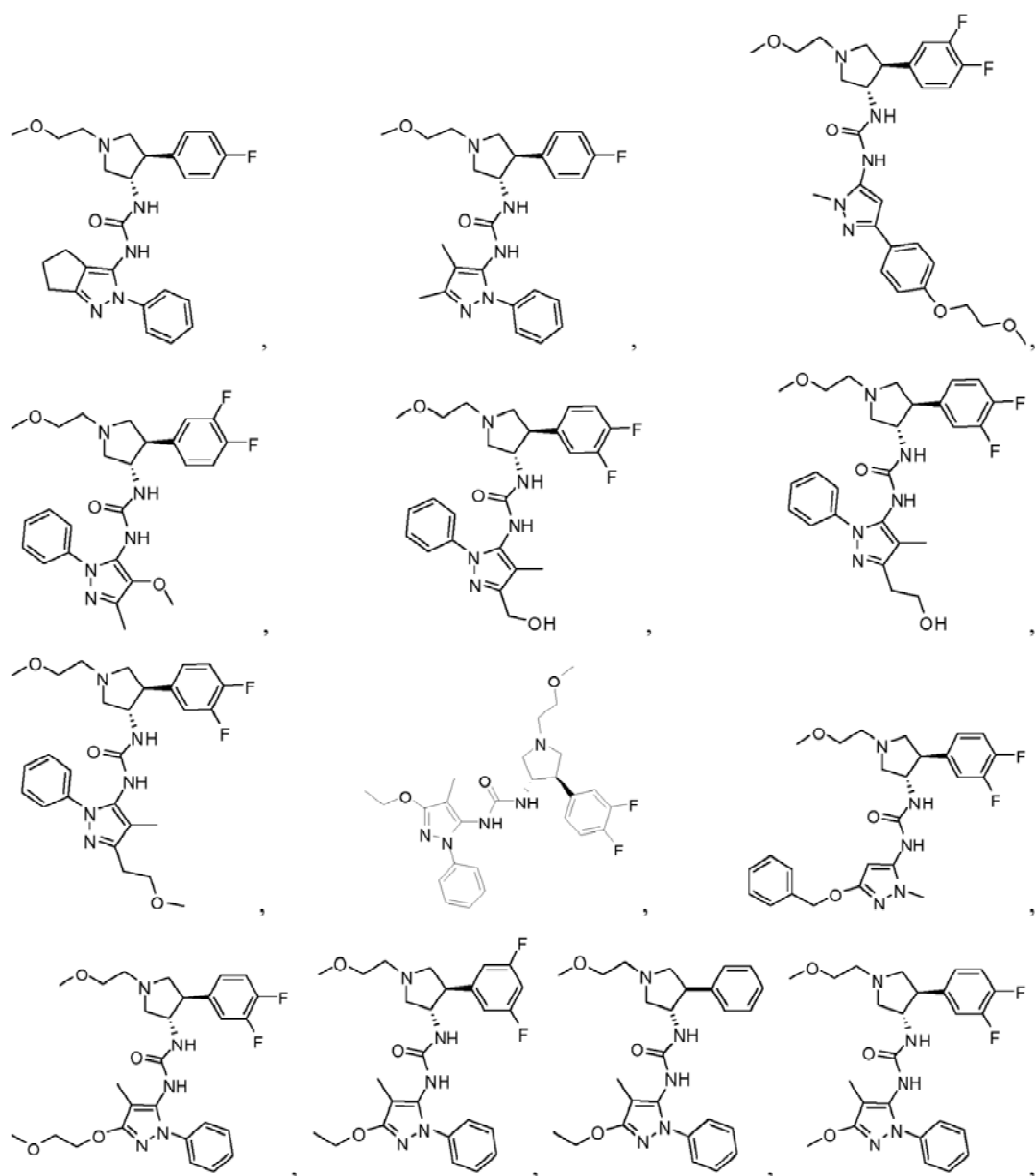


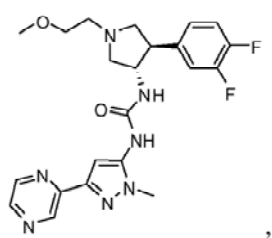
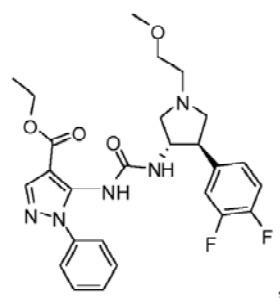
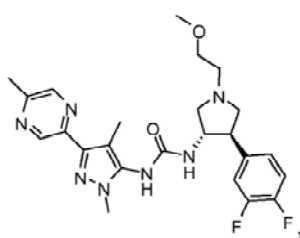
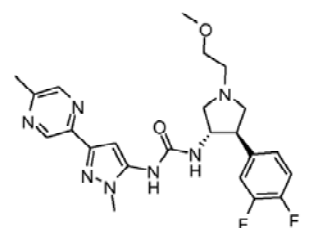
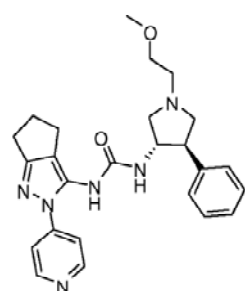
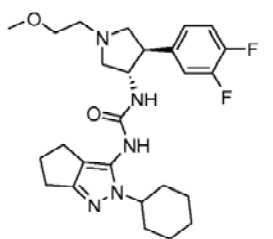
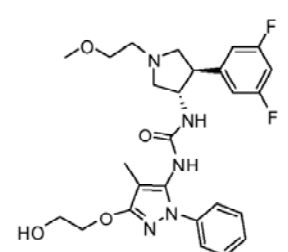
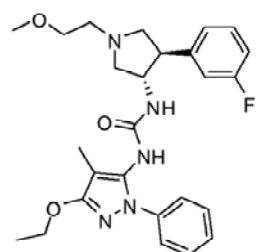
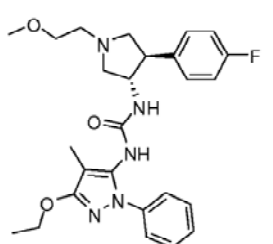
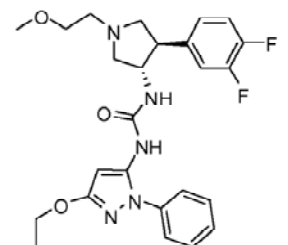
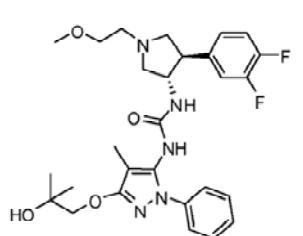
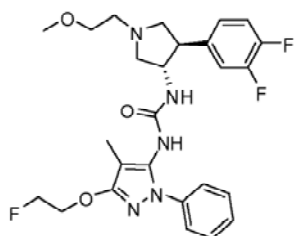
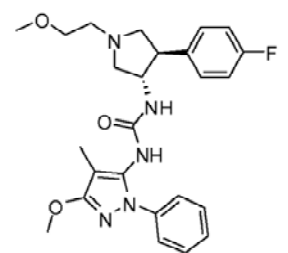
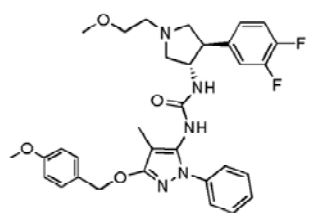
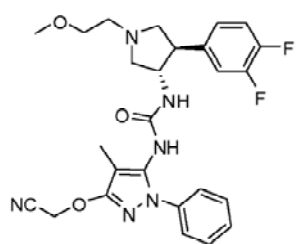


