



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313817 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.16
(86)	European Application Nr.	16730854.3
(86)	European Filing Date	2016.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.23, FR, 1555750
(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	Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, Frankrike Vernalis (R&D) Limited, Granta Park, Cambridge CB21 6GB, Storbritannia
(72)	Inventor	BÁLINT, Balázs, Lehel utca18, 2151 Fót, Ungarn CSÉKEI, Márton, Madách Imre u. 22. 11. lph. 3/8, 2120 Dunakeszi, Ungarn SZABÓ, Zoltán, Vitorla utca 27. 2/8, 1031 Budapest, Ungarn SZLÁVIK, Zoltán, Költő utca 2-4 D/2, 1121 Budapest, Ungarn KOTSCHY, András, Álmos Vezér u.4, 2045 Törökbálint, Ungarn CHANRION, Maïa, 14 rue de la Galiote Apt D441, 92130 Issy les Moulineaux, Frankrike GENESTE, Olivier, Bâtiment A17 rue Crevel Duval, 92500 Rueil Malmaison, Frankrike CHEN, I-Jen, 14 Janes Court, CambridgeCambridgeshire CB1 3JJ, Storbritannia

DAVIDSON, James Edward Paul, 2 Granta Terrace Great Shelford,
Cambridge Cambridgeshire CB22 5DJ, Storbritannia
MURRAY, James Brooke, 21 Parsonage Way, Linton Cambridgeshire CB21 4YL,
Storbritannia
SIPOS, Szabolcs, Röppentyű utca 21-23., A épület 3/10, 1139 Budapest, Ungarn
ONDI, Levente, Vadrózsa u. 32, 2112 Veresegyház, Ungarn
PROSZENYÁK, Ágnes, Naszád utca 20, 1037 Budapest, Ungarn

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **BICYCLIC DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

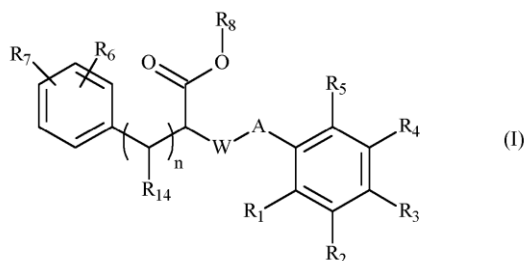
(56) References
Cited:

WO-A1-2013/110890
WO-A1-2007/017678
WO-A1-2013/067260
WO-A1-2013/072694
WO-A2-2007/064993
CORDEU ET AL: "Biological profile of new apoptotic agents based on 2,4-pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 4, 14 January 2007 (2007-01-14), pages 1659-1669, XP005830426, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2006.12.010
KEMNITZER W ET AL: "Discovery of 4-anilino-N-methylthieno[3,2-d]pyrimidines and 4-anilino-N-methylthieno[2,3-d]pyrimidines as potent apoptosis inducers", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 13, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 3536-3540, XP026155103, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.04.145 [retrieved on 2009-05-05]

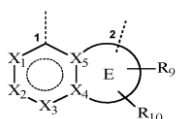
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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)



hvor:



5 ♦ A representerer gruppen

hvor **1** er bundet til W-gruppen og **2** er bundet til fenylingen, hvor:

- E representerer en furyl-, tienyl- eller pyrrolylring,
- X₁, X₃, X₄ og X₅ representerer uavhengig av hverandre et karbonatom eller et nitrogenatom,

- 10 - X₂ representerer en C-R₂₁-gruppe eller et nitrogenatom og
- ○ betyr at ringen er aromatisk,

15 ♦ R₁ representerer et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)-alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)-alkynylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-polyhaloalkylgruppe, en hydroksygruppe, en hydroksy(C₁-C₆)-alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkoksygruppe, -S-(C₁-C₆)-alkyl, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

20 ♦ R₂, R₃, R₄ og R₅ representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)-alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)-alkynylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-polyhaloalkyl, en hydroksygruppe, en hydroksy(C₁-C₆)-alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-alkoksygruppe, en -S-(C₁-C₆)-alkylgruppe, en cyanogruppe,

