



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313849 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.02.22
(86)	European Application Nr.	16731155.4
(86)	European Filing Date	2016.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.23, FR, 1555753
(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
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, Frankrike Vernalis (R&D) Limited, Granta Park, Cambridge CB21 6GB, Storbritannia
(72)	Inventor	SZLÁVIK, Zoltán, Költő utca 2-4 D/2, 1121 Budapest, Ungarn PACZAL, Attila, Örkény u. 95., H-1158 Budapest, Ungarn BÁLINT, Balázs, Lehel utca 18, 2151 Fót, Ungarn KOTSCHY, András, Ámos Vezér u.4, 2045 Törökbálint, Ungarn CHANRION, Maïa, 14 rue de la Galiote Apt D441, 92130 Issy Les Moulineaux, Frankrike GENESTE, Olivier, Bâtiment A 17 rue Crevel Duval, 92500 Rueil Malmaison, Frankrike 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, H-1139 Budapest, Ungarn PROSZENYÁK, Ágnes, Naszád utca 20, 1037 Budapest, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

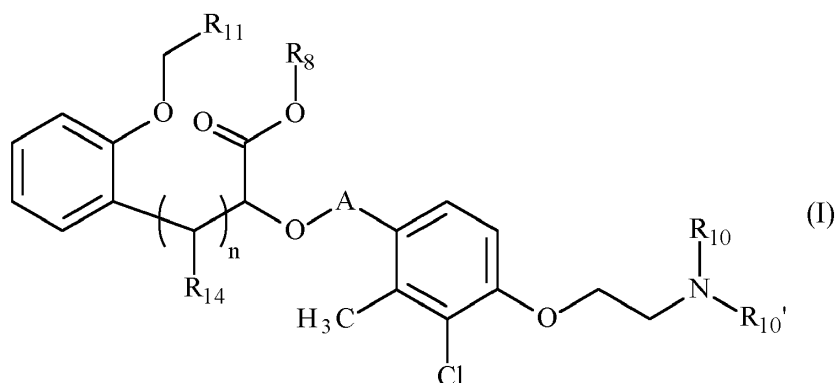
(54) Title **NEW HYDROXYACID DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/110890
WO-A1-2013/072694
EP-A1- 2 886 545
CN-B- 102 464 667

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

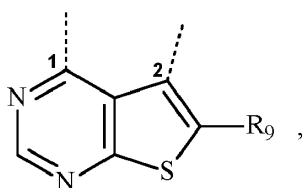
1. Forbindelse av formel (I):



hvor:



A representerer gruppen



der 1 er bundet til oksygenatomet og 2 er bundet til fenylingen,



R₈ representerer et hydrogenatom, en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₈)alkylgruppe, en -CHR_aR_b-gruppe eller en heteroarylalkyl(C₁-C₆)-gruppe,



R₉ representerer en 4-fluorfenylgruppe,



R₁₀ og R_{10'} representerer metylgruppe, eller substituentene i paret (R₁₀, R_{10'}) danner sammen en 4-metyl-piperazinygruppe eller en 4-etyl-piperazinygruppe,



R₁₁ representerer -Cy₅-Cy₆,



R₁₄ representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe,



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,



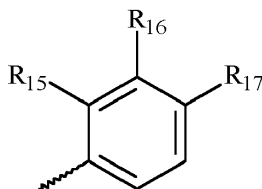
R_c og R_c' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet (C₁-C₈)alkylgruppe, en sykloalkylgruppe, en (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en (C₁-C₆)alkoksykarbonyl(C₁-C₆)alkylgruppe, eller substituentene i paret (R_c, R_c') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem en ikke-aromatisk ring sammensatt av fra 5 til 7 ringmedlemmer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, idet det skal forstås at det aktuelle nitrogenet kan være substituert med en gruppe som representerer en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,



Cy₅ representerer en heteroarylgruppe,



Cy₆ representerer



eller Cy₆ representerer en heteroarylgruppe som er substituert med en gruppe valgt fra -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O⁻)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; hydroksy; hydroksy(C₁-C₆)alkyl; -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkyl; eller -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,



R₁₅ representerer et hydrogenatom; en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe; eller en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe,