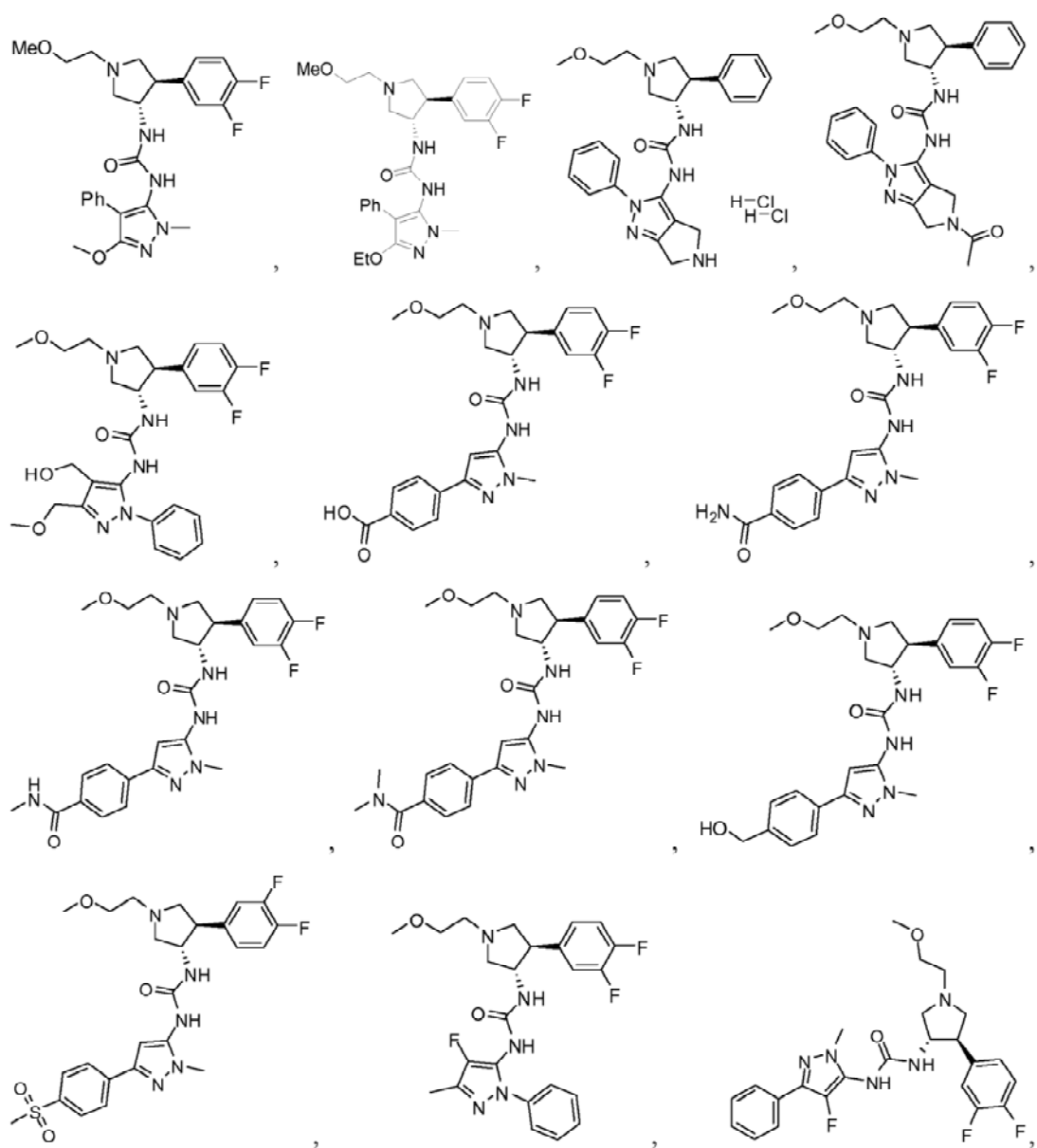


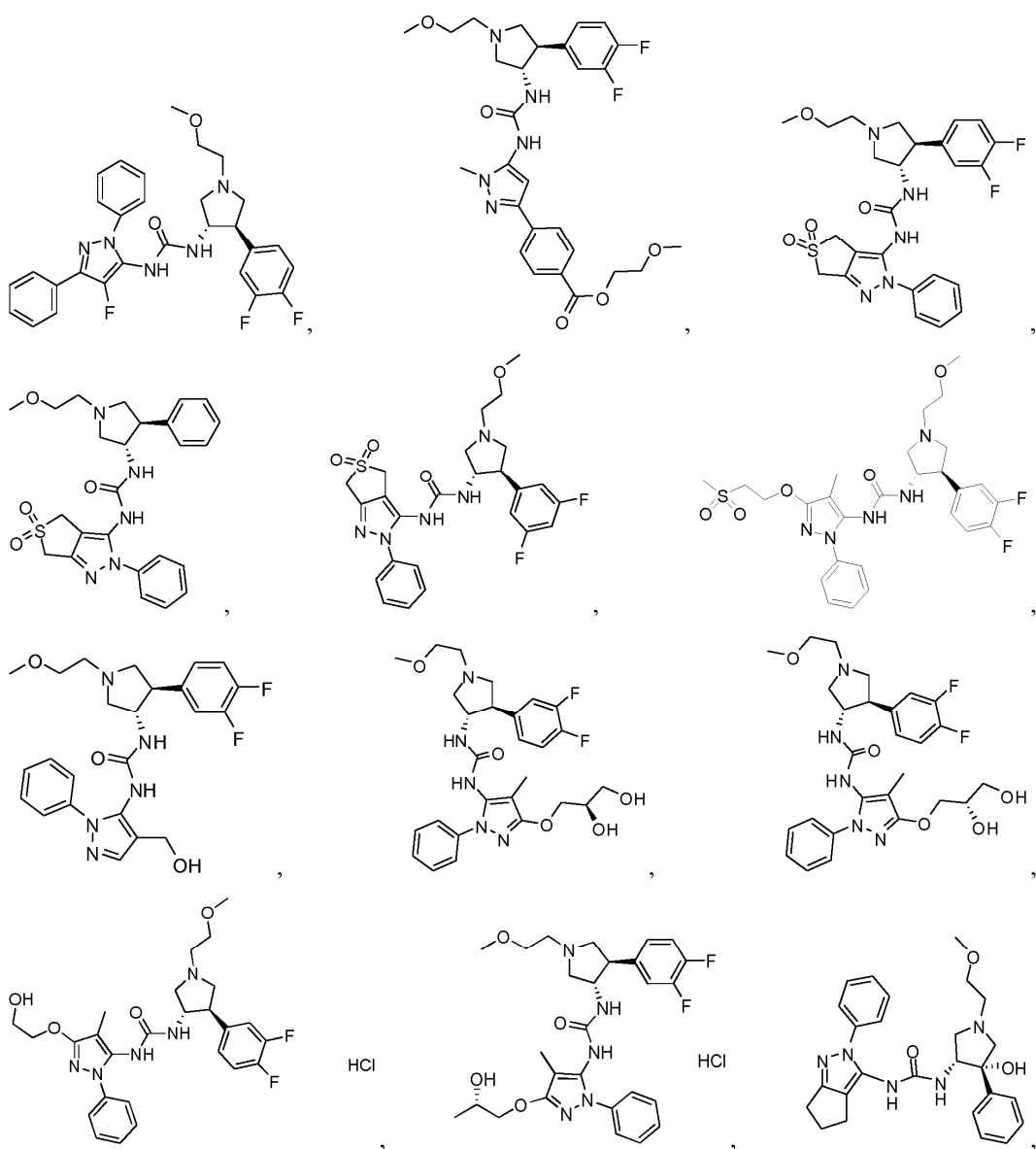


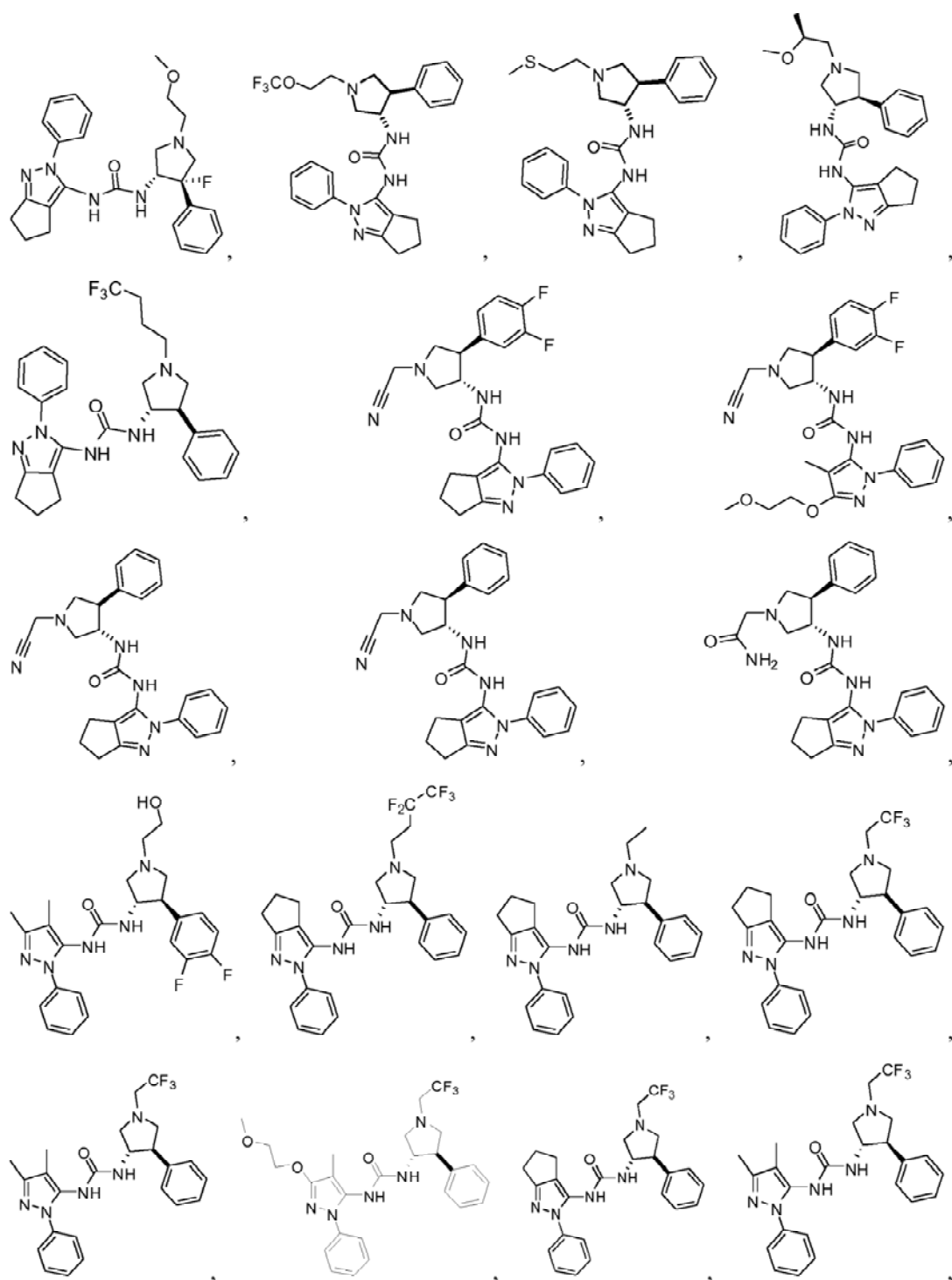


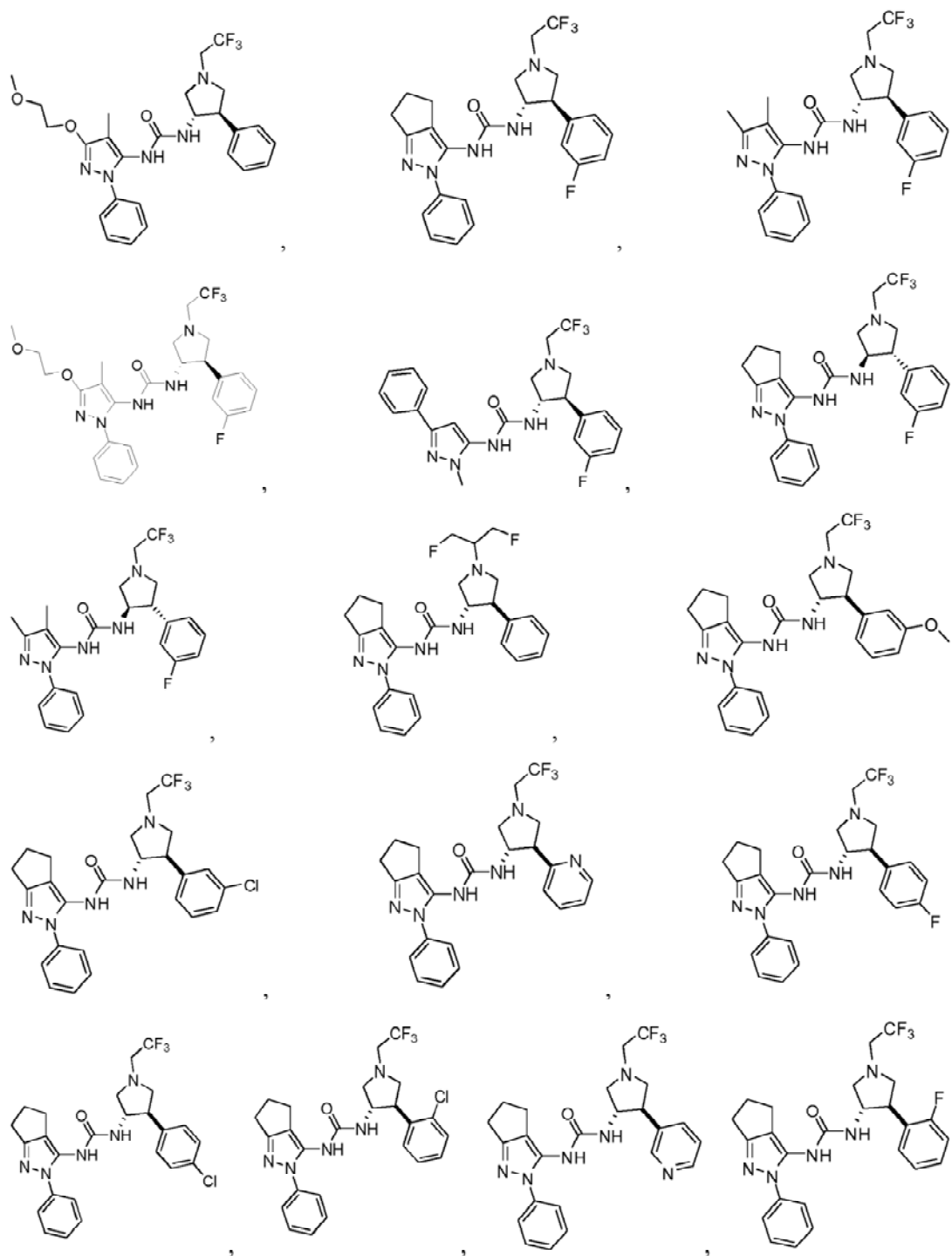


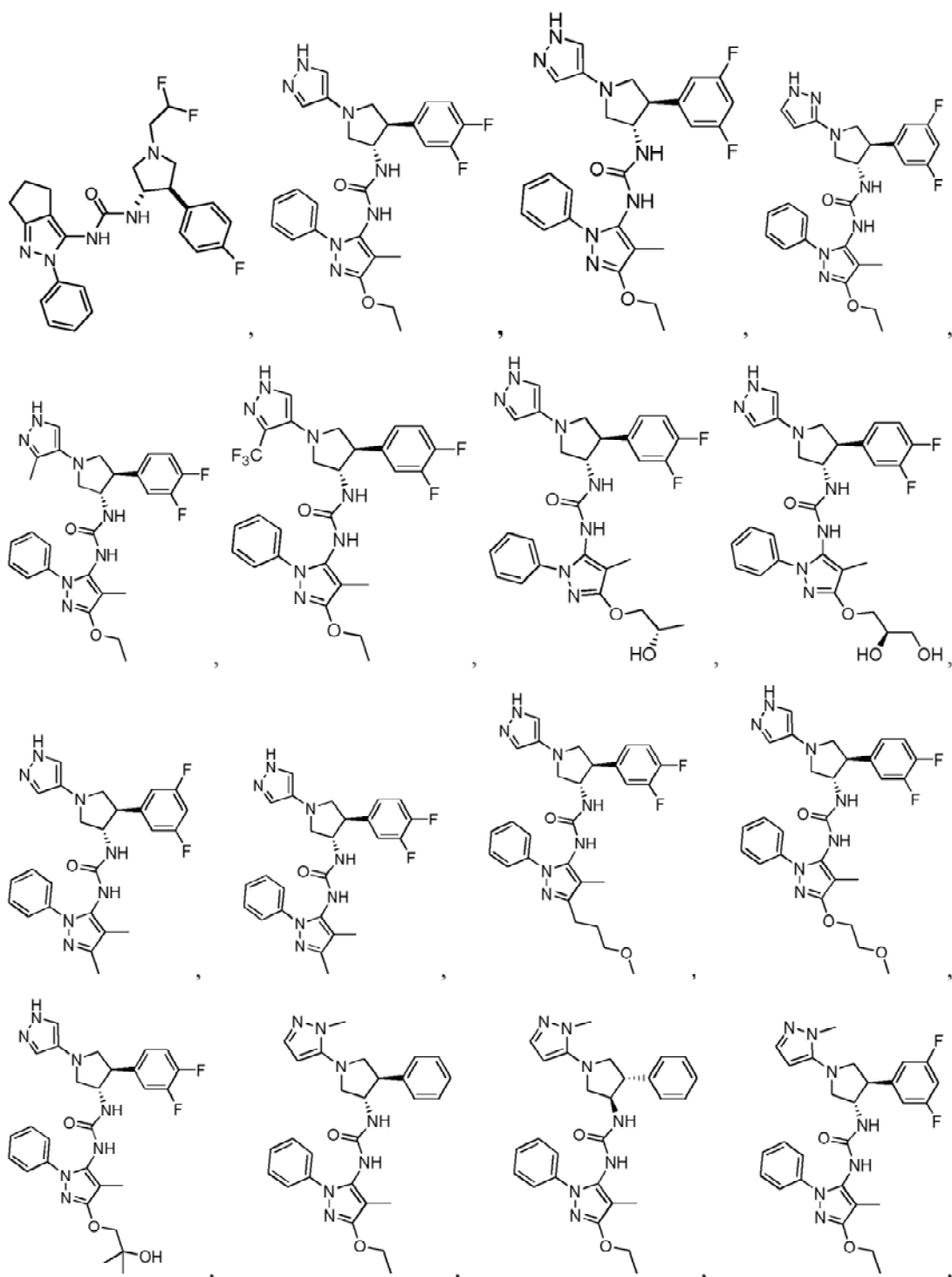


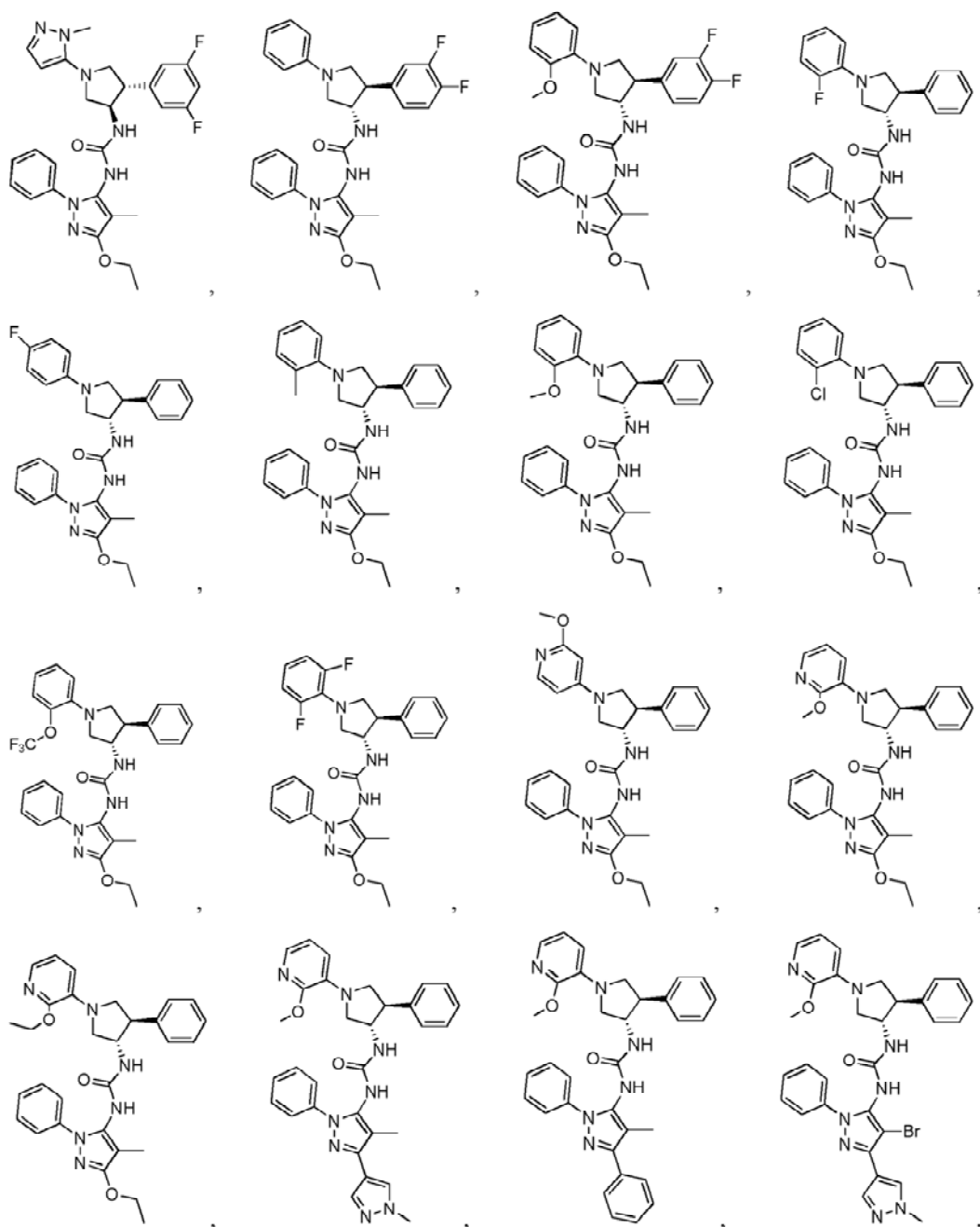


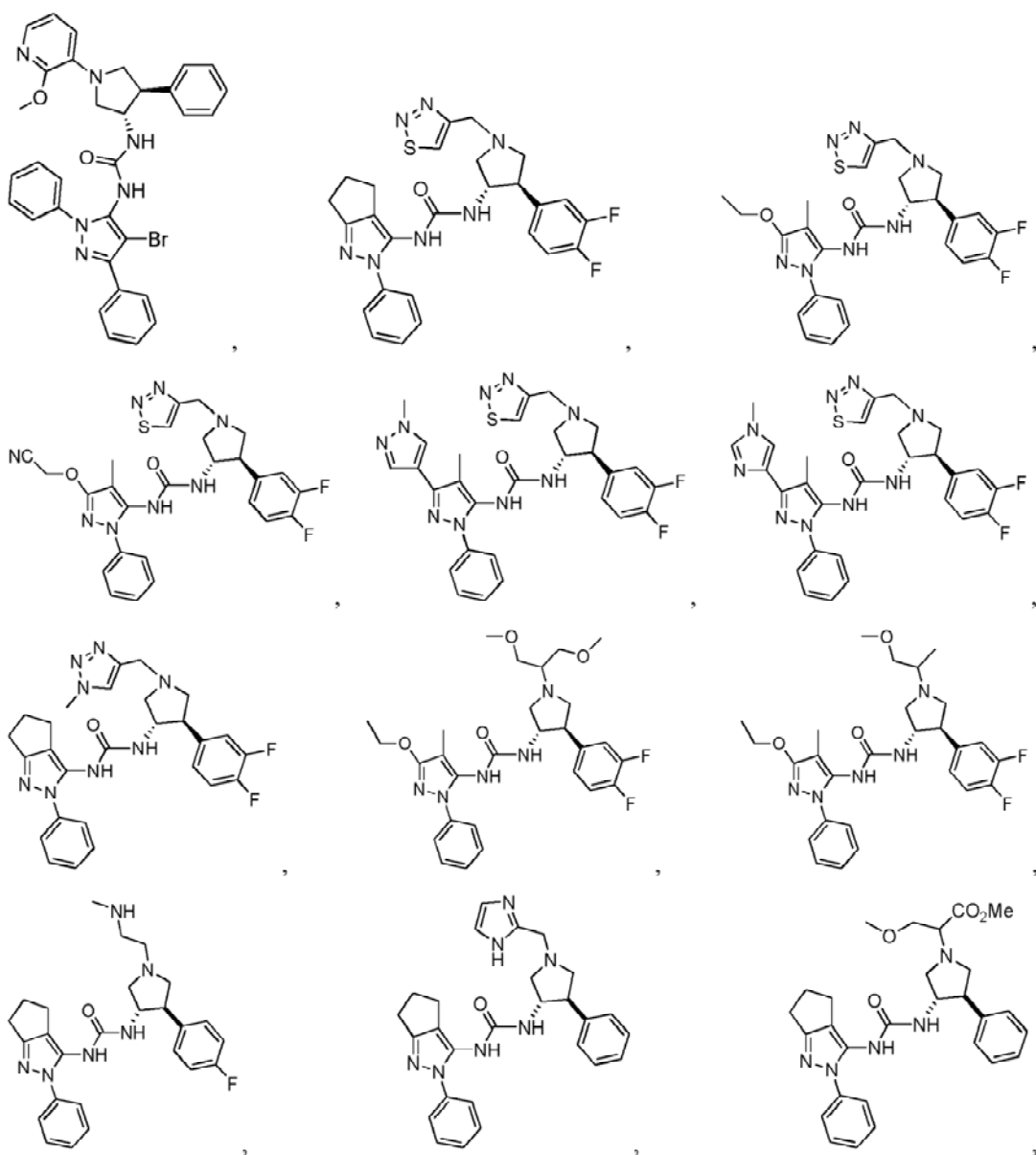


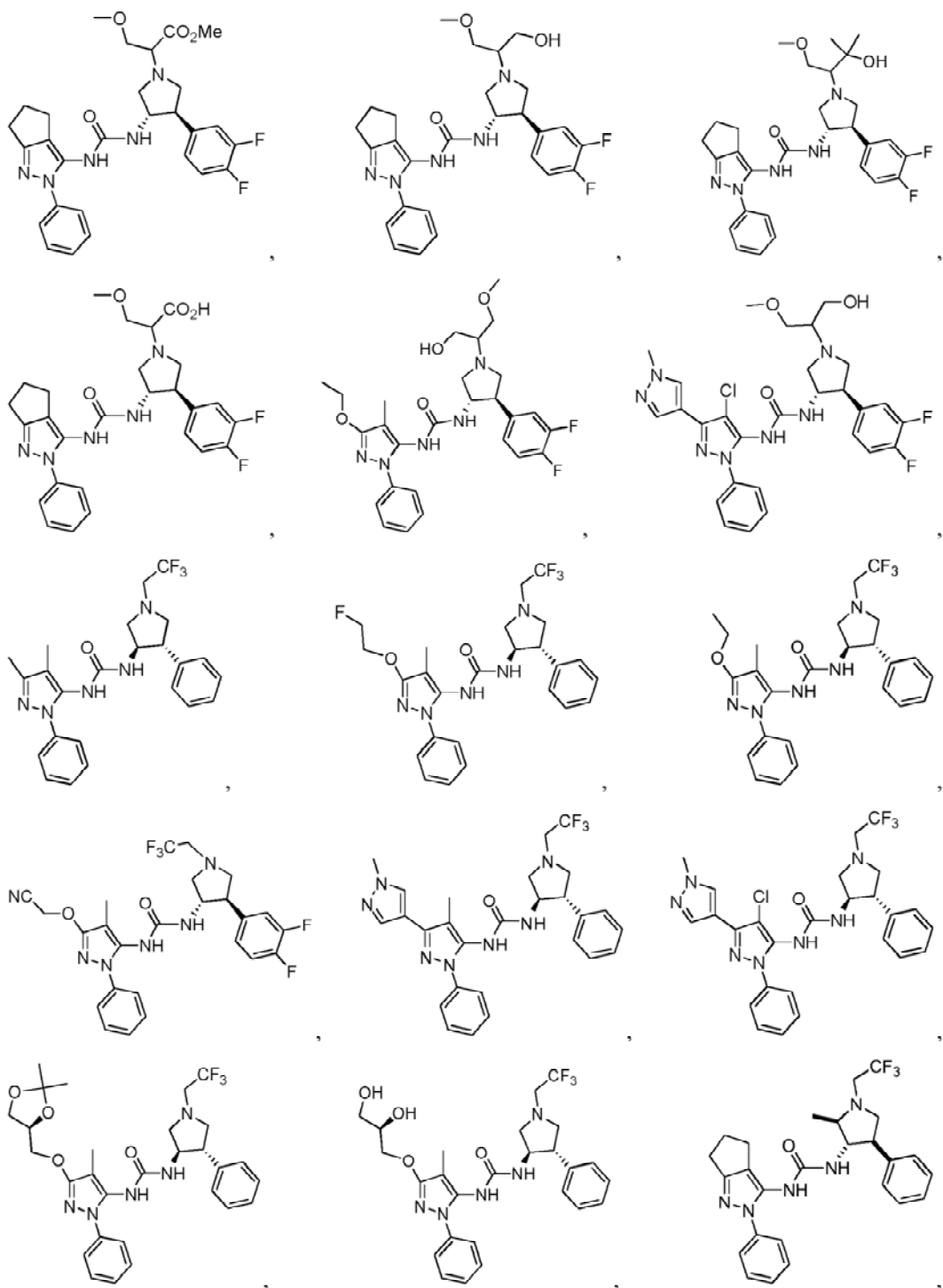


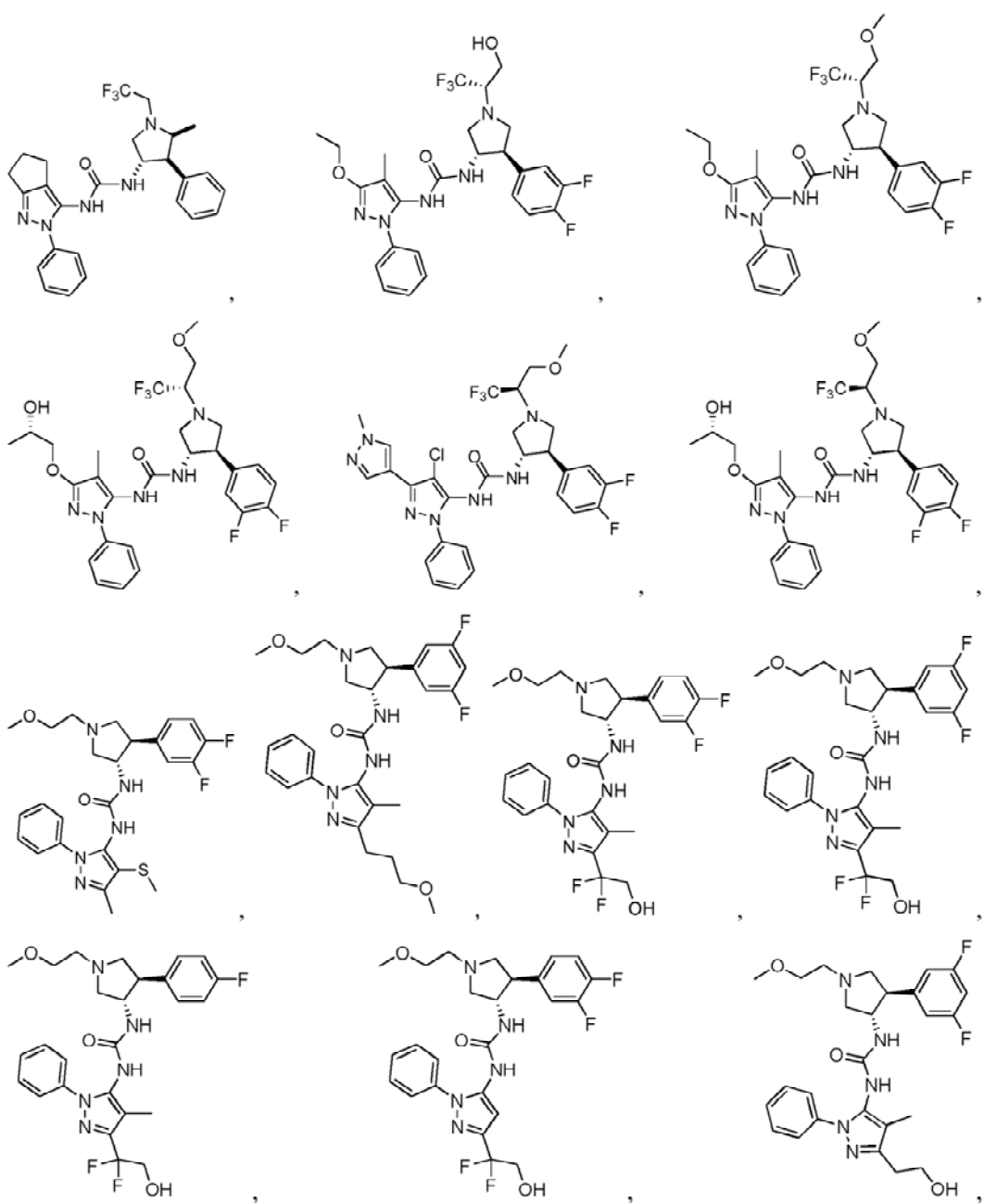


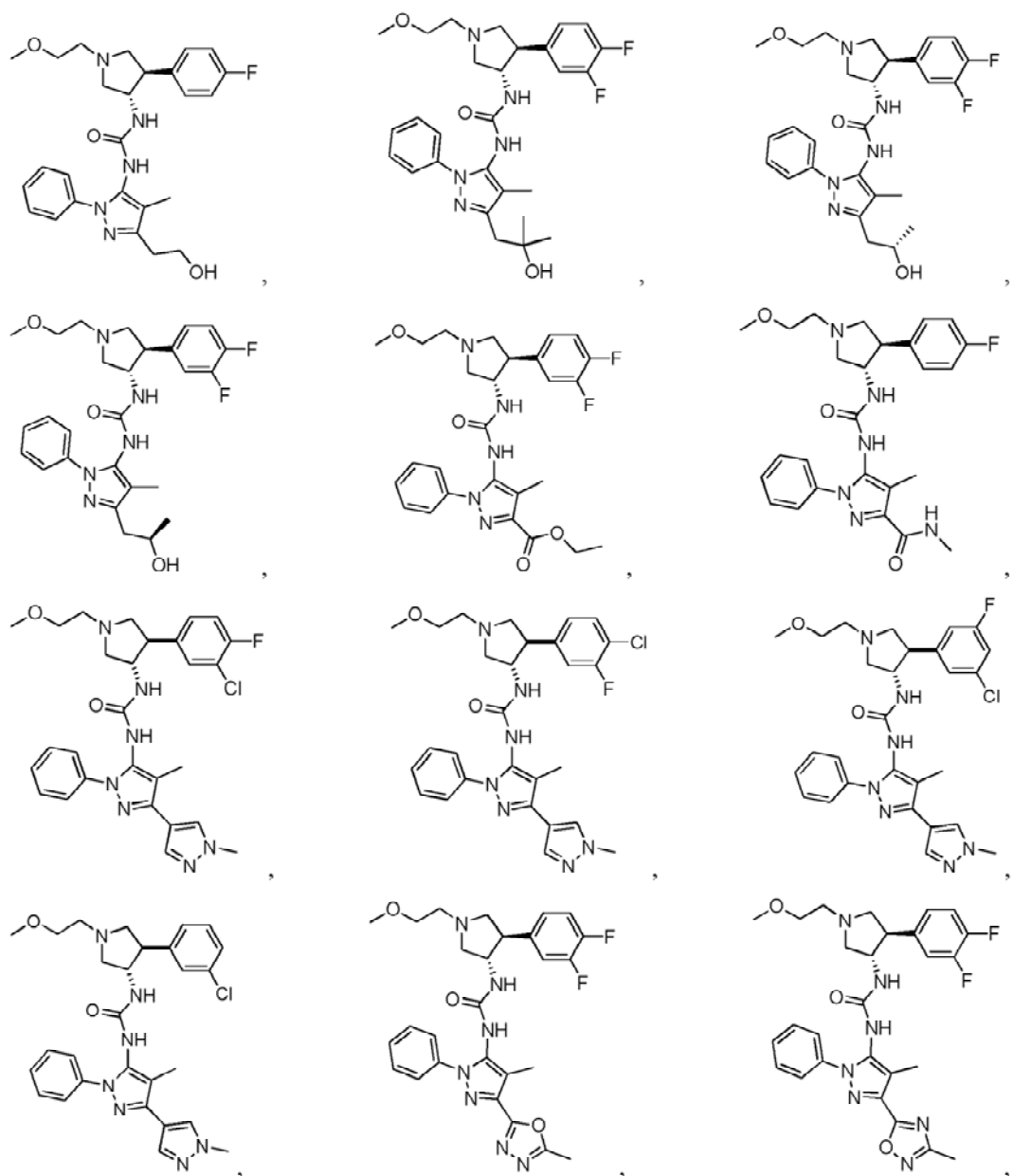


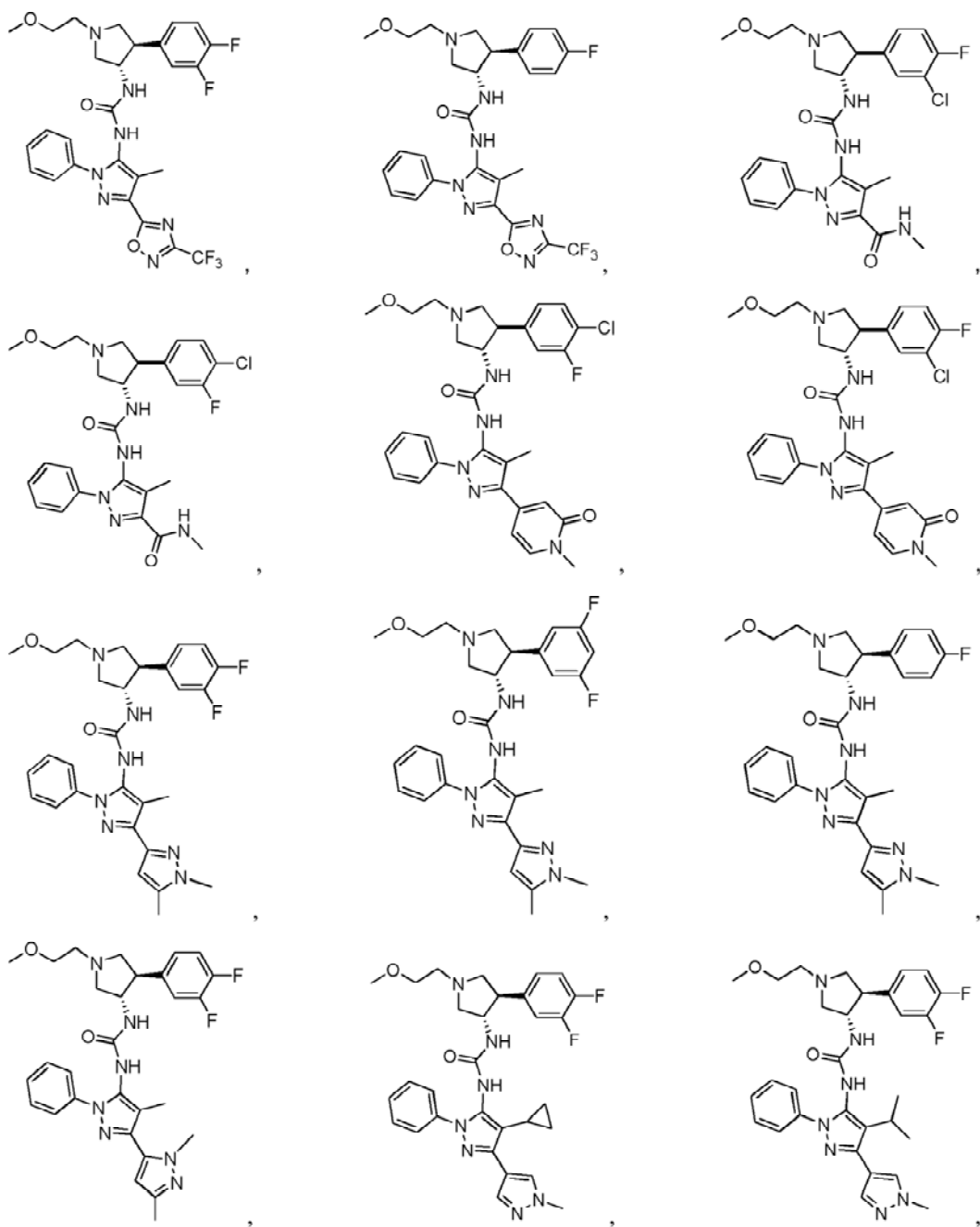