25 en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁' eller -SO₂-alkyl(C₁-C₆)

eller substituentene av paret (R₁, R₂) danner sammen med karbonatomer som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringledd, hvilke kan

30 inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, idet det er

underforstått at den resulterende ring kan være substituert med fra 1 til 2 grupper valgt fra halogen, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ eller okso,

5 ◇ R₆ og R₇ representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)polyhaloalkyl, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe, en -S-(C₁-C₆)alkylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R¹², -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
10 eller substituentene av paret (R₆,R₇), når kondensert på to hosliggende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring som består av 5 til 7 ringelementer, som kan inneholde fra 1 til 3
15 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, hvor det er underforstått at den resulterende ring kan være substituert av en gruppe valgt fra en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl-gruppe, -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy eller en okso,

◇ W representerer en -CH₂-gruppe, en -NH-gruppe eller et oksygenatom,

◇ R₈ representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₈)alkylgruppe, en -CHR_aR_b-gruppe, en arylgruppe, en heteroarylgruppe, en arylalkyl(C₁-C₆)-gruppe eller en heteroarylalkyl(C₁-C₆)-gruppe,
20

◇ R₉ representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, -Cy₂, -alkyl(C₁-C₆)-Cy₂, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₂, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alkynyl(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₃, et halogenatom, en
25 cyanogruppe, -C(O)-R₁₅ eller -C(O)-NR₁₅R₁₅,

◇ R₁₀ representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, en arylalkyl(C₁-C₆)-gruppe, en sykloalkylalkyl(C₁-C₆)-gruppe, en
30 lineær eller forgrenet (C₁-C₆)polyhaloalkyl, -alkyl(C₁-C₆)-O-Cy₄,
eller substituentene av paret (R₉, R₁₀), når kondensert på to tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer som kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,

35 ◇ R₁₁ og R₁₁' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,
eller substituentene av paret (R₁₁,R₁₁') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7

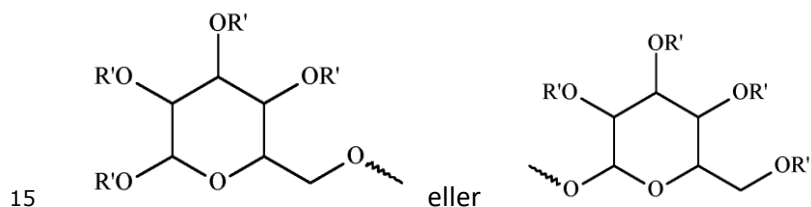
ringelementer som kan inneholde, i tillegg til nitrogenatomene, fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogenatomet kan være substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,

- 5 ◇ R₁₂ representerer Cy₅, Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₇, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, eller -NH-C(O)-NH-R₁₁,
- 10 ◇ R₁₃, R₁₃', R₁₅, R₁₅' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,
- ◇ R₁₄ representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe,
- ◇ R₂₁ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe eller en cyanogruppe,
- 15 ◇ R_a representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,
- ◇ R_b representerer en -O-C(O)-O-R_c-gruppe, en -O-C(O)-NR_cR_c'-gruppe eller en -O-P(O)(OR_c)₂-gruppe,
- ◇ R_c og R_c' representerer, uavhengig av hverandre, et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₈)alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en (C₁-C₆)alkoksykarbonyl(C₁-C₆)alkyl-gruppe, eller substituentene av paret (R_c, R_c') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer, som kan inneholde i tillegg til nitrogenatomet, fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, idet det er underforstått at det aktuelle nitrogenet kan være substituert med en gruppe som representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,
- 25 ◇ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅, Cy₆ og Cy₇ representerer, uavhengig av hverandre, en cykloalkylgruppe, en heterocykloalkylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
- ◇ n er et heltall lik 0 eller 1,
- 30 idet det er underforstått at:
- «aryl» betyr en fenyl-, naftyl-, bifenyl-, indanyl- eller indenyl-gruppe,
- «heteroaryl» betyr enhver mono- eller bi-cyklisk gruppe bestående av fra 5 til 10 ringelementer og som har minst en aromatisk enhet og som inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,
- 35 - «cykloalkyl» betyr enhver mono- eller bi-cyklisk ikke-aromatisk karbocyklisk

gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringelementer,

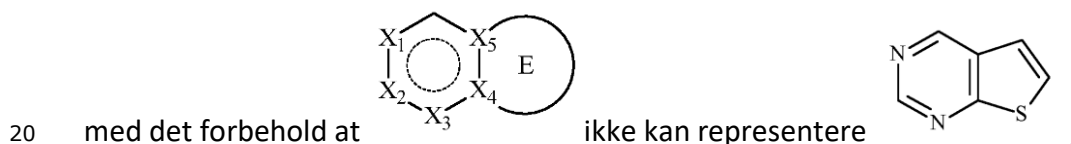
- «heterocykloalkyl» betyr enhver mono- eller bi-cyklisk ikke-aromatisk karbocyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringelementer og som inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, som kan inneholde kondenserte, brodannende eller spiro ringsystemer,

idet det er mulig for aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- og heterocykloalkyl-gruppene således definert og alkyl-, alkenyl-, alkynyl-alkoksy-gruppene å være substituert med fra 1 til 4 grupper valgt fra eventuelt substituerte lineære eller forgrenete (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substituerte lineære eller forgrenete (C₂-C₆)alkenyl, eventuelt substituerte lineære eller forgrenete (C₂-C₆)alkynyl, eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroksy, okso (eller N-oksyd hvor passende), nitro, cyano, -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-N-R'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O-M⁺)₂, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)polyhaloalkyl, trifluormetoksy, halogen, eller en aldoheksose av formel:



hvor hver R' er uavhengig;

idet det er underforstått at R' og R'' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom eller en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe og M⁺ representerer et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation,



deres enantiomerer, diastereomerer og atropisomerer og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, hvor:

25

◇ henholdsvis R₁ og R₂ representerer uavhengig av hverandre et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe eller substituentene av paret (R₁,R₂) danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer, som kan inneholde fra 1 til 3 nitrogenatomer,

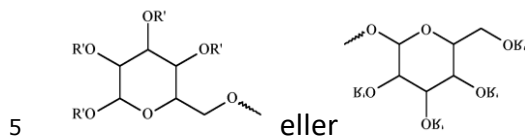
- ◇ R_3 representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe eller $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- $NR_{11}R_{11}'$,
- 5 ◇ R_4 og R_5 representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe,
- 10 ◇ R_6 og R_7 representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)polyhaloalkylgruppe, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, $-alkyl(C_0$ - C_6)- $NR_{11}R_{11}'$, $-alkyl(C_0$ - C_6)- Cy_1 , $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- R_{12} eller $-C(O)$ - $NR_{11}R_{11}'$,
- ◇ R_8 representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe eller en CHR_aR_b -gruppe,
- 15 ◇ R_9 representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkynylgruppe, $-Cy_2$ eller et halogenatom,
- 20 ◇ R_{10} representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkynylgruppe, en arylalkyl(C_1 - C_6)-gruppe, en cykloalkylalkyl(C_1 - C_6)-gruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)polyhaloalkyl-gruppe eller $-alkyl(C_1$ - C_6)- O - Cy_4 , eller substituentene av paret (R_9, R_{10}), når kondensert til to hosliggende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer, hvilke kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,
- 25 ◇ R_{11} og R_{11}' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe eller substituentene av paret (R_{11}, R_{11}') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer som kan inneholde i tillegg til nitrogenatomet, fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen og

30 nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogenet kan være substituert med en gruppe som representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,
- ◇ R_{12} representerer $-Cy_5$ eller $-Cy_5$ -alkyl(C_0 - C_6)- Cy_6 ,
- ◇ W representerer en $-NH$ -gruppe eller et oksygenatom,

hvor det er mulig for aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- og heterocykloalkyl-gruppene slik