R₁₆ representerer et hydrogenatom; en hydroksygruppe; en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe; en (CH₂)_r-Y-X-O-P(O)(OR₂₀)₂-gruppe; en -O-P(O)(O⁻)₂-gruppe; en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃-gruppe; eller en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe,



R₁₇ representerer et hydrogenatom; en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en -O-P(O)(OR₂₀)₂-gruppe; en -O-P(O)(O⁻)₂-gruppe; en hydroksygruppe; en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe; en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe; eller en aldonsyre,



X representerer en $-(\text{CH}_2)_s$ -gruppe eller en $-\text{C}(\text{O})$ -gruppe,



Y representerer en binding eller et oksygenatom,



R_{18} representerer et hydrogenatom eller en $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoksy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe,



R_{19} representerer et hydrogenatom eller en hydroksy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe,



R_{20} representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe,



R_{21} og R_{21}' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom, en lineær eller forgrenet ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe eller en hydroksy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe, eller substituentene i paret (R_{21} , R_{21}') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem en aromatisk eller ikke-aromatisk ring sammensatt av fra 5 til 7 ringmedlemmer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, idet det skal forstås at den resulterende ringen kan være substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe,



R_{22} representerer en (C_1-C_6) alkoksy (C_1-C_6) alkylgruppe, en $-(CH_2)_p-$
 $NR_{24}R_{24}'$ -gruppe eller en $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ -gruppe,



R_{23} representerer et hydrogenatom eller en (C_1-C_6) alkoksy $(C_1-$
 $C_6)$ alkylgruppe,
 eller substituentene i paret (R_{22}, R_{23}) danner sammen med
 nitrogenatomet som bærer dem en aromatisk eller ikke-aromatisk ring
 sammensatt av fra 5 til 18 ringmedlemmer, som i tillegg til
 nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra oksygen,
 svovel og nitrogen, idet det skal forstås at den resulterende ringen kan
 være substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom, en
 lineær eller forgrenet (C_1-C_6) alkylgruppe eller en heterosykloalkylgruppe,



R_{24} og R_{24}' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom eller
 en lineær eller forgrenet (C_1-C_6) alkylgruppe,
 eller substituentene i paret (R_{24}, R_{24}') danner sammen med
 nitrogenatomet som bærer dem en aromatisk eller ikke-aromatisk ring
 sammensatt av fra 5 til 7 ringmedlemmer, som i tillegg til nitrogenatomet
 kan inneholde fra ett til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og
 nitrogen, idet det skal forstås at den resulterende ringen kan være
 substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom eller en
 lineær eller forgrenet (C_1-C_6) alkylgruppe,



n er et heltall lik 1,



p er et heltall lik 0, 1 eller 2,



q er et heltall lik 1, 2, 3 eller 4,



r og s er uavhengig et heltall lik 0 eller 1, med det forbeholdet at R₁₅, R₁₆ og R₁₇ ikke sammen kan representere et hydrogenatom og R₁₅ ikke kan representere en metoksyetoksygruppe, det skal forstås at:

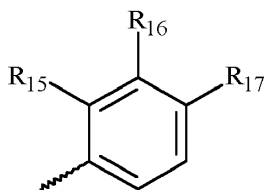
- «aryl» betyr en fenyl-, naftyl-, bifenyl-, indanyl- eller indenylgruppe,
- «heteroaryl» betyr en hvilken som helst mono- eller bisyklisk gruppe sammensatt av fra 5 til 10 ringmedlemmer, som har minst én aromatisk del og inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,
- «sykloalkyl» betyr en hvilken som helst mono- eller bisyklisk ikke-aromatisk karbosyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringmedlemmer,
- «heterosykloalkyl» betyr en hvilken som helst mono- eller bisyklisk ikke-aromatisk karbosyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringmedlemmer, og som inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, som kan inkludere sammensmeltede, brodannede eller spiroringsystemer, idet det er mulig for aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- og heterosykloalkylgruppene definert på denne måten og alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkoksygruppene å substitueres med fra 1 til 5 grupper valgt fra eventuelt substituert lineært eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, eventuelt substituert lineært eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy, eventuelt substituert

(C₁-C₆)alkyl-S-, hydroksy, okso (eller N-oksid der hensiktsmessig), nitro, cyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', lineært eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkyl, trifluormetoksy eller halogen, idet det skal forstås at R' og R'' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom eller en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, og idet det skal forstås at ett eller flere av karbonatomene til de foregående mulige substituentene kan deutereres, deres enantiomerer, diastereoisomerer og atropisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelser ifølge krav 1, hvori R₁₄ representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en hydroksymetylgruppe eller en hydroksyetylgruppe.