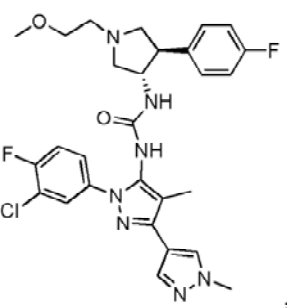
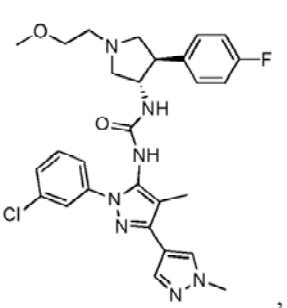
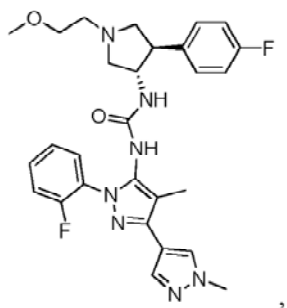
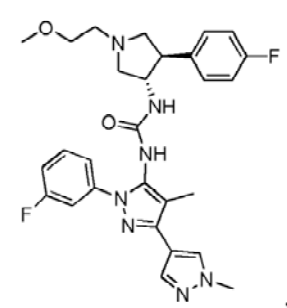
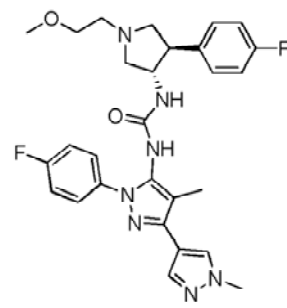
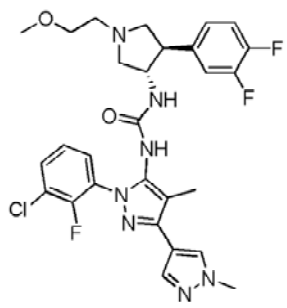
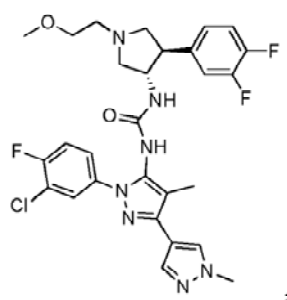
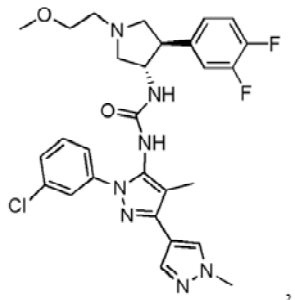
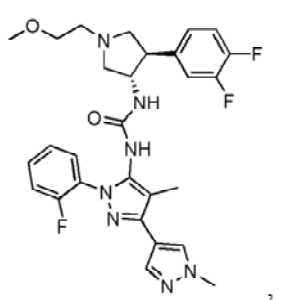
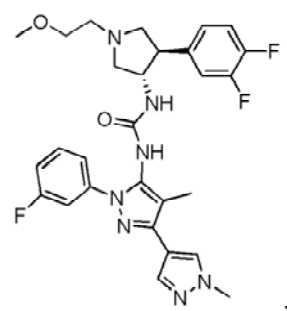
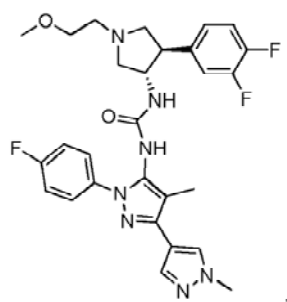
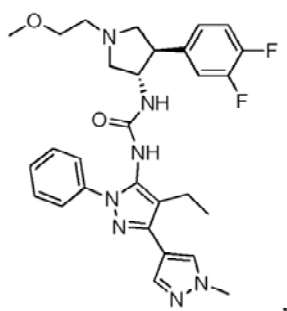