35 definert og alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkoksy-gruppene å være substituert med fra 1 til 4 grupper valgt fra eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkyl, eventuelt

substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy, hydroksy, okso (eller N-oksyd hvor passende), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, lineær eller forgrenet (C₁-C₆)polyhaloalkyl, halogen, eller en aldoheksose av formel:

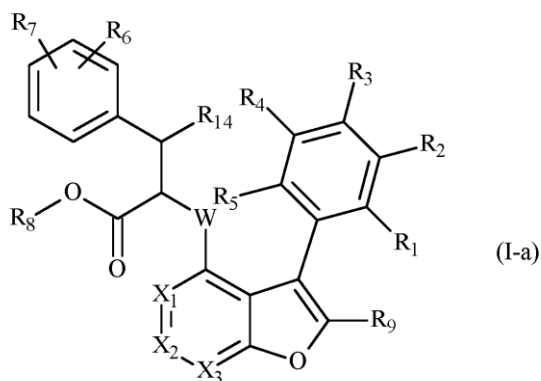


hvor hver R' er uavhengig;

idet det er underforstått at R' og R'' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom eller en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe og M⁺ representerer et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation.

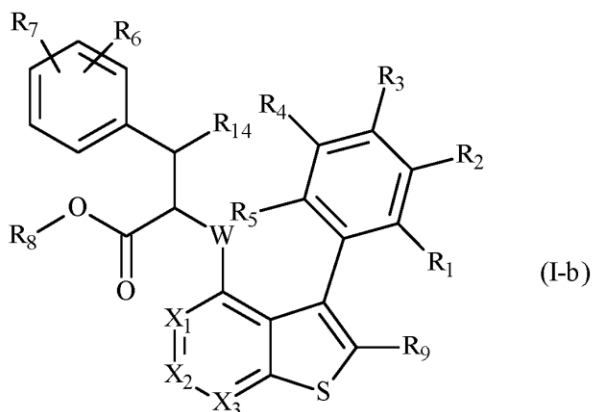
10 3. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, hvor n er et heltall lik 1.

4. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (I-a):



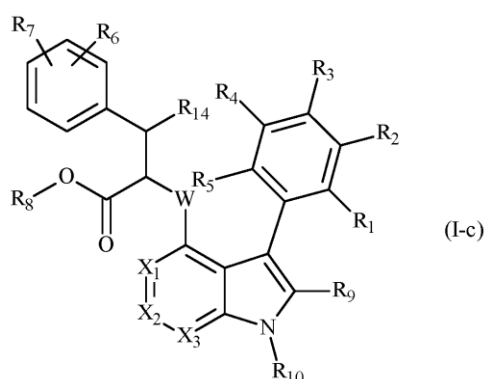
hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₄, X₁, X₂, X₃ og W er som definert i krav 1.

15 5. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (I-b):



hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₄, X₁, X₂, X₃ og W er som definert i krav 1.

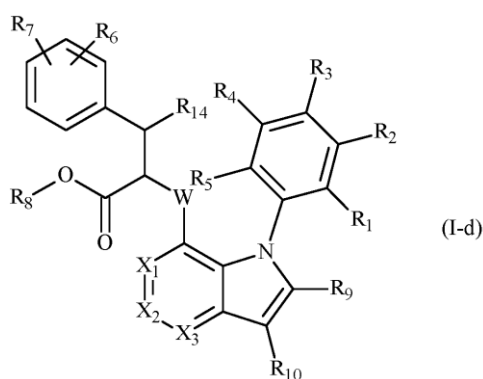
6. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, som er forbindelsen av formel (I-c):



hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₄, X₁, X₂, X₃ og W er som definert i krav 1.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R₁₀ representerer hydrogen; metyl; isopropyl;
 5 2,2,2-trifluoretyl; benzyl; 4-metoksybenzyl; fenetyl; 3-fenyl-propyl; cyklopropylmetyl;
 cyklopentyletyl; naftalen-1-ylmetyl; 2-(naftalen-1-yloksy)etyl; but-2-yn-1-yl; prop-2-en-
 1-yl eller but-3-en-1-yl.

8. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, som er forbindelsen av formel (I-d):

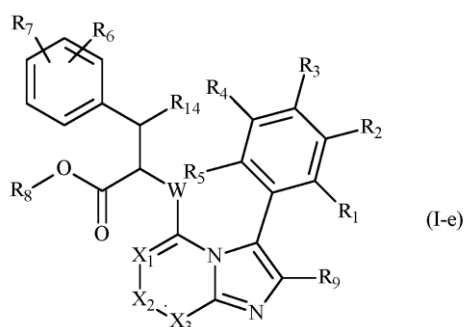


10

hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₄, X₁, X₂, X₃ og W er som definert i krav 1.

9. Forbindelse ifølge krav 8, hvor R₁₀ representerer et hydrogenatom eller et
 halogenatom.

15 10. Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, som er forbindelsen av formel (I-e):



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 og W er som definert i krav 1.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvor minst en av gruppene valgt fra R_2 , R_3 , R_4 og R_5 ikke representerer et hydrogenatom.

5 12. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{14} representerer et hydrogenatom.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{21} representerer et hydrogenatom, et fluoratom, en metylgruppe eller en cyanogruppe.

10 14. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_1 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe eller et halogenatom.

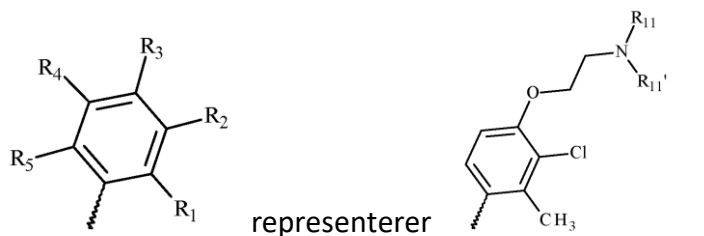
15. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_2 representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en hydroksygruppe eller et halogenatom.

15

16. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_3 representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe eller $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- $NR_{11}R_{11}'$.

20 17. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 og R_5 representerer et hydrogenatom.

18. Forbindelse ifølge krav 1, hvor



hvor R_{11} og R_{11}' er som definert i krav 1.

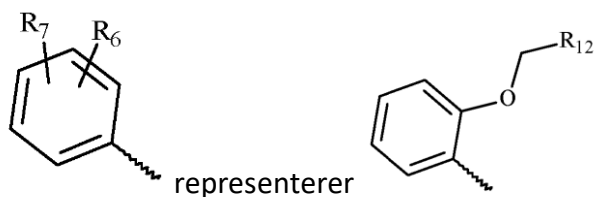
25 19. Forbindelse ifølge krav 1, hvor substituentene av paret (R_1, R_5) er identiske og substituentene av paret (R_2, R_4) er identiske.

20. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_6 representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe eller en $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- R_{12} -gruppe.

30

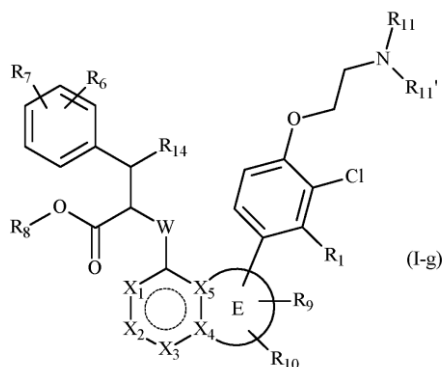
21. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_7 representerer et hydrogenatom.

22. Forbindelse ifølge krav 1, hvor



hvor R_{12} er som definert i krav 1.

23. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (I-g)



5 hvor R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{11}' , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , W og E er som definert i krav 1.

24. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_8 representerer et hydrogenatom, en $-CHR_aR_b$ -gruppe, en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe eller en heteroarylalkyl(C_1 - C_6)-gruppe.

10 25. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_9 representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkenylgruppe, en lineær eller forgrenet (C_2 - C_6)alkynylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe.

