



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313850 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

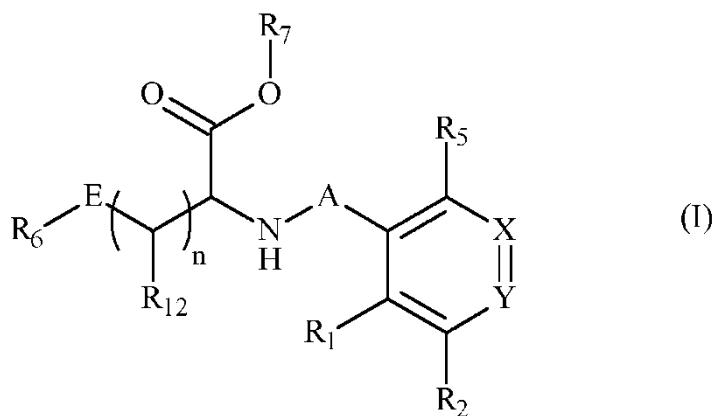
(21)	Translation Published	2019.02.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.03
(86)	European Application Nr.	16731158.8
(86)	European Filing Date	2016.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.23, FR, 1555747
(84)	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, 100 Berkshire Place Wharfedale Road, Winnersh Berkshire RG41 5RD, Storbritannia
(72)	Inventor	SZLÁVIK, Zoltán, Költő utca 2-4 D/2, 1121 Budapest, Ungarn SZABÓ, Zoltán, Vitorla utca 27. 2/8, H-1031 Budapest, Ungarn CSÉKEI, Márton, Madách Imre u. 22. 11. lph. 3/8, 2120 Dunakeszi, Ungarn PACZAL, Attila, Orjárat u. 95., 1158 Budapest, Ungarn KOTSCHY, András, Álmos Vezér u.4, 2045 Törökbálint, Ungarn BRUNO, Alain, 35 avenue de la grande armée, 75116 Paris, Frankrike GENESTE, Olivier, Bâtiment A17 rue Crevel Duval, 92500 Rueil-Malmaison, Frankrike CHEN, I-Jen, 14 Janes Court, Cambridge Cambridgeshire CB1 3JJ, Storbritannia DAVIDSON, James Edward Paul, 2 Granta TerraceGreat Shelford, Cambridge Cambridgeshire CB22 5DJ, Storbritannia MURRAY, James Brooke, 21 Parsonage Way, Linton Cambridgeshire CB21 4YL, Storbritannia ONDI, Levente, Vadrózsa u. 32, 2112 Veresegyház, Ungarn RADICS, Gábor, Hunyadi János u. 34, 2030 Érd, Ungarn SIPOS, Szabolcs, Röppentyű utca 21-23.A épület 3/10, H-1139 Budapest, Ungarn PROSZENYÁK, Ágnes, Naszád utca 20, 1037 Budapest, Ungarn PERRON-SIERRA, Françoise, 37 bis rue des Plantes, 75014 Paris, Ungarn BÁLINT, Balázs, Lehel utca 18, 2151 Fót, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

- (54) Title **NEW AMINOACID DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**
- (56) References
Cited: WO-A1-2013/110890, CN-B- 102 464 667, WO-A1-2013/072694

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/>

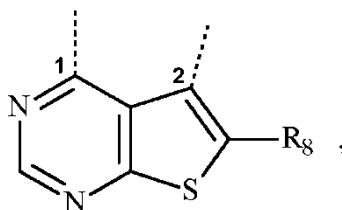
Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I):



hvor:

- 5 ♦ A representerer gruppen



hvor **1** er bundet til -NH-gruppen og **2** er bundet til den aromatiske ring,

- ♦ E representerer en cykloalkylgruppe, en heterocykloalkylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
- 10 ♦ X representerer et nitrogenatom eller en C-R₄-gruppe,
- ♦ Y representerer et nitrogenatom eller en C-R₃-gruppe,
- ♦ R₁ representerer et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkylgruppe, en hydroksygruppe, en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller
- 15 alkylgruppe, en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoxygruppe, -S-(C₁-C₆)alkyl, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-

OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

- ♦ R₂, R₃, R₄ og R₅ representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller
 5 forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkylgruppe, en hydroksygruppe, en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe, -S-(C₁-C₆)alkyl, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' eller -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
 10 R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' eller -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

eller substituentene av parret (R₁, R₂) danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7 ringelementer, som kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel
 15 og nitrogen, hvor det er underforstått at den dannede ring kan være substituert med fra 1 til 2 grupper valgt fra halogen, rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)-alkyl, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -NR₁₁R₁₁', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ eller okso,

- ♦ R₆ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en
 20 rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkylgruppe, en hydroksygruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe, -S-(C₁-C₆)alkyl, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -O-C(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' eller -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
 25 OR₉', -alkyl(C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉' eller -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