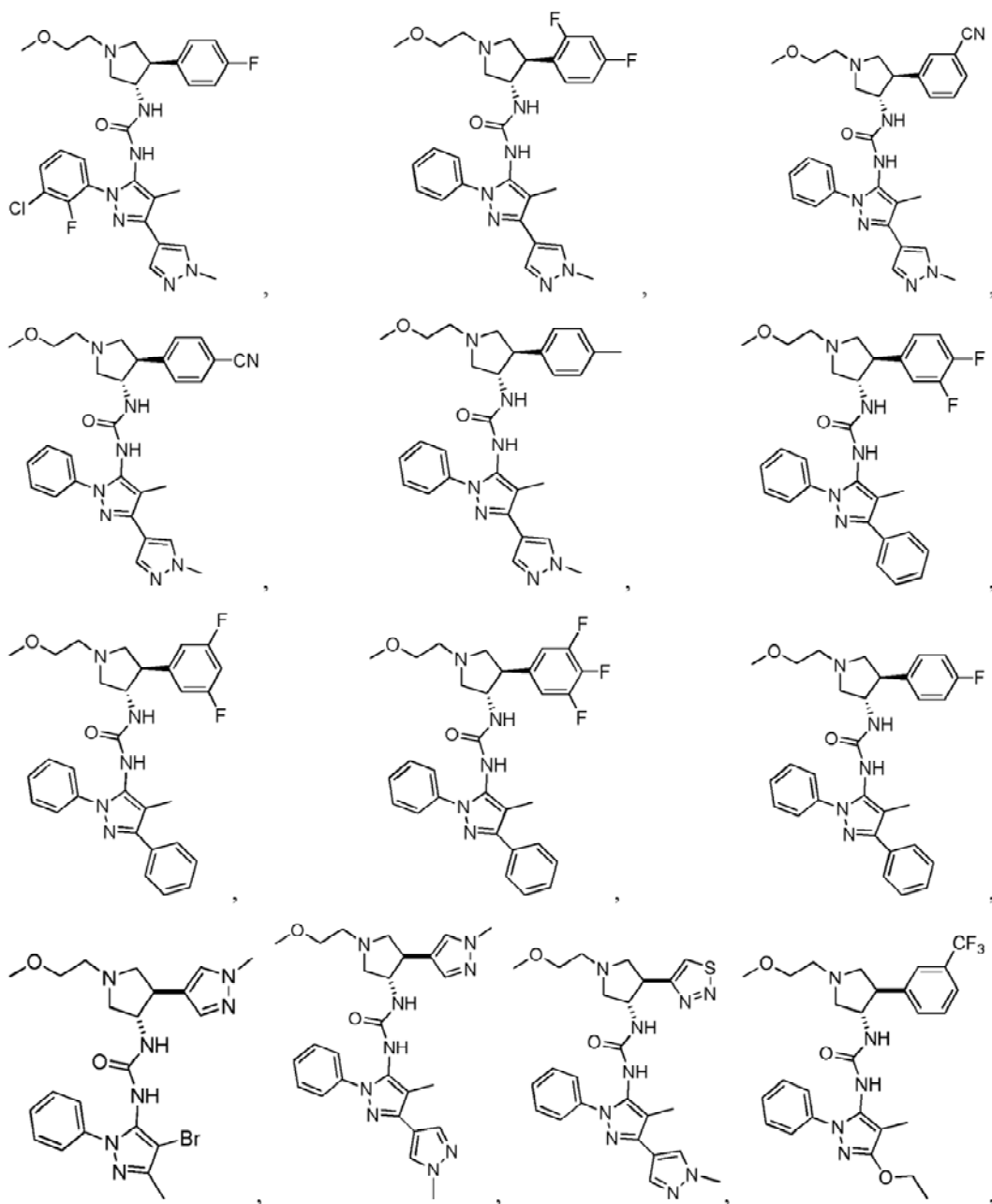


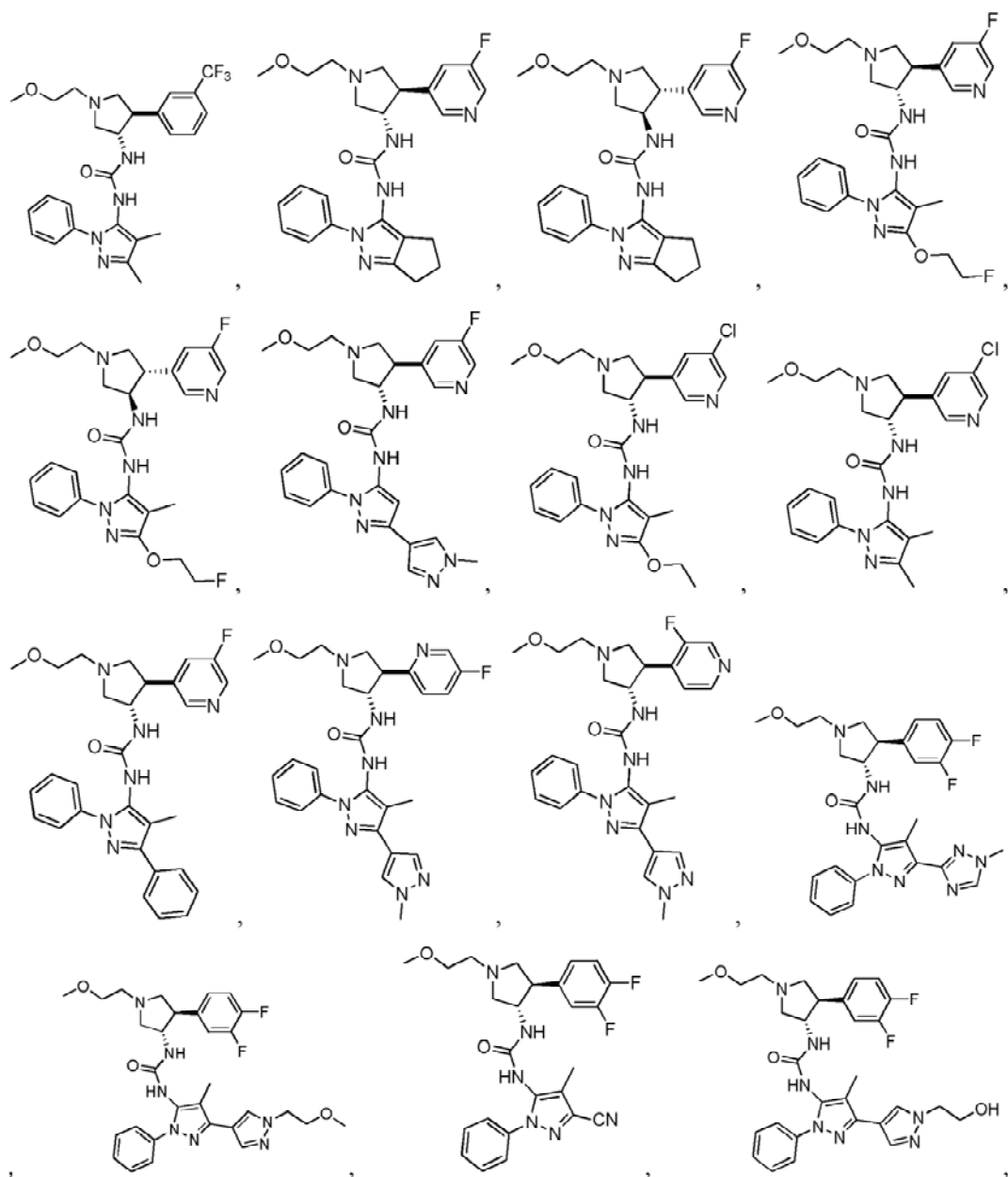


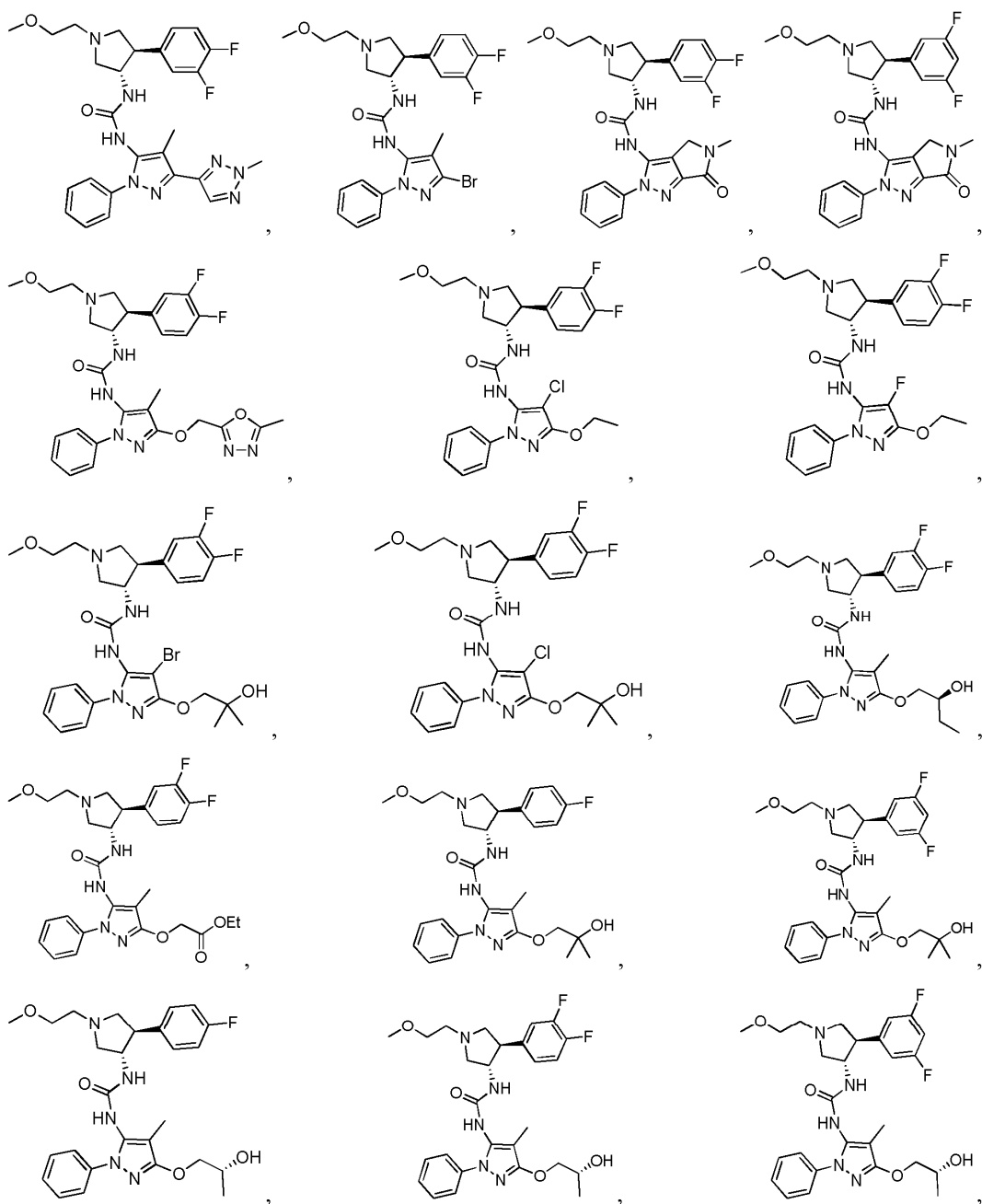


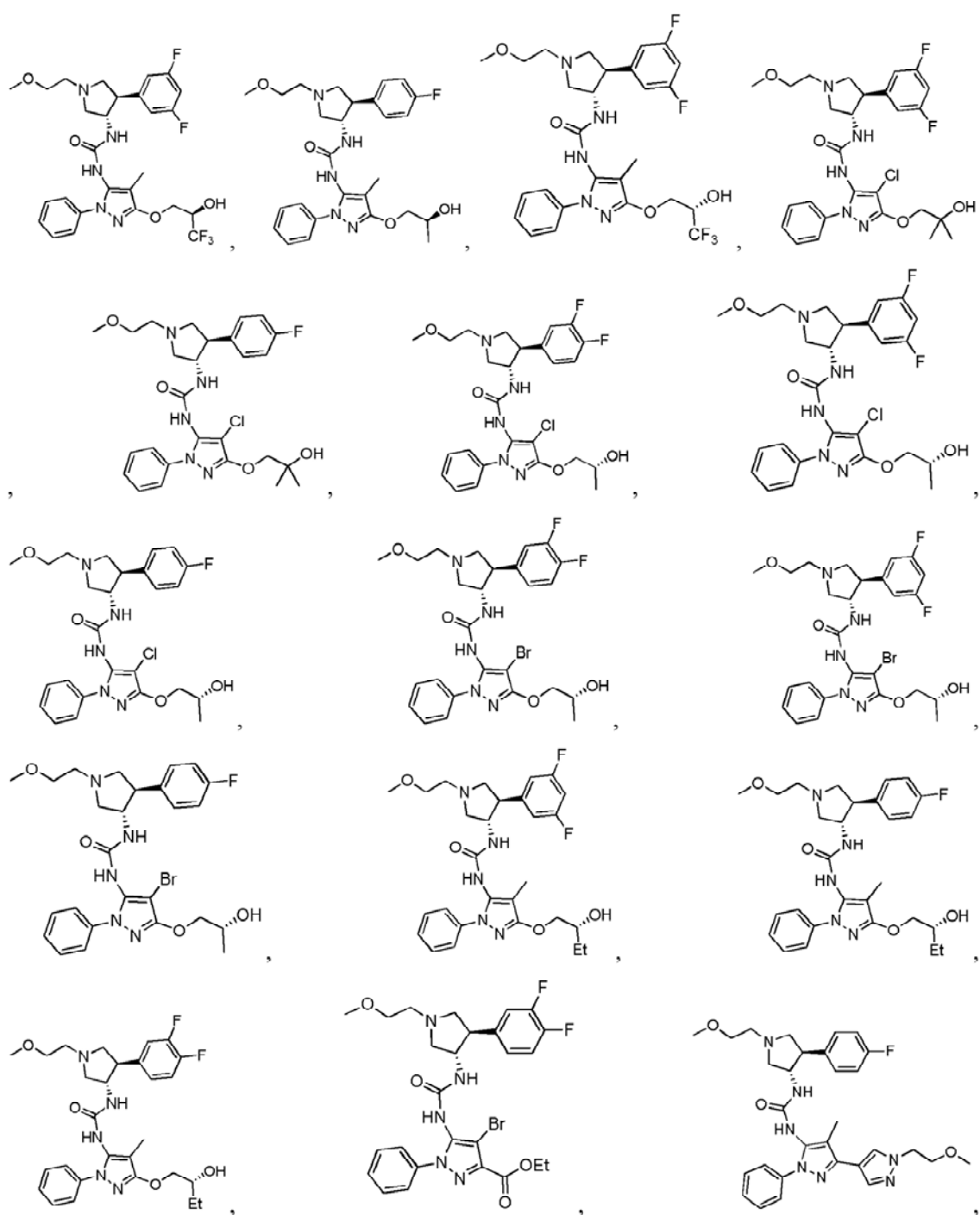


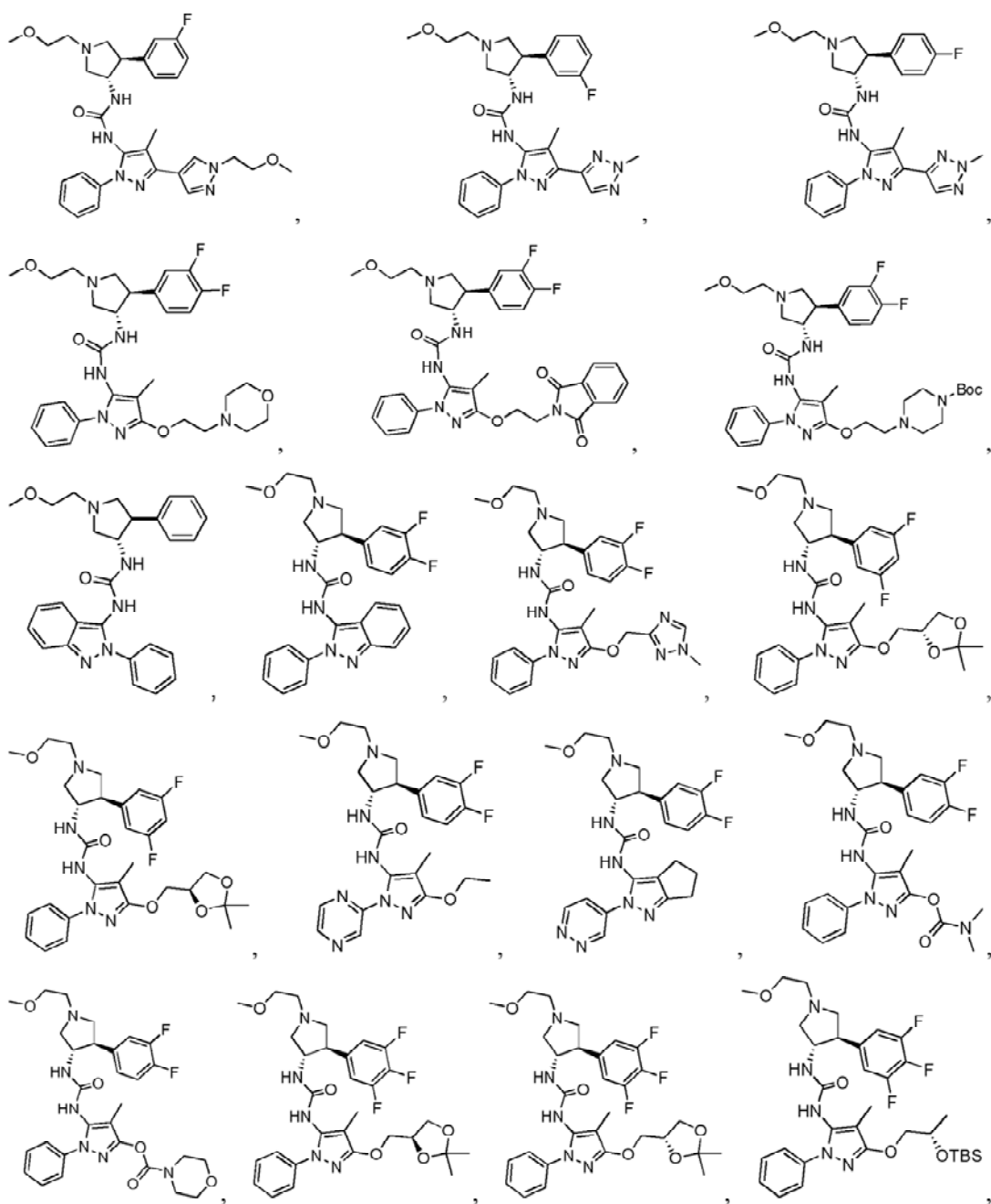


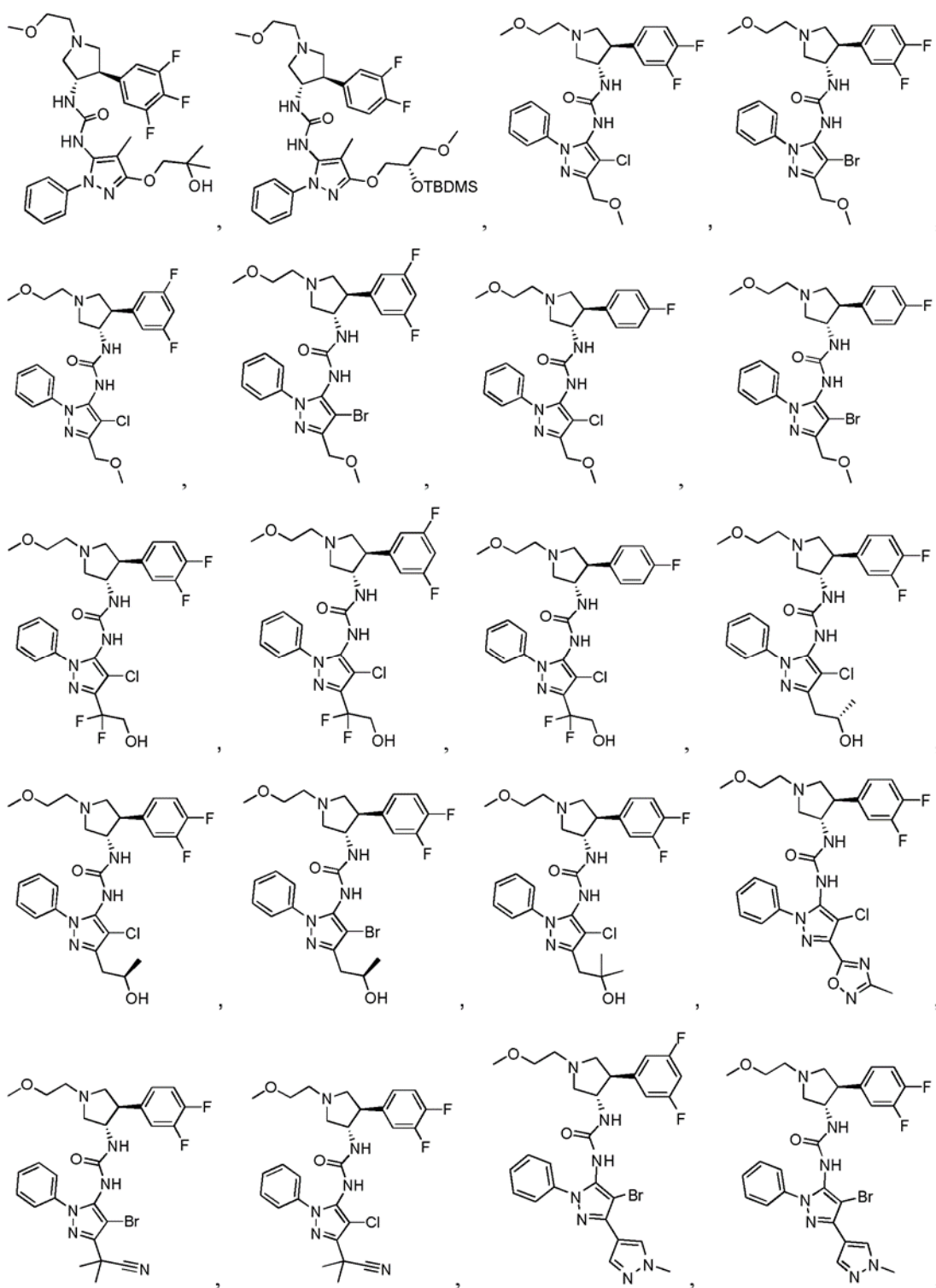


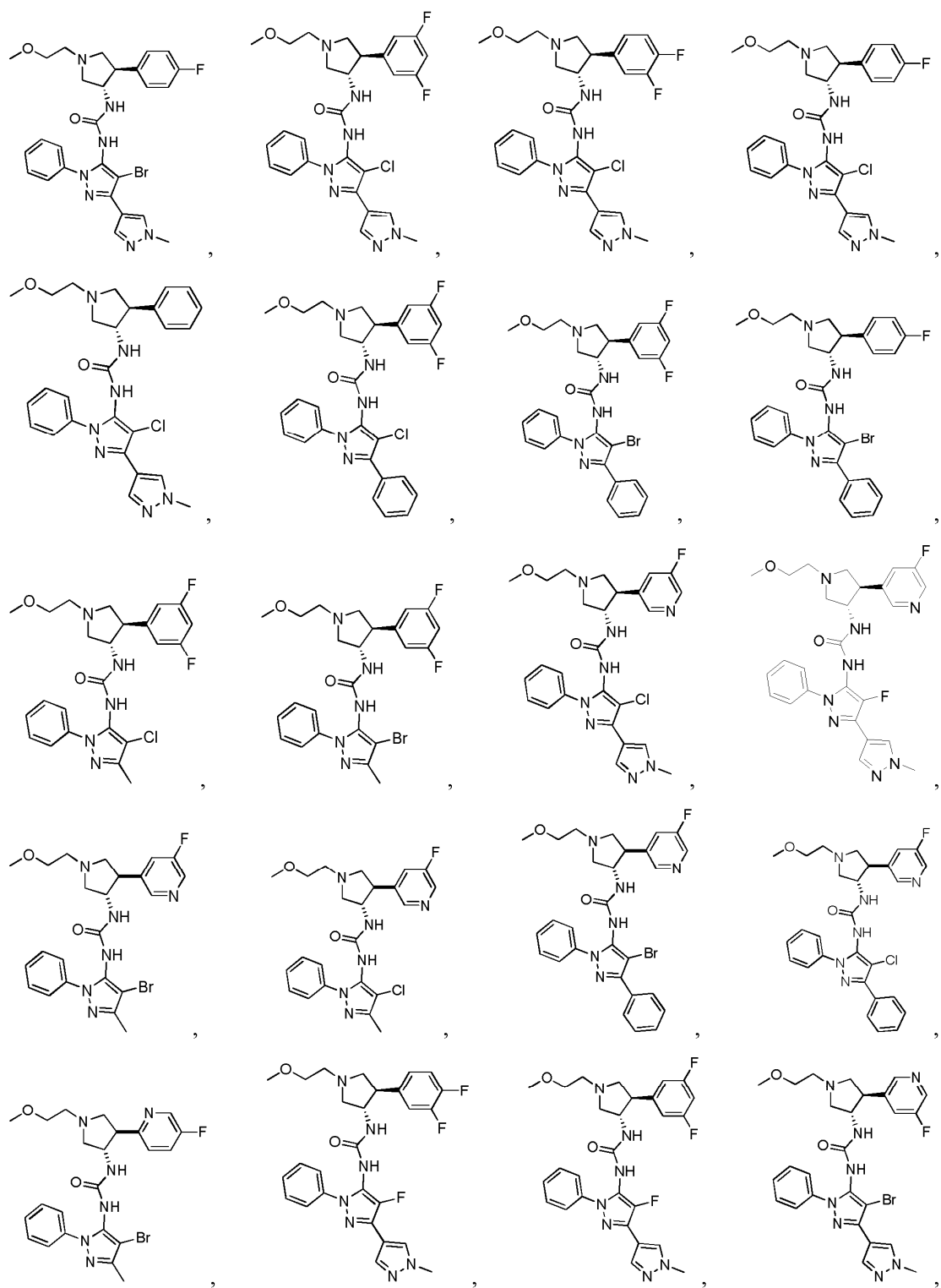


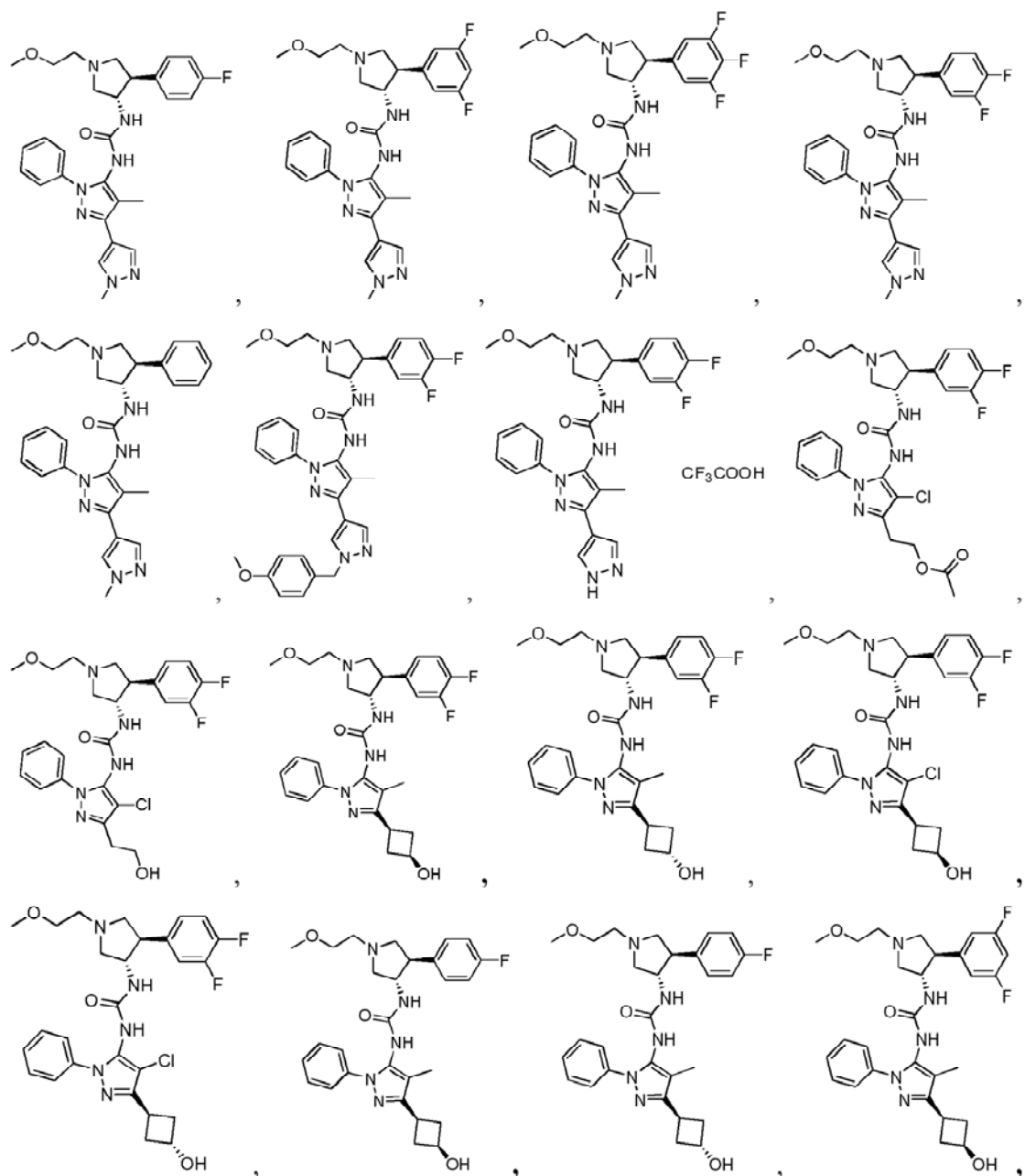


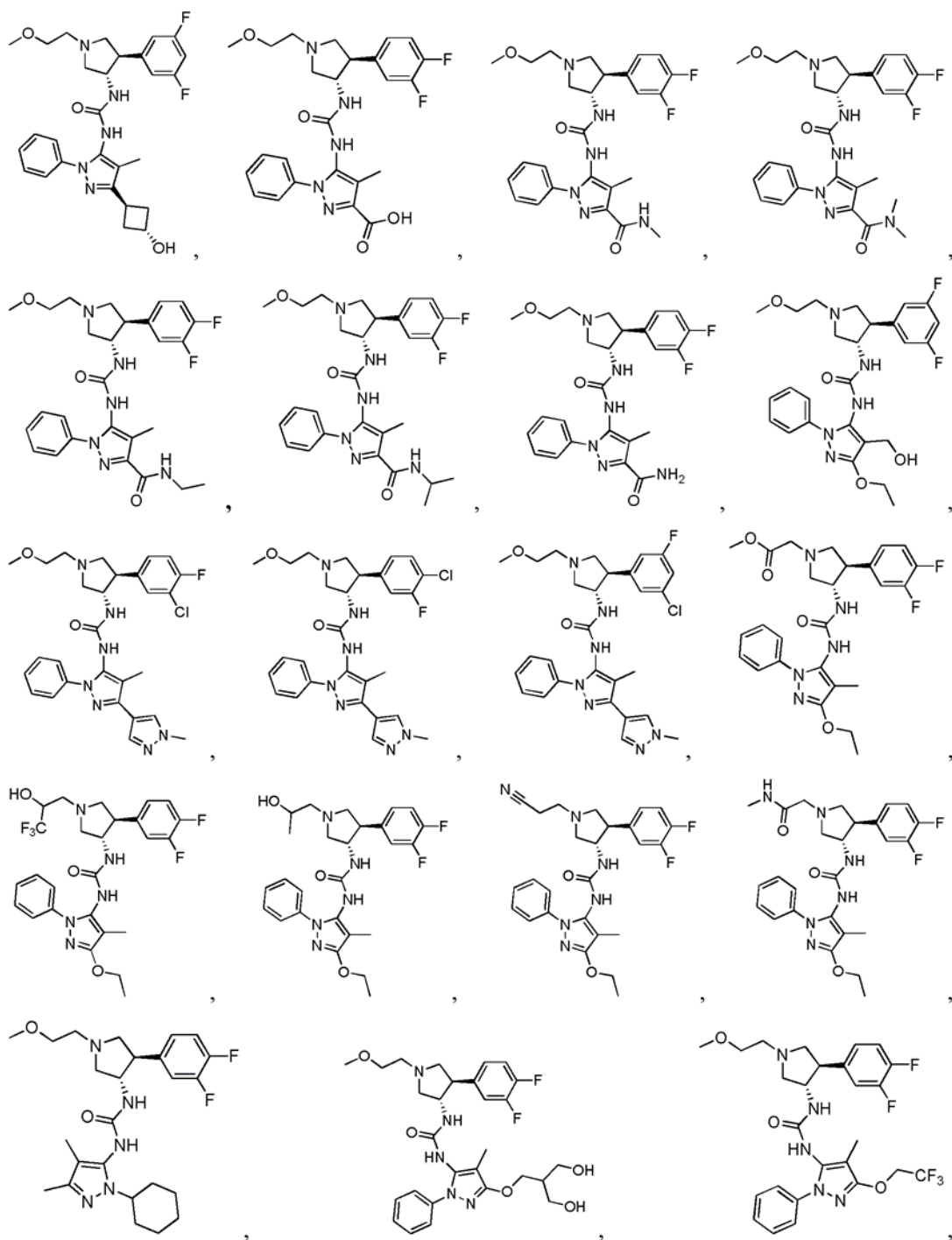