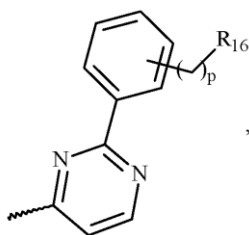
15 26. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{11} og R_{11}' uavhengig av hverandre representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe eller substituentene av paret (R_{11}, R_{11}') danner sammen med nitrogenomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring bestående av fra 5 til 7 ringelementer som, i tillegg til nitrogenomet, kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, idet det er underforstått
20 at det aktuelle nitrogenomet kan være substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe.

27. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{12} representerer $-Cy_5$ eller $-Cy_5$ -alkyl(C_0 - C_6)- Cy_6 .

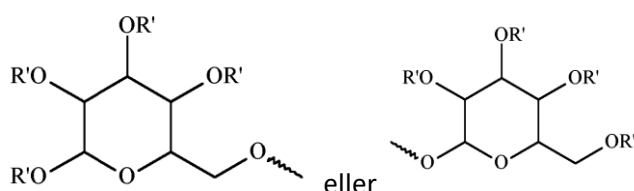
25 28. Forbindelse ifølge krav 27, hvor Cy_5 representerer en heteroarylgruppe.

29. Forbindelse ifølge krav 27, hvor Cy_6 representerer en fenylgruppe.

30. Forbindelse ifølge krav 27, hvor R_{12} representerer



- hvor hver p er et heltall lik 0 eller 1 og R_{16} representerer et hydrogenatom, en
 5 hydroksygruppe, en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en
 lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe, en $-o-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$ -gruppe, en $-O-$
 $P(O)(OR')_2$ -gruppe, en $-O-P(O)(O^+M^+)_2$ -gruppe, en $-O-C(O)-NR_{19}R_{20}$ -gruppe, en di(C_1 -
 C_6)alkylamino(C_1 - C_6)alkoksy-gruppe, et halogenatom eller en aldoheksose av formel:



- 10 hvor hver R' er uavhengig;

idet det er underforstått at:

- ◇ R' representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet (C_1 -
 C_6)alkylgruppe,
- ◇ R_{17} representerer et hydrogenatom eller en (C_1 - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkylgruppe,
- 15 ◇ R_{18} representerer et hydrogenatom eller en (C_1 - C_6)alkylgruppe,
- ◇ R_{19} representerer et hydrogenatom eller en (C_1 - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkylgruppe,
- ◇ R_{20} representerer en (C_1 - C_6)alkoksy(C_1 - C_6)alkylgruppe, en $-(CH_2)_t-NR_{11}R_{11}'$ -
 gruppe eller en $-(CH_2)_t-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$ -gruppe,
- ◇ q er et heltall lik 1, 2 eller 3 og r er et heltall lik 0 eller 1,
- 20 ◇ M^+ representerer et farmasøytisk akseptabelt monovalent kation.

31. Forbindelse ifølge krav 30, hvor aldeksosen er D-mannose.

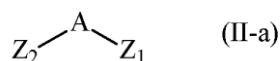
32. Forbindelse ifølge krav 1, som er:

- (2R)-2-{{[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenyl]-6-(4-
 25 fluorfenyl)furo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-
 yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-{{[5-{3-klor-2-etyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenyl]-6-(4-
 fluorfenyl)furo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-
 yl]metoksy}fenyl)propansyre;

- N-[(5S_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)furo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-D-fenylalanin;
- (2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)-1-benzotiofen-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)-1-benzofuran-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-1-benzofuran-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)-1-metyl-1H-indol -4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)tienol[2,3-b]pyridin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2R)-2-[5-[-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)-7-metyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oksy-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- 1-[(dimetylkarbamoyl)oksy]etyl-(2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-b]pyridin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propanoat;
- 1-[(etoksykarbonyl)oksy]etyl-(2R)-2-{[(3S_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-b]pyridin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propanoat;
- N-[3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-b]pyridin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-D-fenylalanin;
- N-[3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-c]pyridin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenylalanin;

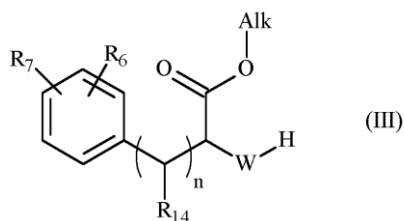
- 2-[[[(3R_a)-3-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-2-(4-fluorfenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]oksy]-3-(2-/(2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl)metoksy)fenyl]propansyre.