3. Forbindelser ifølge krav 1, hvori Cy₅ representerer en pyrimidinylgruppe, en pyrazolylgruppe, en triazolylgruppe, en pyrazinylgruppe eller en pyridinylgruppe.

4. Forbindelser ifølge krav 1, hvori Cy₆ representerer



hvori R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er som definert i krav 1.

5. Forbindelser ifølge krav 1, hvori R₁₆ og R₁₇ representerer et hydrogenatom og R₁₅ representerer en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe; eller en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe.

6. Forbindelser ifølge krav 1, hvori R₁₅ og R₁₇ representerer et hydrogenatom og R₁₆ representerer en hydroksygruppe; en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe; en -O-P(O)(OR₂₀)₂-gruppe; en -O-P(O)(O⁻)₂-gruppe; en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en -(CH₂)_p-O-

C(O)-NR₂₂R₂₃-gruppe; en (CH₂)_r-Y-X-O-P(O)(OR₂₀)₂-gruppe eller en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe.

7. Forbindelser ifølge krav 1, hvori R₁₅ og R₁₆ repræsenterer et hydrogenatom og R₁₇ repræsenterer en -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀-gruppe; en -O-P(O)(OR₂₀)₂-gruppe; en -O-P(O)(O⁻)₂-gruppe; en hydroksygruppe; en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe; en -(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-heterosykloalkylgruppe; en -Y-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁'-gruppe; eller en aldonsyre.

8. Forbindelser ifølge krav 1, som er:

- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(3-hydroksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(4-hydroksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy(fenyl)propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-{[2-(3-(hydroksymetyl)fenyl)pyrimidin-4-yl(metoksy)fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-{[2-(4-(hydroksymetyl)fenyl)pyrimidin-4-yl(metoksy)fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[2-{2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl]metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[2-{2-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl]metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(2-

- {2-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]etoksy}fenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-[2-(metoksymetyl)fenyl]pyrimidin-4-yl(metoksy)fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-[2-[(2-metoksyetoksy)metyl]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-[2-[(2-hydroksyetoksy)metyl]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-[(2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]metyl}fenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[(2-hydroksyetoksy)metyl]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimetoksypropan-2-yl)oksy]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-dimetoksypropan-2-yl)oksy]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-[4-(2,3-dihydroksypropoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
 - metyl-6-*O*-{3-[4-[(2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl]-α-D-mannopyranosid;

- metyl-6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl- α -D-mannopyranosid;*
- metyl-6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl}- α -D-mannopyranosid;*
- metyl-6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl}-2,3,4-tri-*O*-metyl- α -D-mannopyranosid;*
- 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl}-D-mannopyranose;*
- 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenyl}-D-mannonsyre;*
- 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]benzyl]oksy)etyliden]- β -D-mannopyranose;*
- (2*R*)-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[(α -D-mannopyranosyloksy)metyl]fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;*
- (2*R*)-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[4-(2-hidroksyetyl)fenyl]pyrimidin-4-yl]metoksy)fenyl]propansyre;*
- (2*R*)-2-[[5*S_a]-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[2-(2,3-dihidroksypropoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl]metoksy)fenyl]propansyre;*

- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[2-(2-hydroksyetoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl}metoksy)fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-dihydroksypropoksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[3-(fosfonooksy)fenyl]pyrimidin-4-yl}metoksy)fenyl]propansyre;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy]etyl]fenoksy)metyl]pyrimidin-2-yl]fenylfosfat;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[3-(2-hydroksyetoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl}metoksy)fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-2-[(2-{4-[2-(2-hydroksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;