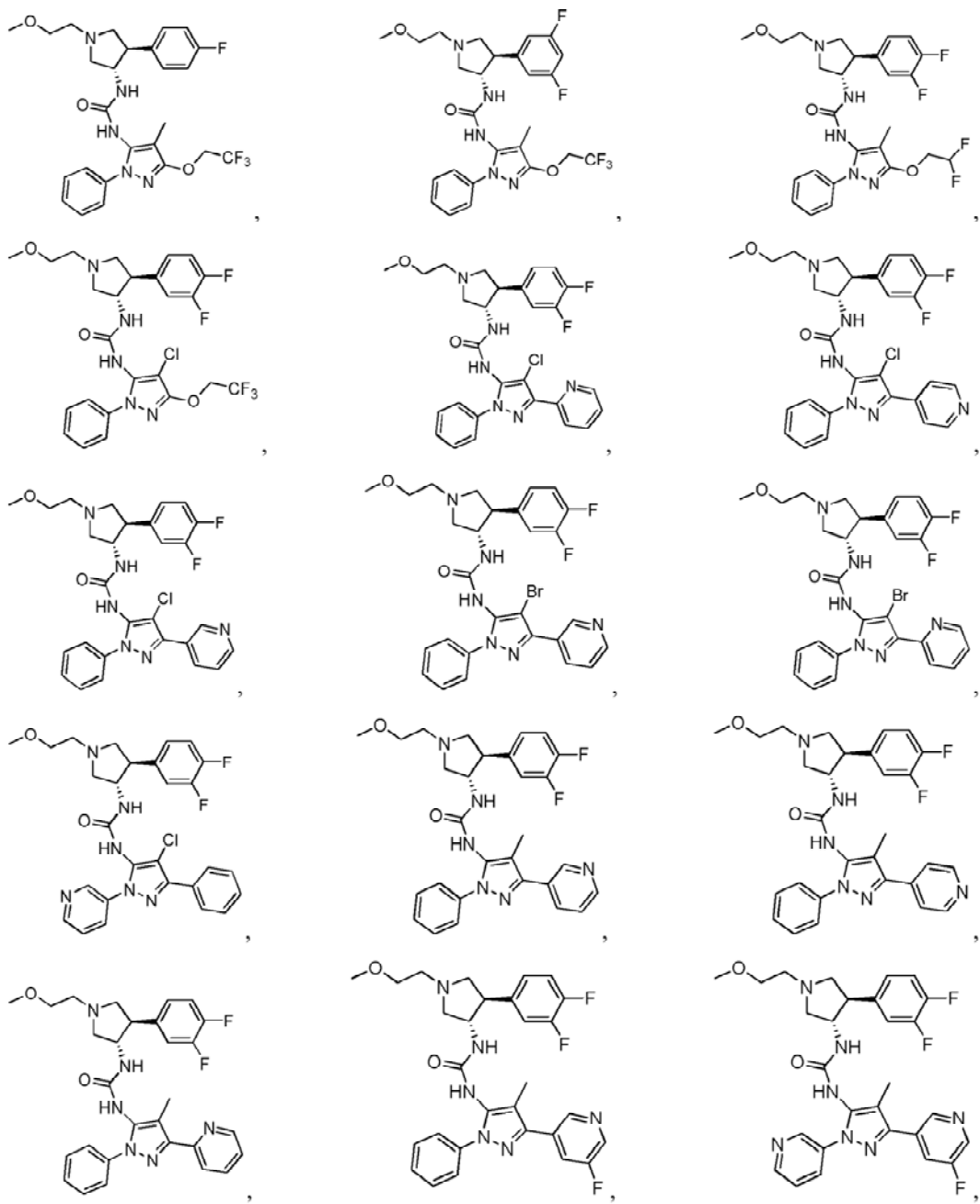


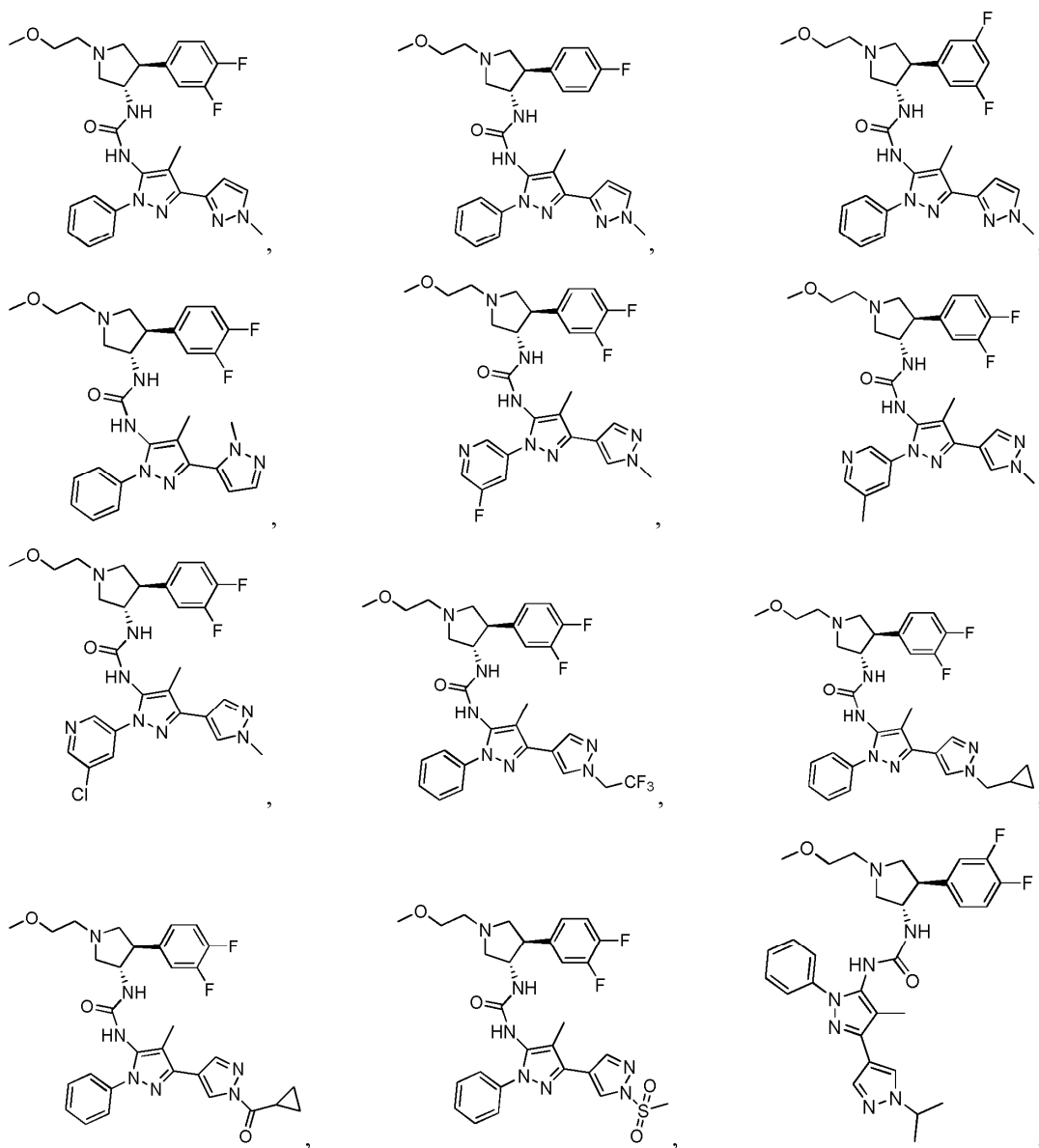


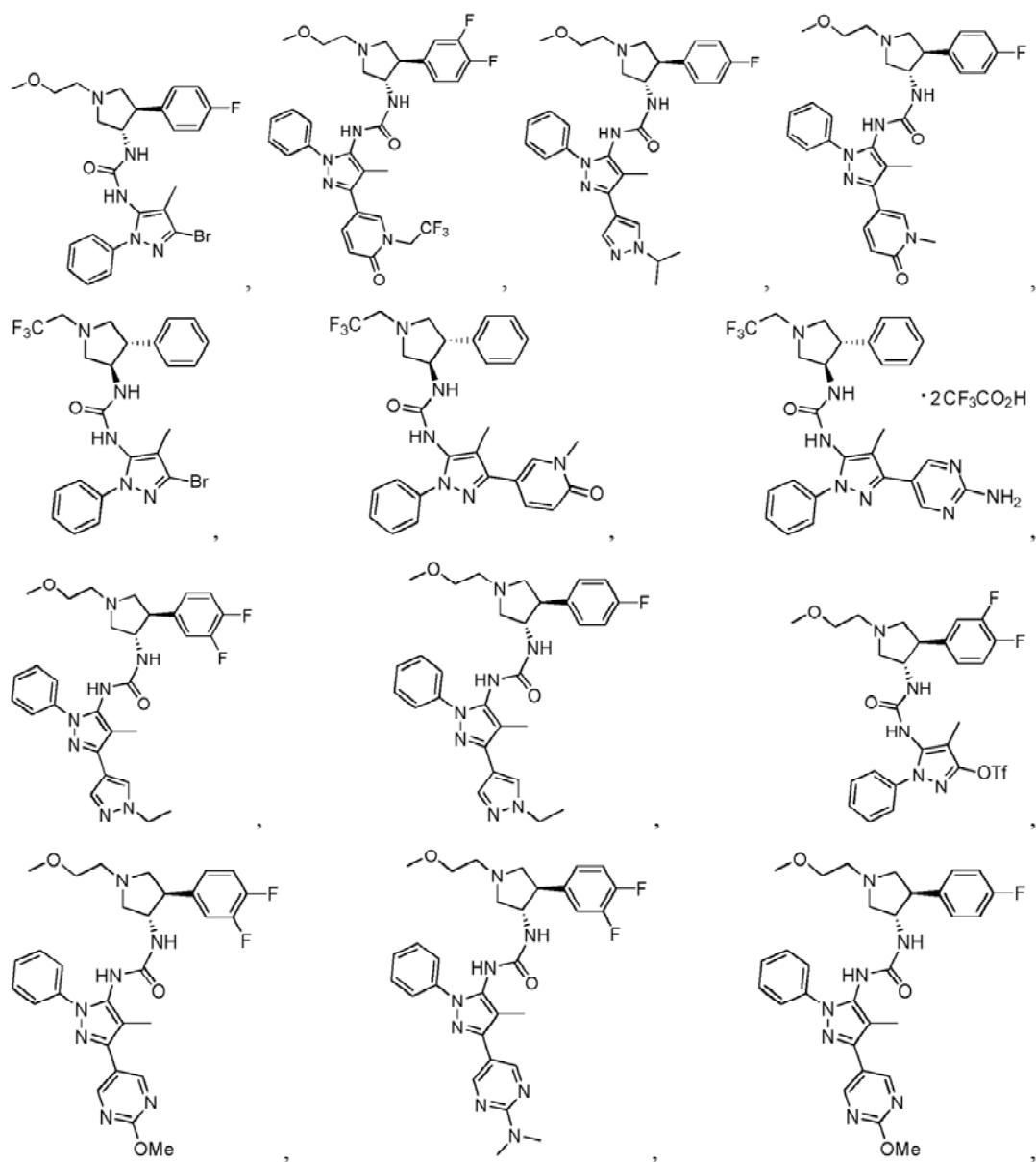


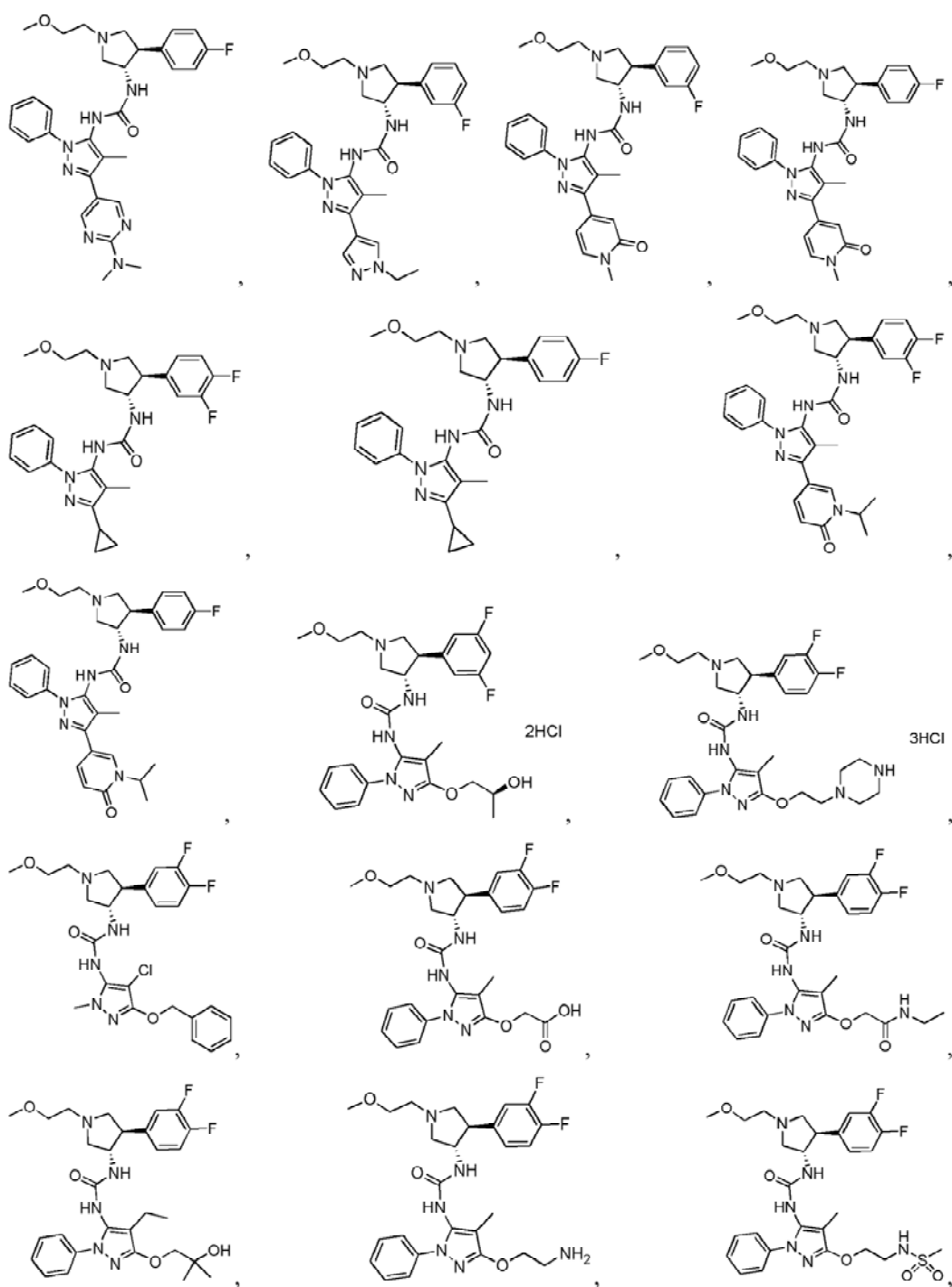


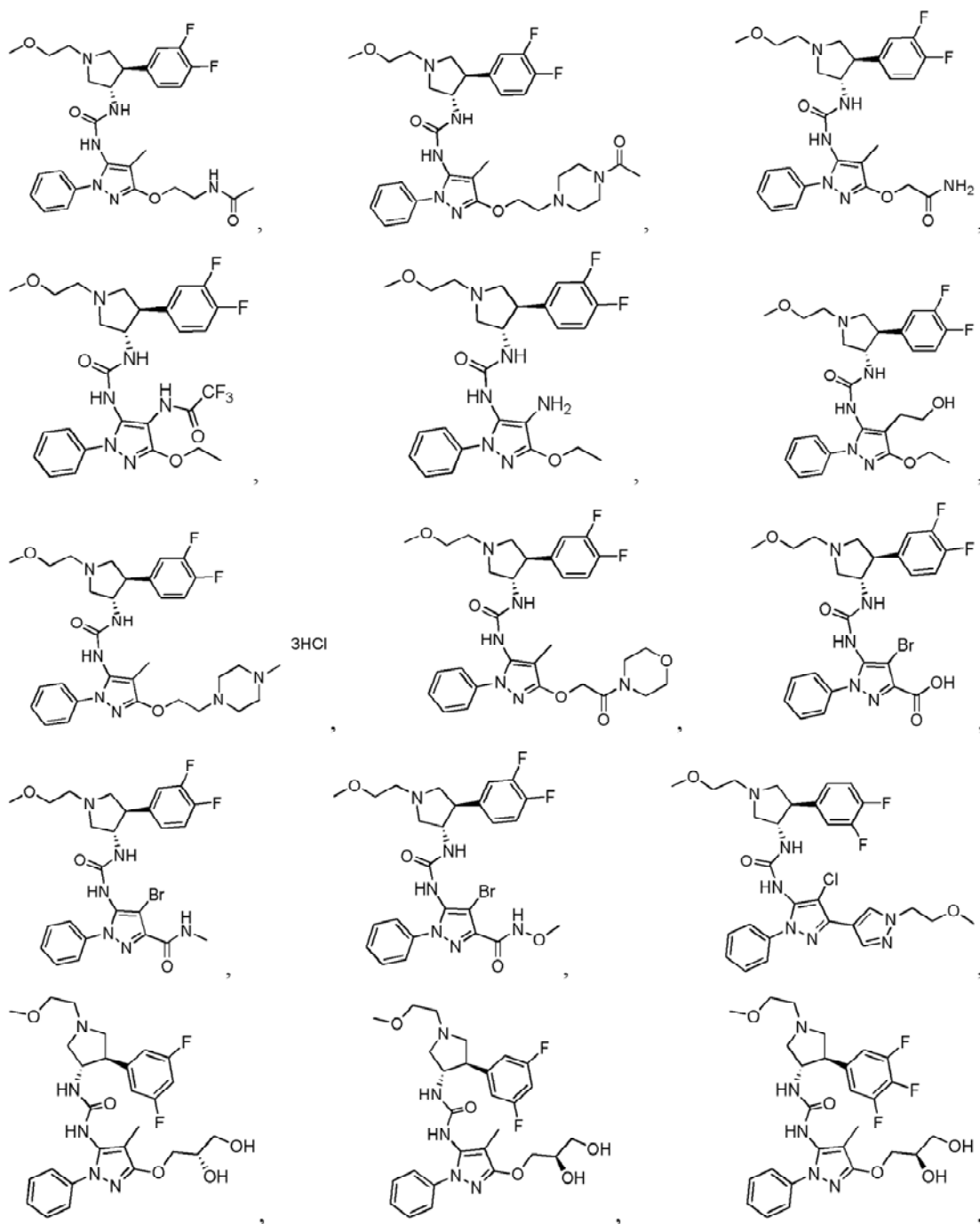


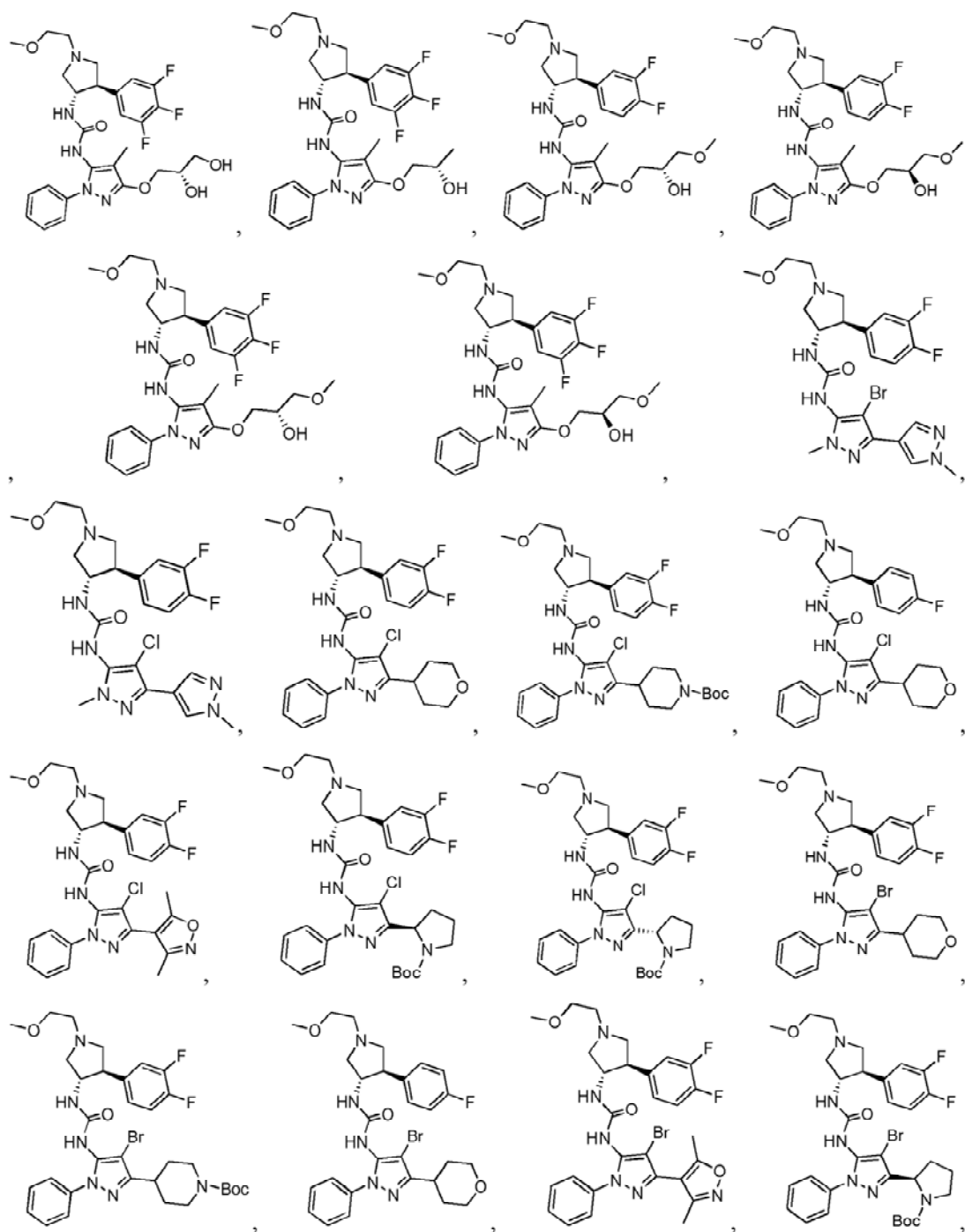


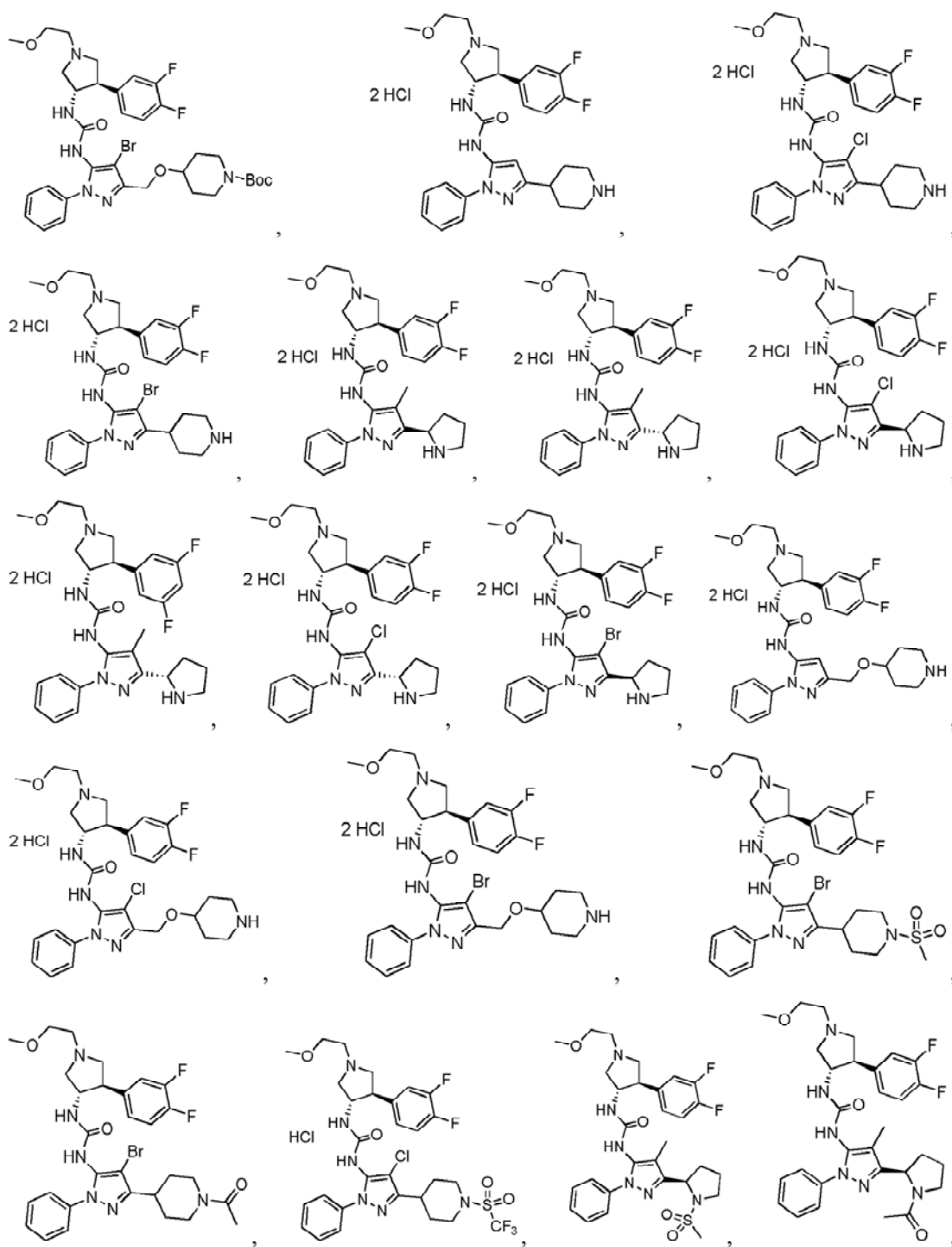


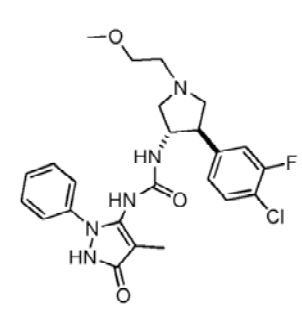
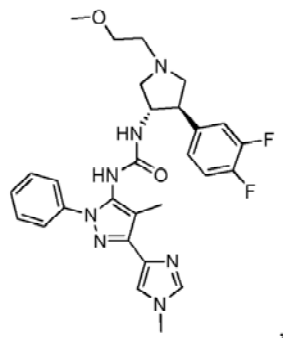