33. Fremgangsmåde for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1,
5 karakterisert ved at det anvendes som utgangsmateriale forbindelsen av formel (II-a):



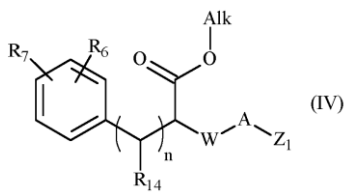
10 hvor Z₁ representerer brom eller jod, Z₂ representerer klor, brom eller hydroksy og A er som definert for formel (I) hvor 1 er bundet til Z₂-gruppen og 2 er bundet til Z₁-gruppen,

hvilken forbindelse av formel (II-a) utsettes for kobling med en forbindelse av formel (III):



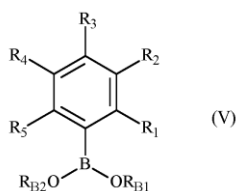
15 Hvor R₆, R₇, R₁₄, W og n er som definert for formel (I) og Alk representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,

for å gi forbindelsen av formel (IV):

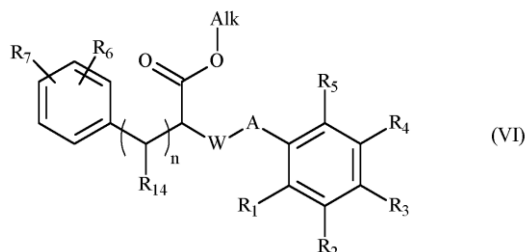


hvor R₆, R₇, R₁₄, A, W og n er som definert for formel (I) og Z₁ og Alk er som definert tidligere,

20 idet forbindelsen av formel (IV) videre blir underkastet kobling med forbindelsen av formel (V):



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som definert for formel (I) og R_{B1} og R_{B2} representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe eller R_{B1} og R_{B2} danner med oksygenatomet som bærer dem, en eventuelt metylert ring, for å gi forbindelsen av formel (VI):



5

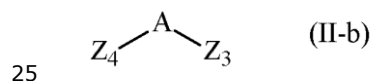
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{14} , A , W og n er som definert for formel (I) og Alk er som definert tidligere,

idet $Alk-O-C(=O)-$ esterfunksjonen av hvilken forbindelse av formel (VI) hydrolyseres for å gi karboksylsyren, som eventuelt kan reageres med en alkohol av formel $R_8'-OH$ eller en klorinert forbindelse av formel $R_8'-Cl$ hvor R_8' representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe, en $-CHR_aR_b$ -gruppe, en arylgruppe, en heteroarylgruppe, en arylalkyl(C_1 - C_6)-gruppe eller en heteroaralkyl(C_1 - C_6)-gruppe, R_a og R_b er som definert for formel (I),

for å gi forbindelsen av formel (I), som kan bli rensert i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk, som, om ønsket, blir konvertert til sine addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base og som eventuelt separeres til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,

idet det er underforstått at ved hvert tidspunkt som blir ansett som passende under forløpet av prosessen beskrevet ovenfor, kan enkelte grupper (hydroksy, amino ...) av utgangsreagensene eller av syntese-intermediatene bli beskyttet, etterfølgende avbeskyttet og funksjonalisert som krevet av syntesen.