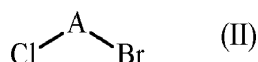
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[3-(15-hidroksy-3-okso-2,7,10,13-tetraoksa-4-azapentadec-1-yl)fenyl]pyrimidin-4-yl}metoksy)fenyl]propansyre;
- (2*R*)-3-(2-{{2-(3-{{(1,4'-bipiperidin-1'-ylkarbonyl)oksy)metyl}fenyl}pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{{2-(3-{2-[2-(2-hidroksyetoksy)etoksy]etoksy}fenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-hidroksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-2-[(2-{3-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[[[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-{{[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[[[2-(morfolin-4-yl)etyl]karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;

- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[[[2-(dimetylamino)etyl]karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[[[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-3-[2-({2-[3-({[bis(2-metoksyetyl)karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(3-{[(1,4,7,10,13-pentaoksa-16-azasyklooktadekan-16-ylkarbonyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy}fenyl)propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-[2-({2-[3-(2,3-dihidroksypropoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl]propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]etoksy}fenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-3-(2-{[2-(3-{2-[bis(2-hidroksyetyl)amino]etoksy}fenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy]fenyl)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl]-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[[[2-(piperidin-1-yl)etyl]karbamoyl]oksy)metyl]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;

- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[2-(morfolin-4-yl)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-3-(2-{[2-(4-{2-[bis(2-hydroksyetyl)amino]etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy]-1,3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-hydroksyetoksy)etoksy]etoksy}fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl} propansyre;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{4-[2-(morfolin-4-yl)etoksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;
- 4-[4-({2-[(2*R*)-2-karboksy-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}etyl]fenoksy)metyl}pyrimidin-2-yl]fenylfosfatdinatriumsalt;
- 1-[(etoksykarbonyl)oksy]etyl-(2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-dimetoksypropan-2-yl)oksy]fenyl}pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propanoat;
- (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-{2-[(2-[5-(hydroksymetyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl)metoksy]fenyl}propansyre;

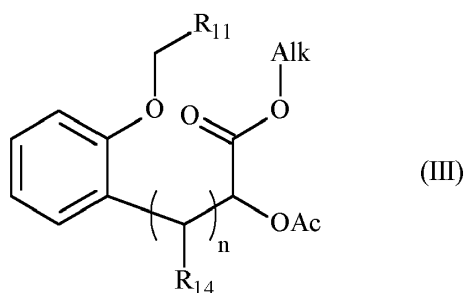
- (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oksy}-3-(2-[[2'-(hydroksymetyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl]metoksy]fenyl)propansyre.

9. Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, **karakterisert ved at** det som startmateriale anvendes forbindelsen av formel (II):

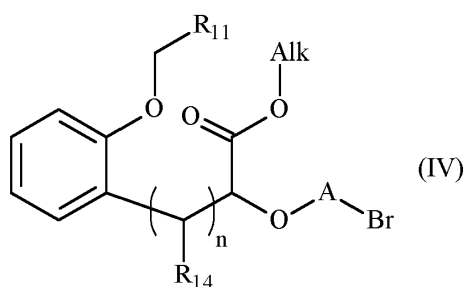


hvor A er som definert for formel (I) der 1 er bundet til kloratomet og 2 er bundet til bromatomet,

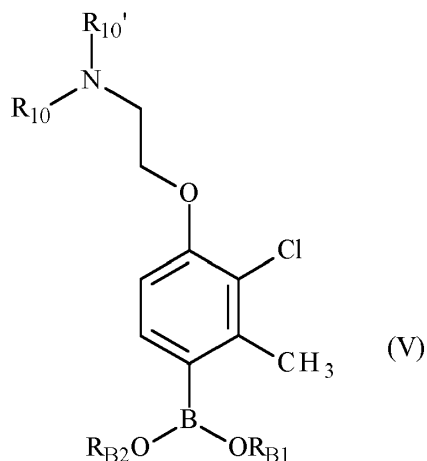
forbindelsen av formel (II) utsettes for kobling med en forbindelse av formel (III):