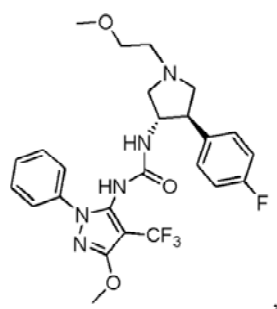
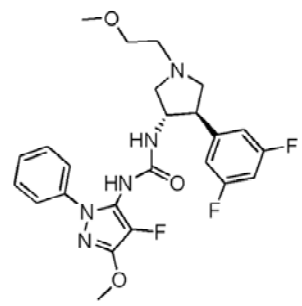
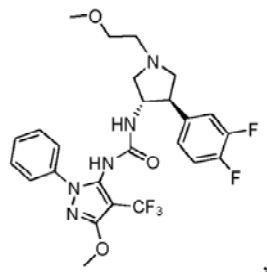
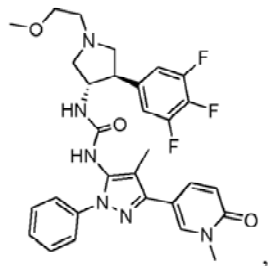
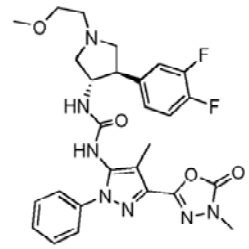
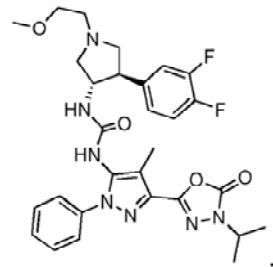
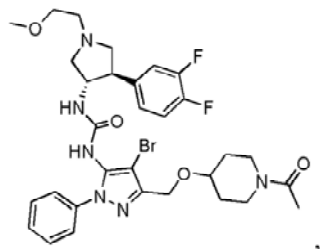
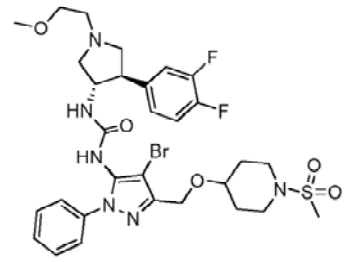
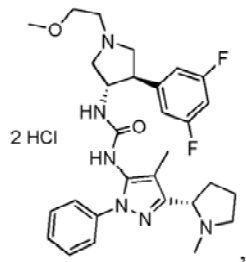
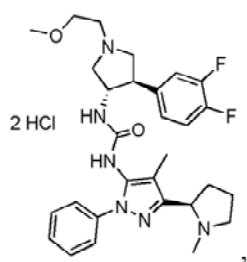