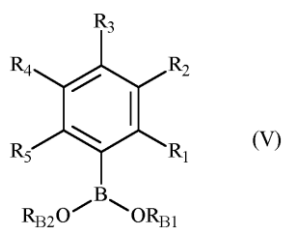
34. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes som utgangsmateriale forbindelsen av formel (II-b)



25

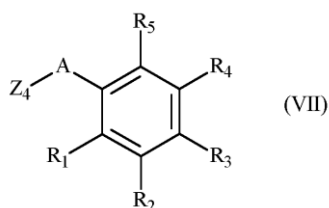
hvor Z_3 representerer jod, Z_4 representerer klor, hydroksy og A er som definert for formel (I) hvor 1 er bundet til Z_4 -gruppen og 2 er bundet til Z_3 -gruppen,

hvilken forbindelse av formel (I) underkastes kobling med en forbindelse av formel (V):

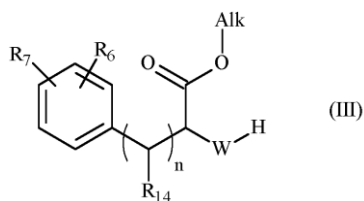


hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som definert for formel (I) og R_{B1} og R_{B2} representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6) alkylgruppe eller R_{B1} og R_{B2} danner med oksygenet som bærer dem, en eventuelt metylert ring,

5 for å gi forbindelsen av formel (VII):



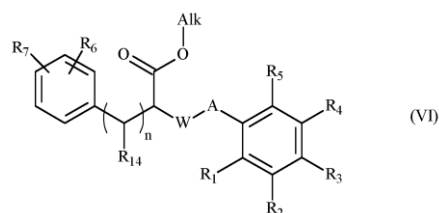
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 og A er som definert for formel (I) og Z_4 er som definert tidligere, idet forbindelsen av formel (VII) videre underkastes kobling med forbindelsen av formel (III):



10

hvor R_6 , R_7 , R_{14} , W og n er som definert for formel (I) og Alk representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

for å gi forbindelsen av formel (VI):



15 hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{14} , A, W og n er som definert for formel (I) og Alk er som definert tidligere,

hvor Alk-O-C(O)- esterfunksjonen av hvilken forbindelse av formel (VI) hydrolyseres for å gi karboksylsyren som eventuelt kan reageres med en alkohol av formel R_8' -OH eller

en klorinert forbindelse av formel $R_8'-Cl$ hvor R_8' representerer en lineær eller forgrenet (C_1-C_8)alkylgruppe, en $-CHR_aR_b$ -gruppe, en arylgruppe, en heteroarylgruppe, en arylalkyl(C_1-C_6)-gruppe eller en heteroarylalkyl(C_1-C_6)-gruppe, R_a og R_b er som definert for formel (I),

- 5 for å gi forbindelsen av formel (I) som kan renses i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk som, om ønsket, konverteres til sine addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base og som eventuelt separeres til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,

- idet det er underforstått at på ethvert tidspunkt som regnes som passende under
10 forløpet av prosessen beskrevet ovenfor, kan enkelte grupper (hydroksy, amino ...) av utgangsreagensene eller av synteseintermediatene bli beskyttet, etterfølgende avbeskyttet og funksjonalisert som krevet av syntesen.

35. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 32 eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk
15 akseptabel syre eller base i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

36. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 35 for anvendelse som pro-
apoptotiske midler.

20

37. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 36 for anvendelse ved behandling av kreft og av auto-immune og immunsystemsykdommer.

38. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 37 for anvendelse ved behandling av
25 kreft i blæren, hjernen, bryst og uterus, kroniske lymfoide leukemier, kreft i tarmen, spiserøret og leveren, lymfoblastiske leukemier, akutte myeloide leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, ovariekreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft og småcellet lungekreft.

39. Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 32 eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base for anvendelse ved
30 behandling av kreft i blæren, hjernen, bryst og uterus, kroniske lymfoide leukemier, kreft i tarmen, spiserøret og leveren, lymfoblastoide leukemier, akutte myeloide leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, ovariekreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft og småcellet lungekreft.

35

40. Kombinasjon av en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 32 med et antikreft-middel valgt fra genotoksiske midler, mitotiske gifter, anti-metabolitter, proteasom-inhibitorer, kinase-inhibitorer og antistoffer.

41. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 40 for anvendelse ved behandling av kreft.

42. Kombinasjon ifølge krav 40 for anvendelse ved behandling av kreft.

5

43. Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 32 for anvendelse ved behandling av kreft som krever radioterapi.