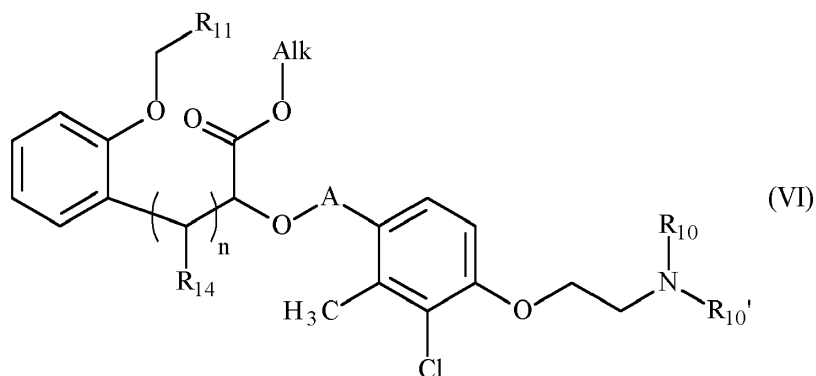
hvor R_{11} , R_{14} og n er som definert for formel (I), og Alk representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, for å gi forbindelsen av formel (IV):



hvor R_{11} , R_{14} , A og n er som definert for formel (I) og Alk er som definert før, forbindelse av formel (IV) som videre utsettes for kobling med forbindelse av formel (V):



hvor R_{10} og R_{10}' 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, for å gi forbindelsen av formel (VI):



hvor R_{10} , R_{10}' , R_{11} , R_{14} , A og n er som definert for formel (I) og Alk er som definert tidligere, Alk-O-C(O)-esterfunksjonen som forbindelsen av formel (VI) hydrolyseres med for å gi karboksylsyren, som eventuelt kan reageres med en alkohol av formel $Rs'-OH$ eller en klorert forbindelse av formel $Rs'-Cl$ hvor R_8' representerer en eventuelt substituert lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe, en $-CHRaRb$ -gruppe, eller en heteroarylalkyl(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 renses i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk, som om ønskelig omdannes til sine addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base og som eventuelt separeres til sine enantiomerer, diastereoisomerer og

atropisomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk, idet det skal forstås at til enhver tid som anses hensiktsmessig i løpet av prosessen beskrevet ovenfor, kan noen grupper (hydroksy, amino...) av startreagensene eller av syntesemellomproduktene beskyttes, følgende avbeskyttes og funksjonaliseres, som kreves av syntesen.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base i kombinasjon med ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for anvendelse som pro-apoptotiske midler.

12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 11 i behandlingen av kreftformer og autoimmune sykdommer og immunsystemsykdommer.

13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 i behandlingen av kreftformer i blære, hjerne, bryst og livmor, kronisk lymfatiske leukemier, kreft i tykktarm, spiserør og lever, lymfoblastiske leukemier, akutte myelogene leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, bukspyttkjertelkreft og småcellet lungekreft.

14. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 i fremstillingen av medikamenter for anvendelse som pro-apoptotiske midler.

15. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 i fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandlingen av kreftformer og autoimmune sykdommer og immunsystemsykdommer.

16. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 i fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandlingen av kreftformer i blære, hjerne, bryst og livmor, kronisk lymfatiske leukemier, kreft i tykktarm, spiserør og lever, lymfoblastiske leukemier, akutte myelogene leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertel og småcellet lungekreft.

17. Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, for anvendelse i behandlingen av kreftformer i blære, hjerne, bryst og livmor, kronisk lymfatiske leukemier, kreft i tykktarm, spiserør og lever, lymfoblastiske leukemier, akutte myelogene leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertel og småcellet lungekreft.

18. Anvendelse av en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, i fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandlingen av kreftformer i blære, hjerne, bryst og livmor, kronisk lymfatiske leukemier, kreft i tykktarm, spiserør og lever, lymfoblastiske leukemier, akutte myelogene leukemier, lymfomer, melanomer, ondartede hemopatier, myelomer, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertel og småcellet lungekreft.

19. Kombinasjon av en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 med et middel mot kreft valgt fra genotoksiske midler, mitotiske giftstoffer, anti-metabolitter, proteasominhibitorer, kinaseinhibitorer og antistoffer.

20. Farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon ifølge krav 19 i kombinasjon med ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

21. Kombinasjon ifølge krav 19 for anvendelse i behandlingen av kreft.

22. Anvendelse av en kombinasjon ifølge krav 19 i fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandlingen av kreft.

23. Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandlingen av kreftformer som krever strålebehandling.