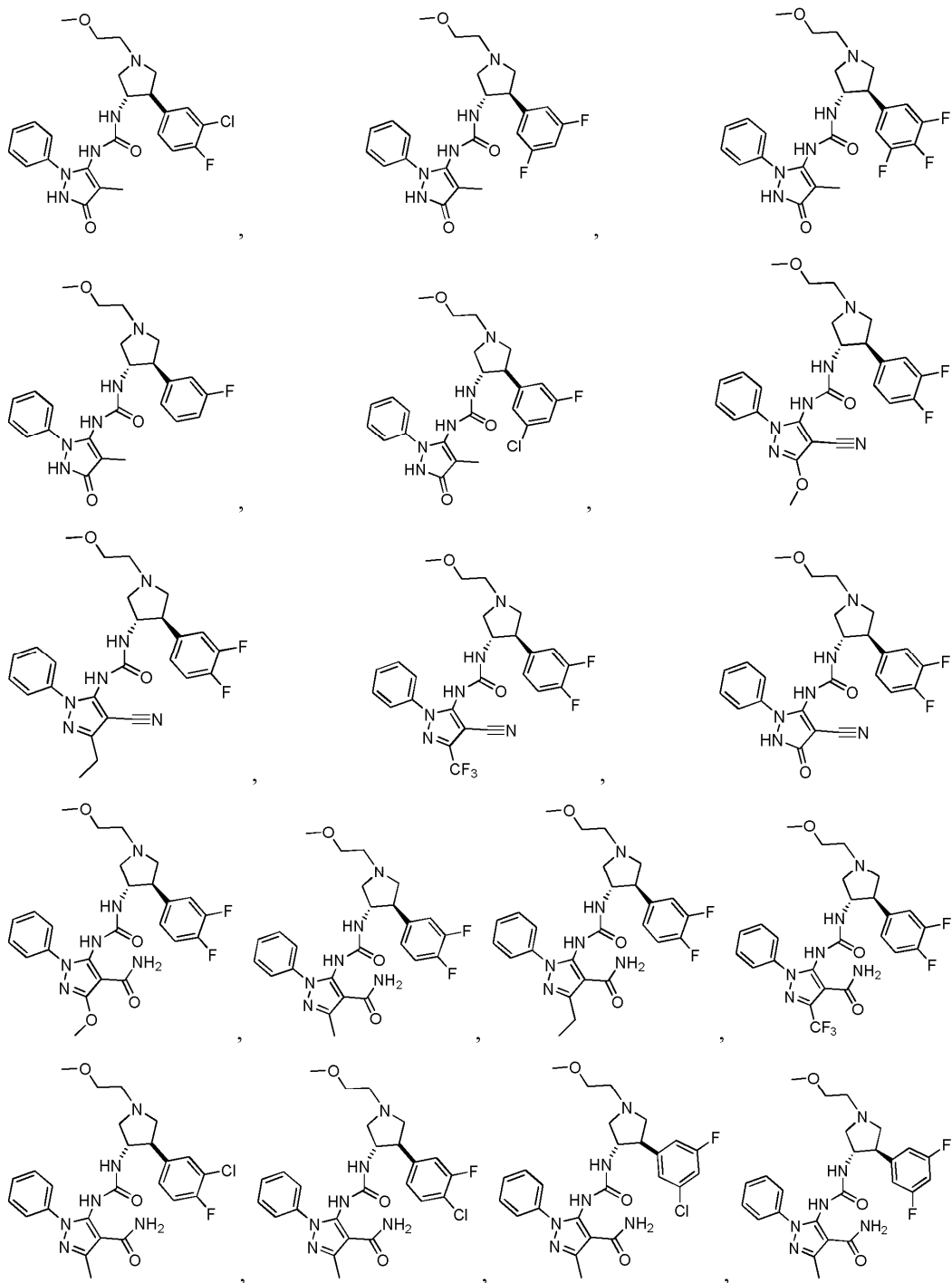


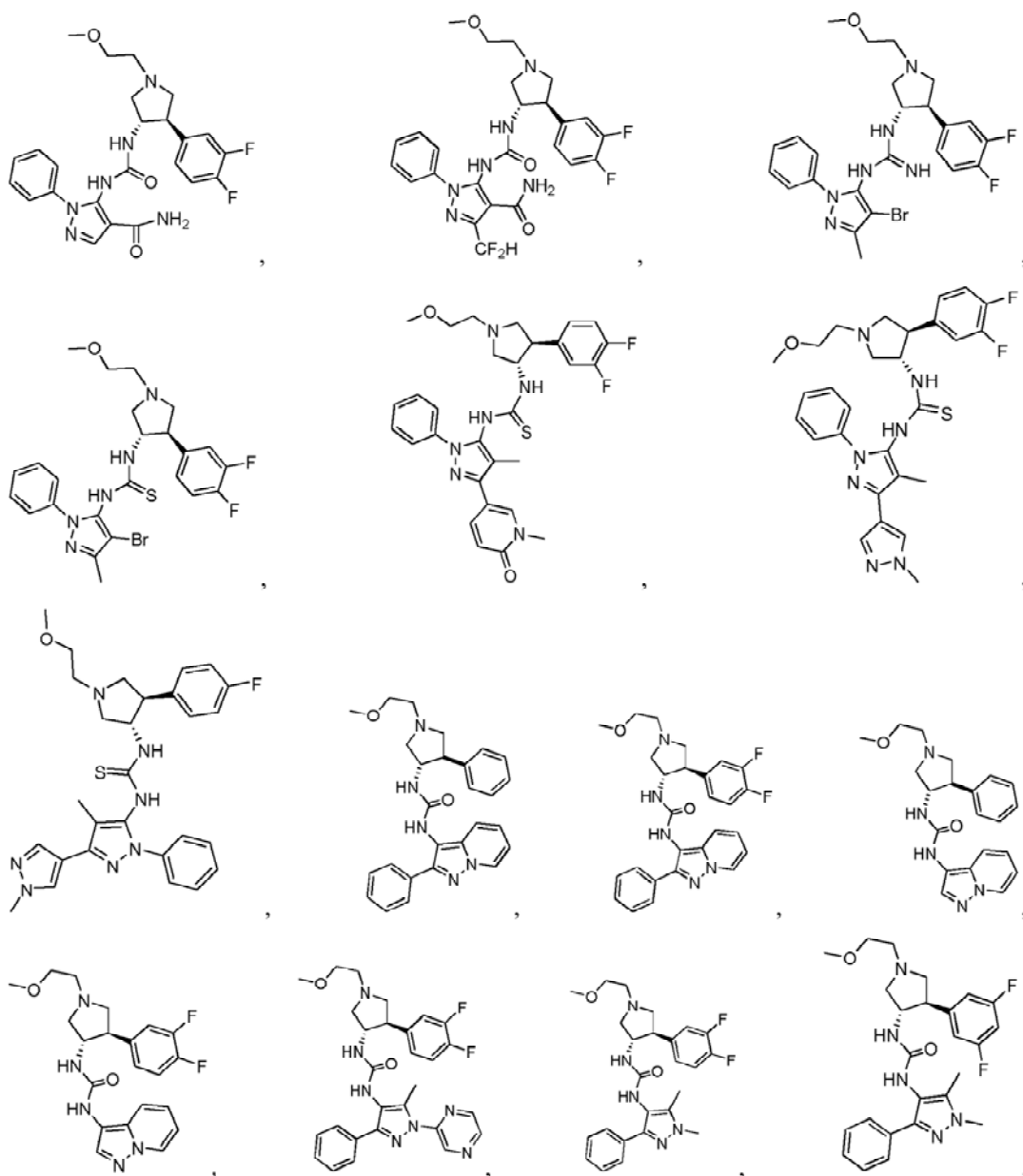


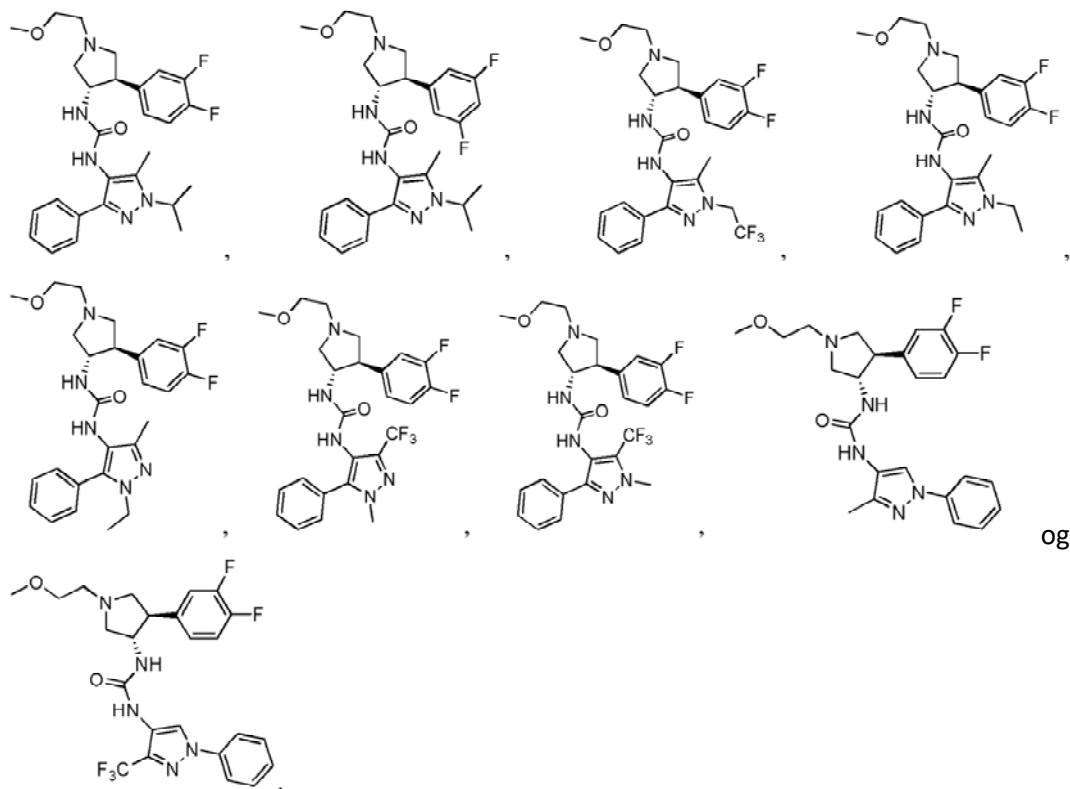








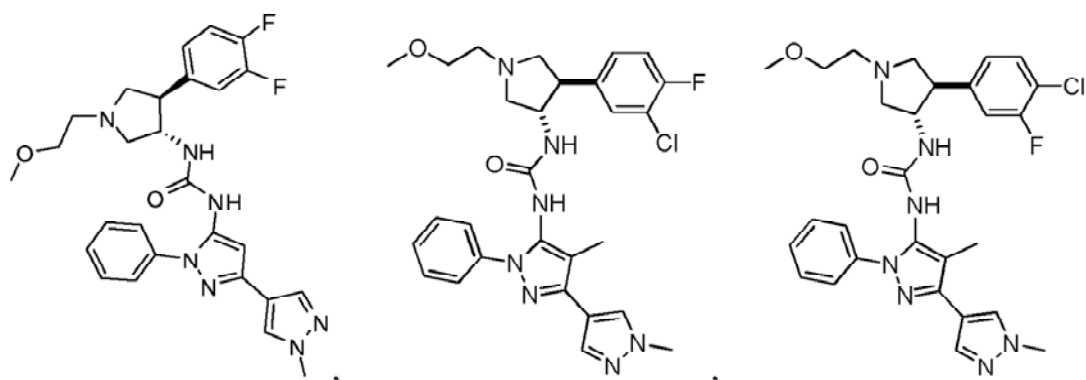


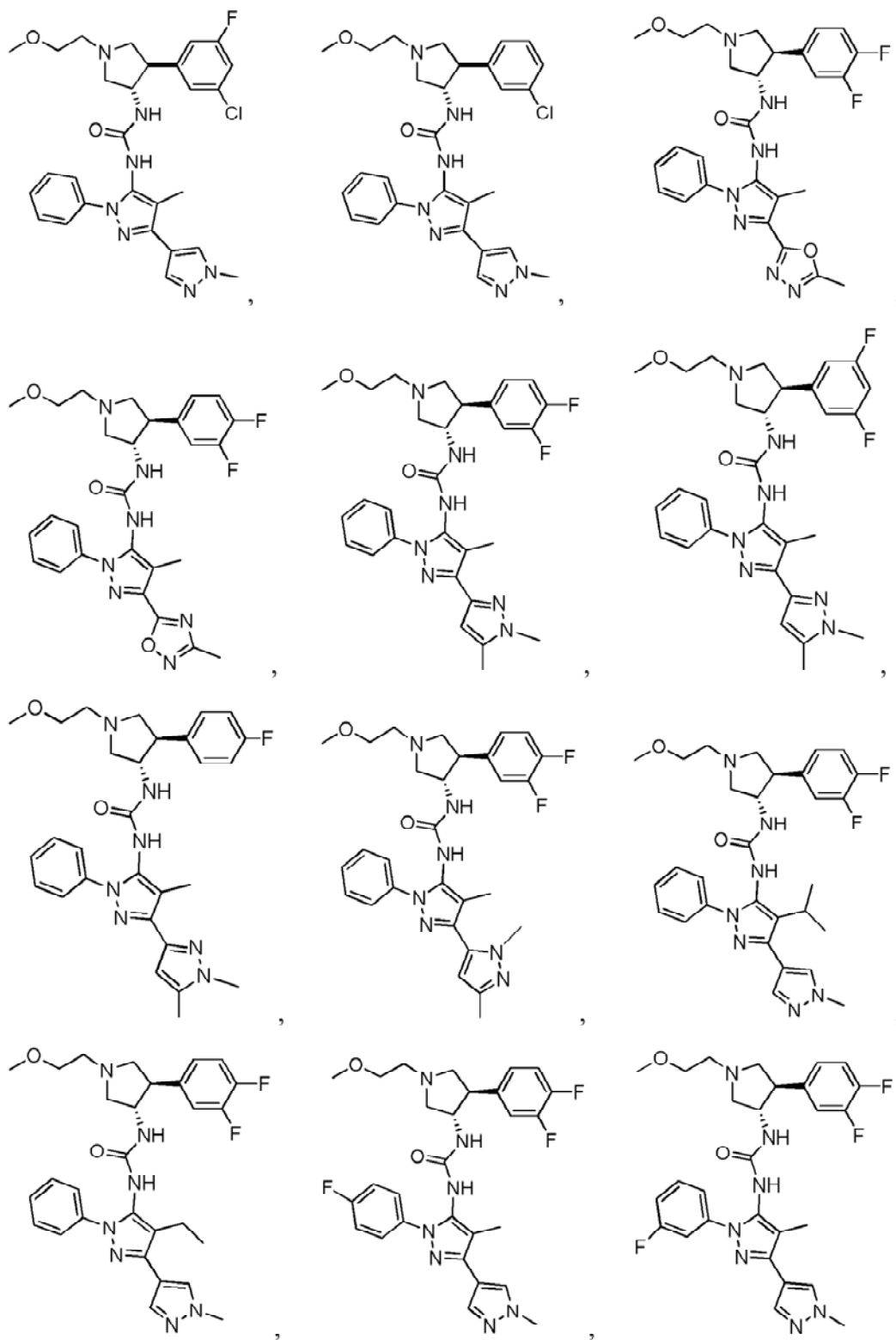


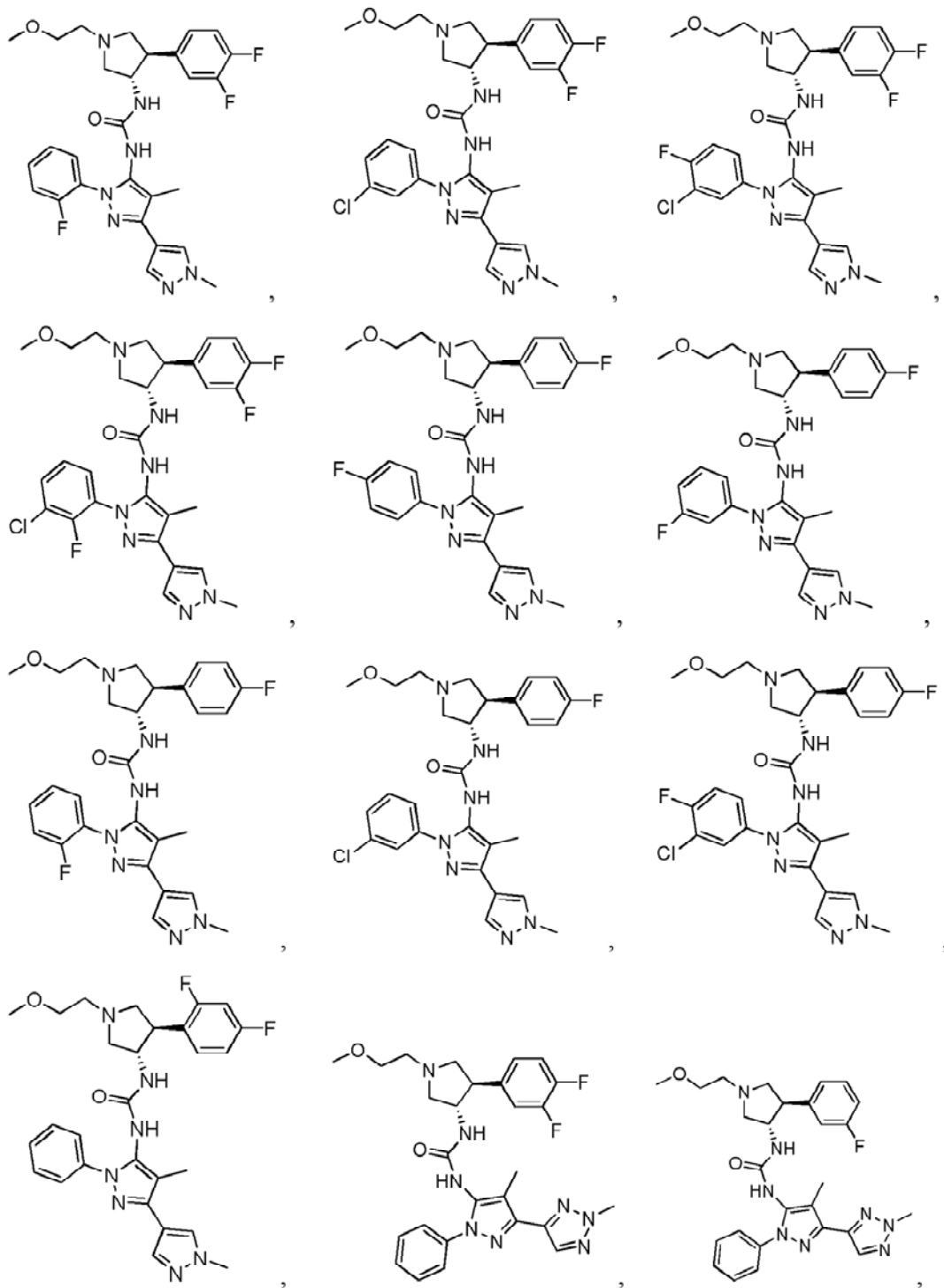
19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-18, hvori R^4 er hetAr^4 .

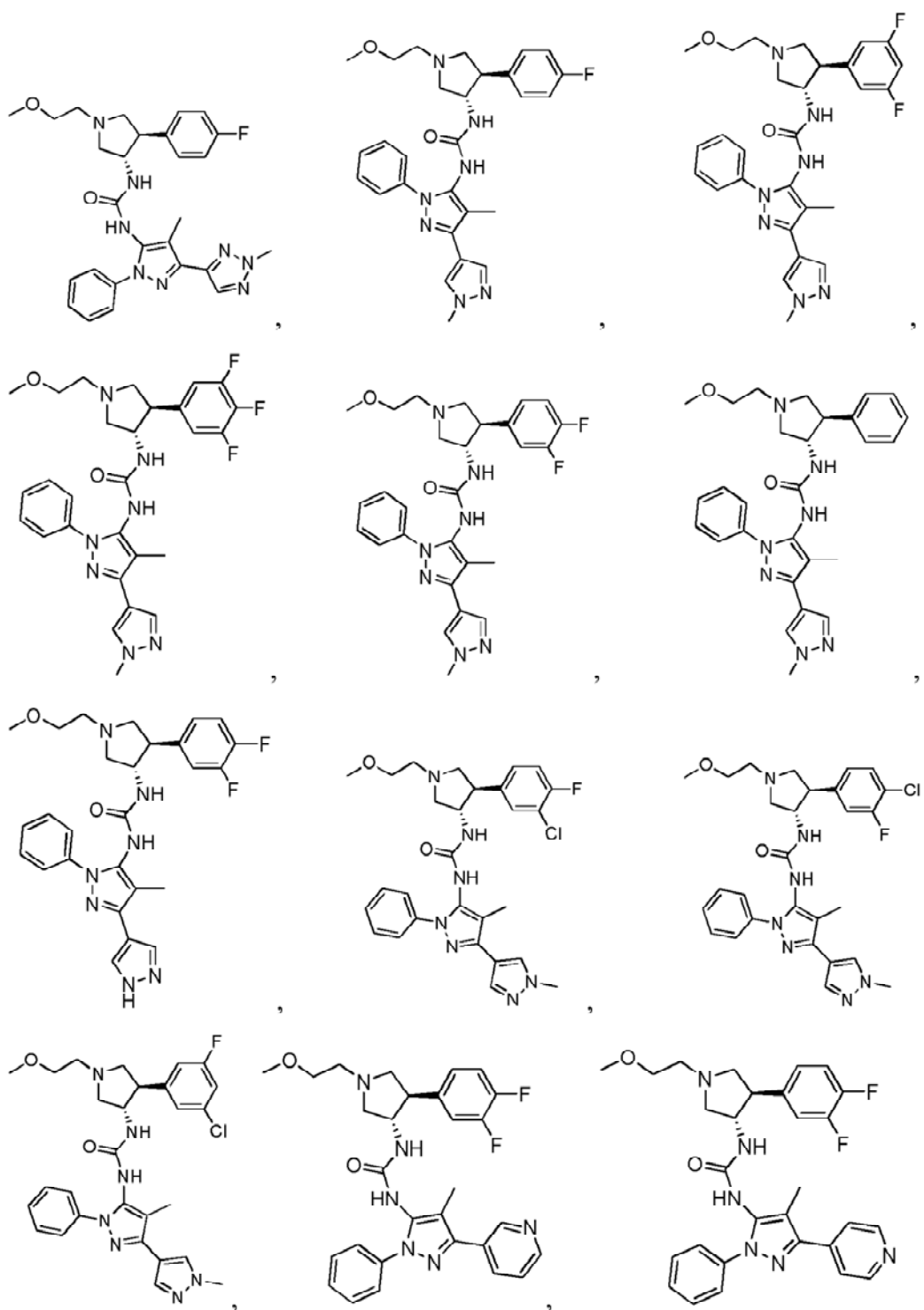
20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, hvori hetAr^4 er en 5-6-leddet heteroaryllring som har 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, og eventuelt substituert med 1-2 substituenten uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl.

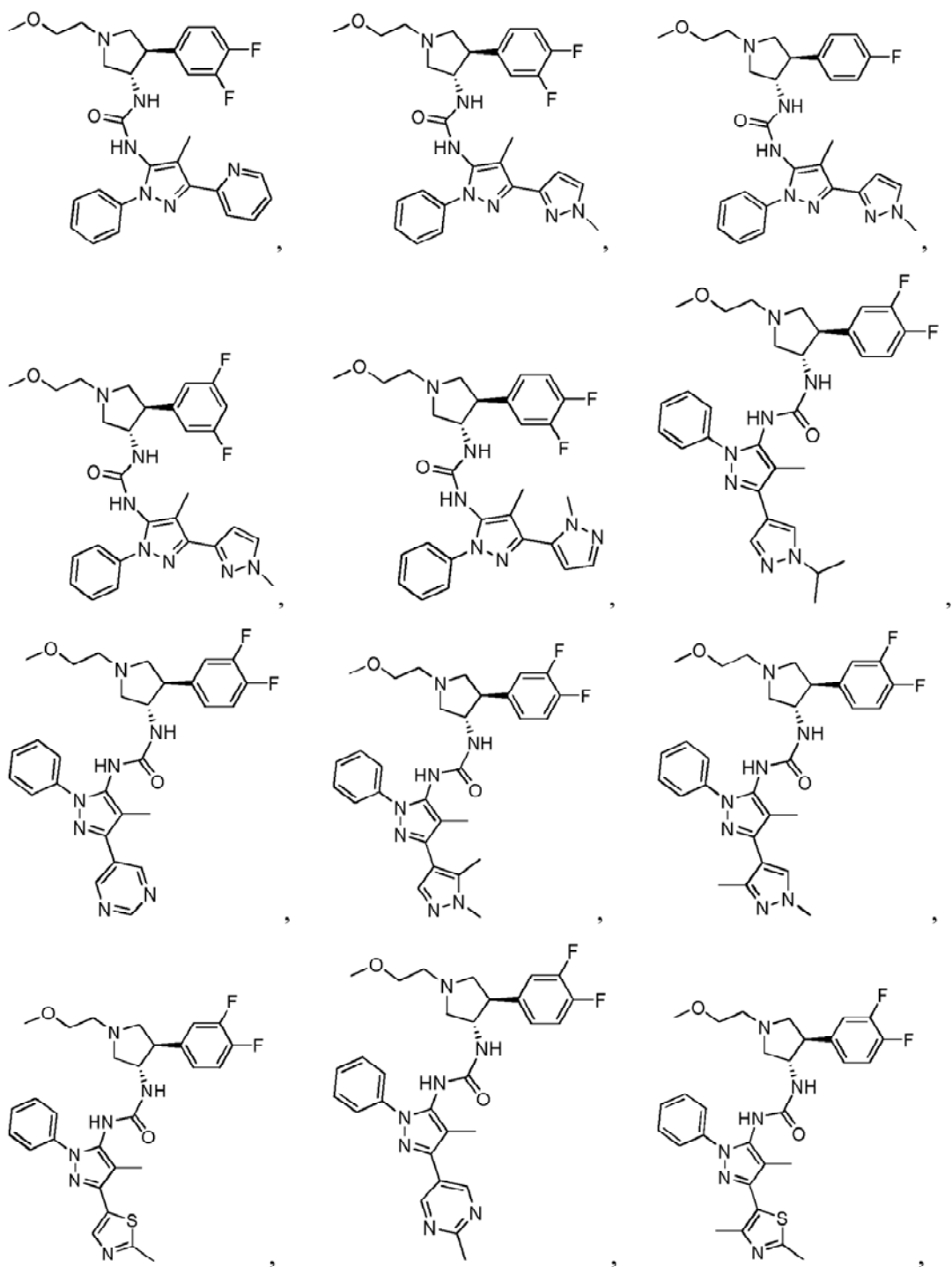
21. Forbindelse ifølge krav 20, valgt fra

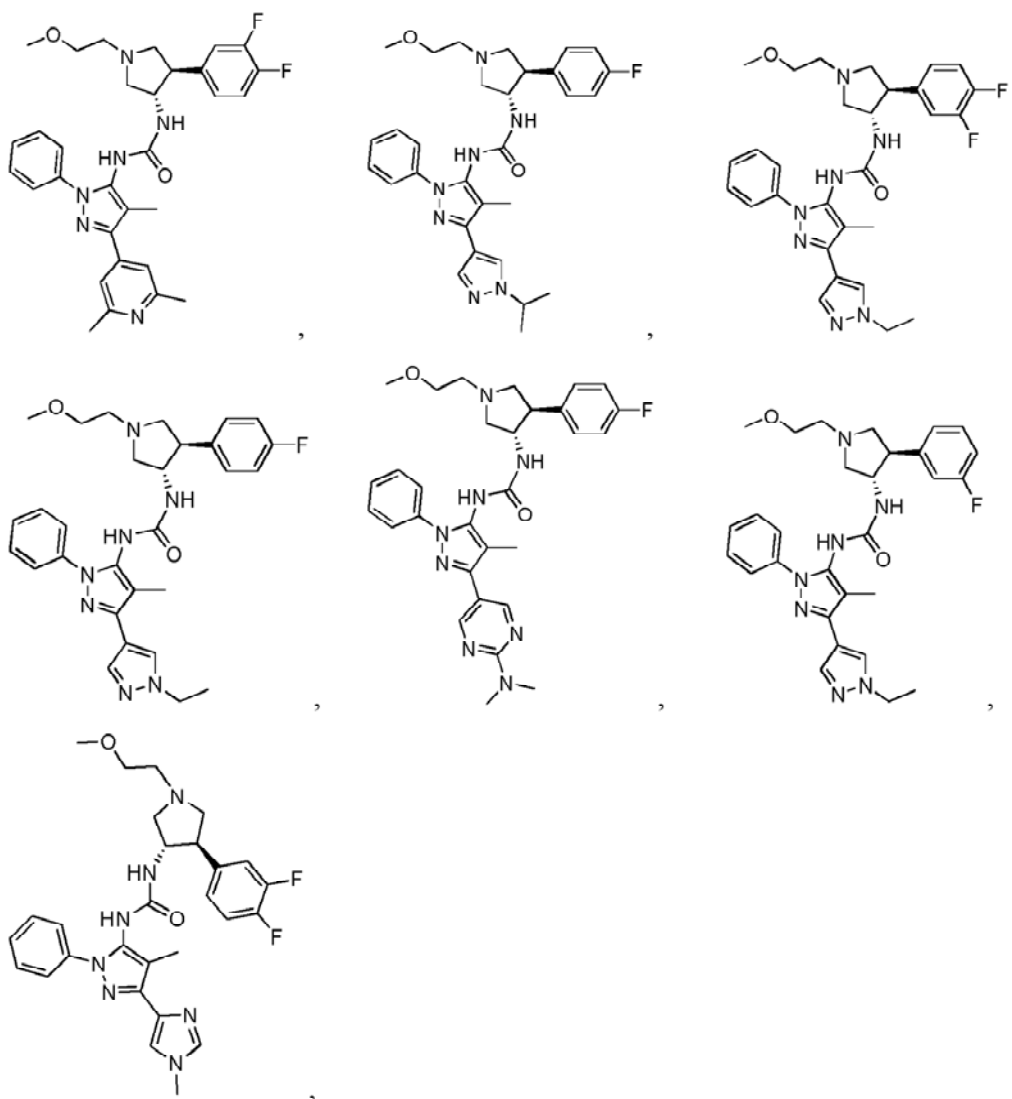






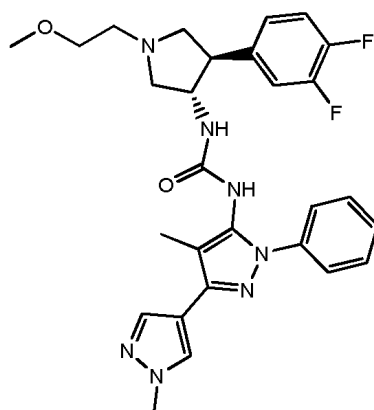






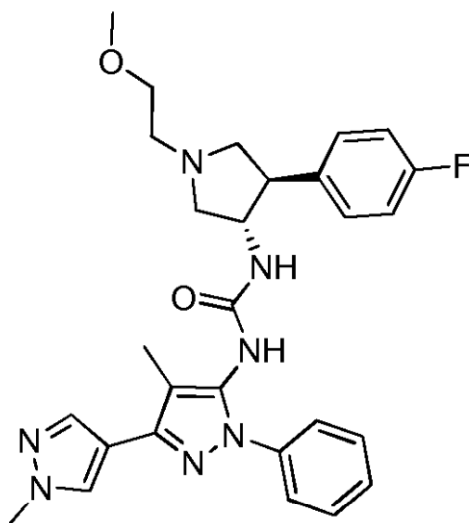
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

22. Forbindelse ifølge krav 21, som er



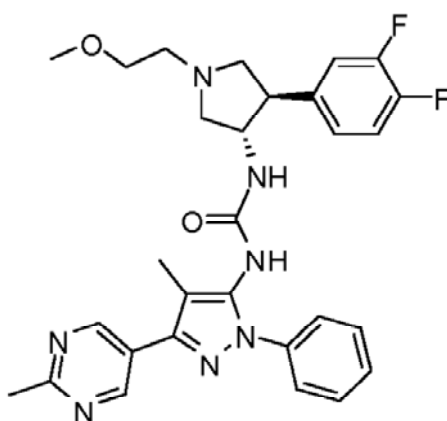
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23. Forbindelse ifølge krav 21, som er



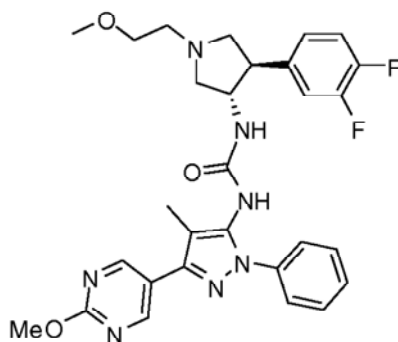
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

24. Forbindelse ifølge krav 21, som er



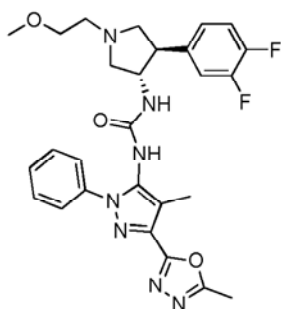
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25. Forbindelse ifølge krav 21, som er



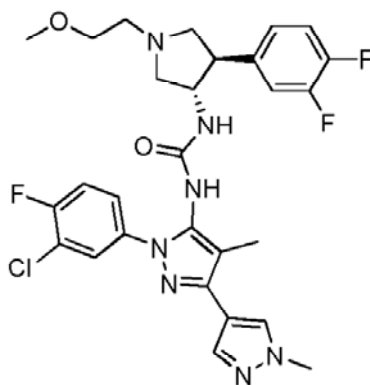
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Forbindelse ifølge krav 21, som er



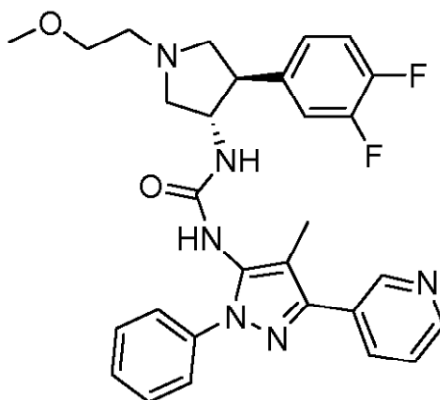
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

27. Forbindelse ifølge krav 21, som er



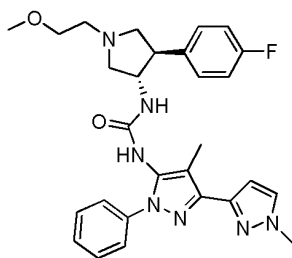
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

28. Forbindelse ifølge krav 21, som er



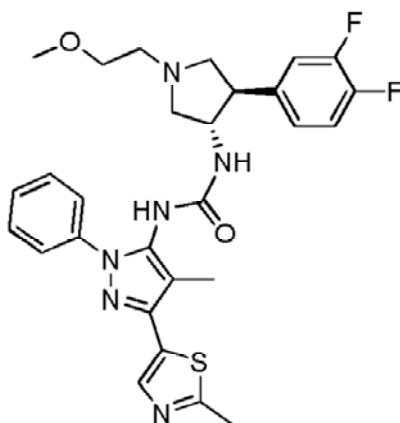
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

29. Forbindelse ifølge krav 21, som er



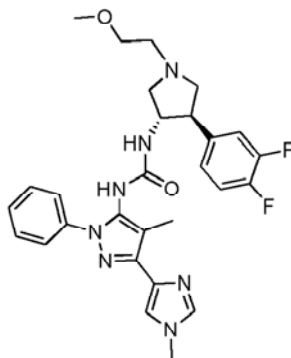
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30. Forbindelse ifølge krav 21, som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

31. Forbindelse ifølge krav 21, som er



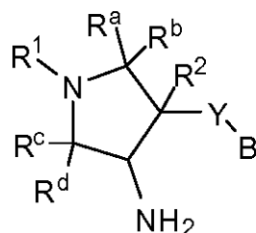
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

32. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter en forbindelse av formel I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 31 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

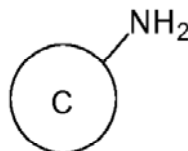
33. Forbindelse av formel I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 31, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av smerte, kreft, inflammasjon, nevrodegenerativ sykdom eller Trypanosoma cruzi-infeksjon.

34. Forbindelsen som definert i krav 33, for anvendelse ved behandling av smerte.

35. Forbindelsen for anvendelse som definert i krav 34, hvori smerten er kronisk smerte.
36. Forbindelsen for anvendelse som definert i krav 34, hvori smerten er akutt smerte.
37. Forbindelsen for anvendelse som definert i krav 34, hvori smerten er inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte, smerte forbundet med kreft, smerte forbundet med kirurgi eller smerte forbundet med benbrudd.
38. Forbindelsen som definert i krav 33, for anvendelse ved behandling av kreft.
39. Forbindelsen for anvendelse som definert i krav 38, hvori kreften er nevroblastom, eggstokkreft, kreft i bukspyttkjertelen, kolorektal kreft eller prostatakreft.
40. Anvendelse av en forbindelse av formel I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 31, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte, kreft, inflammasjon, neurodegenerativ sykdom eller Trypanosoma cruzi-infeksjon.
41. Prosess for fremstillingen av en forbindelse ifølge krav 1, som omfatter:
(a) for en forbindelse av formel I hvori X er O, kopling av en tilsvarende forbindelse som har formelen II

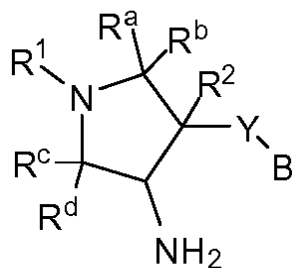
**II**

med en tilsvarende forbindelse som har formelen III

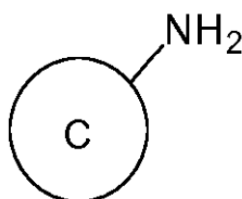
**III**

i nærværet av karbonyldiimidazol og en base; eller

- (b) for en forbindelse av formel I hvor X er S, kopling av en tilsvarende forbindelse som har formelen II

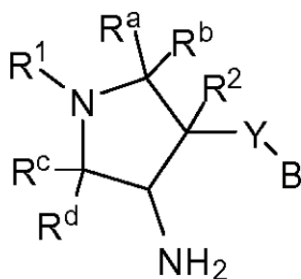
**II**

med en tilsvarende forbindelse som har formelen **III**

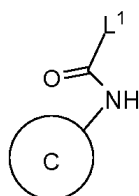
**III**

i nærværet av di(1H-imidazol-2-yl)metantion og en base; eller

(c) for en forbindelse av formel I hvor X er O, kopling av en tilsvarende forbindelse som har formelen **II**

**II**

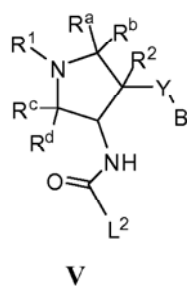
med en tilsvarende forbindelse som har formelen **IV**

**IV**

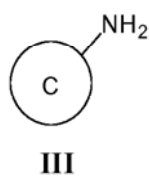
hvor L¹ er en utgående gruppe, i nærværet av en base; eller

(d) for en forbindelse av formel I hvor X er O, kopling av en tilsvarende forbindelse som har formelen **V**

57

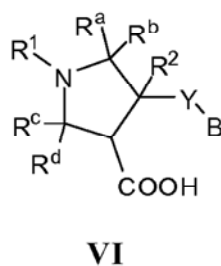


hvor L^2 er en utgående gruppe, med en tilsvarende forbindelse som har formelen **III**

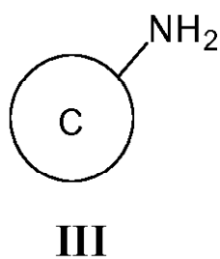


i nærværet av en base; eller

(e) for en forbindelse av formel **I** hvor X er O, aktivering av en tilsvarende forbindelse som har formelen **VI**



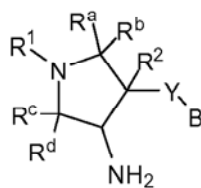
med difenylfosforylazid fulgt av kopling av det aktiverte mellomproduktet med en tilsvarende forbindelse som har formelen **III**



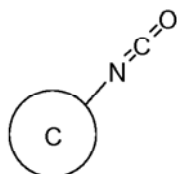
i nærværet av en base; eller

(f) for en forbindelse av formel **I** hvor X er O, kopling av en tilsvarende forbindelse som har formelen **II**

58

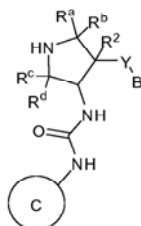
**II**

med en tilsvarende forbindelse som har formelen **VII**

**VII**

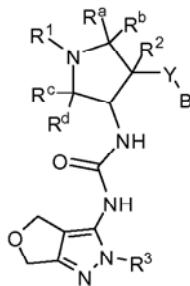
i nærværet av en base; eller

(g) for en forbindelse av formel I hvor R¹ er (trifluormetoksy)(1-6C)alkyl, (1-3Csulfanyl)(1-6C)alkyl, monofluor(1-6C)alkyl, difluor(1-6C)alkyl, trifluor(1-6C)alkyl, tetrafluor(2-6C)alkyl, eller pentafluor(2-6C)alkyl, omsetning av en tilsvarende forbindelse som har formelen **VIII**

**VIII**

med en tilsvarende forbindelse som har formelen (trifluormetoksy)(1-6C)alkyl-L³, (1-3Csulfanyl)(1-6C)alkyl-L³, monofluor(1-6C)alkyl-L³, difluor(1-6C)alkyl-L³, trifluor(1-6C)alkyl-L³, tetrafluor(2-6C)alkyl-L³, eller pentafluor(2-6C)alkyl-L³, hvor L³ er et utgående atom eller en utgående gruppe, i nærværet av en base; eller

(h) for en forbindelse av formel I hvor X er O, R⁴ er CH₃OCH₂- og R⁵ er OHCH₂-, behandling av en tilsvarende forbindelse som har den generelle formelen **IX**

**IX**

med en uorganisk syre; og

eventuelt fjerning av beskyttende grupper og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt derav.