♦ R₇ representerer et hydrogenatom, en rettkjedet 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,

- ♦ R₈ representerer en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en
 30 rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkenylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkynylgruppe, -Cy₂, et halogenatom, en cyanogruppe, -C(O)-R₁₁ eller -C(O)-NR₁₁R₁₁',

♦ R_9 og R_9' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

eller substituentene av parret (R_9 , R_9') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en aromatisk eller ikke-aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7

5 ringelementer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogen kan være substituert med en gruppe som representerer et hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

♦ R_{10} representerer $-Cy_3$, $-Cy_3$ -alkyl(C_0 - C_6)- Cy_4 , $-C(O)-NR_9R_9'$, $-NR_9R_9'$, $-OR_9$,
10 $-NR_9-C(O)-R_9'$, $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- OR_9 , $-SO_2-R_9$, $-C(O)-OR_9$ eller $-NH-C(O)-NH-R_9$,

♦ R_{11} og R_{11}' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

♦ R_{12} representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en hydroksy- (C_1 - C_6)alkylgruppe,

15 ♦ R_a representerer et hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)-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
20 rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe, en cykloalkylgruppe, en (C_1 - C_6)-alkoksy(C_1 - C_6)alkylgruppe, en (C_1 - C_6)alkoksykarbonyl(C_1 - C_6)alkylgruppe,

eller substituentene av parret (R_c , R_c') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7 ringelementer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen
25 og nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogen kan være substituert med en gruppe som representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

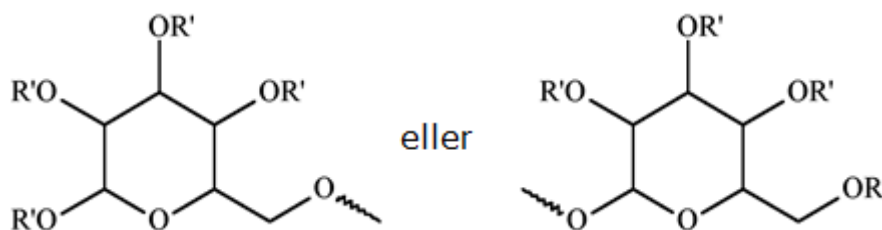
♦ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 og Cy_4 uavhengig av hverandre representerer en cykloalkylgruppe, en heterocykloalkylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

♦ n er et heltall som er lik 0, 1 eller 2,

hvor det er underforstått at:

- "aryl" betyr en fenyl-, naftyl- eller bifenyylgruppe,
- "heteroaryl" betyr hvilken som helst mono- eller bi-cykliske gruppe satt
5 sammen av fra 5 til 10 ringelementer, som har minst én aromatisk enhet og inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,
- "cykloalkyl" betyr hvilken som helst mono- eller bi-cyklisk, ikke-aromatisk karbocyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringelementer,
- "heterocykloalkyl" betyr hvilken som helst mono- eller bi-cyklisk, ikke-
10 aromatisk karbocyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 10 ringelementer, og som inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, hvilken gruppe kan omfatte kondenserte, broforsynte eller spiro-ringsystemer,

hvor de slik definerte aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- og heterocykloalkylgrupper og
alkyl-, alkenyl-, alkynyl- og alkoksygrupper kan være substituert med fra 1 til 4
15 grupper valgt fra valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl, valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkenyl, valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C₂-C₆)alkynyl, valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)-alkoksy, valgfritt substituert (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroksy, hydroksy(C₁-C₆)alkyl, okso (eller *N*-oksid hvor passende), nitro, cyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-
20 NR'R", -O-C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkyl, trifluormetoksy, halogen eller et aldoheksose med formel:



hvor i hver R' er uavhengig;

hvor det er underforstått at R' og R'' uavhengig av hverandre representerer et hydrogenatom eller en valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe og M⁺ representerer et farmasøytisk akseptabelt énverdig kation,

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

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

- ♦ R₁ og R₂ uavhengig av hverandre representerer et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en hydroksygruppe, en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe,
- 10 eller substituentene av parret (R₁, R₂) danner sammen med karbonatomene som bærer dem, en aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7 ringelementer, som kan inneholde fra 1 til 3 nitrogenatomer, hvor det er underforstått at den dannede ring kan være substituert med fra 1 til 2 grupper valgt fra halogen, rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl eller -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉',
- 15 ♦ R₃ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en hydroksygruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe eller -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₉R₉',
- ♦ R₄ og R₅ representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom, et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en hydroksygruppe,
20 en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe,
- ♦ R₆ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)polyhalogenalkylgruppe, en hydroksygruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksygruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, -alkyl(C₀-C₆)-NR₉R₉', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₀ eller -C(O)-NR₉R₉',
25
- ♦ R₇ representerer et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₈)alkylgruppe, en -CHR_aR_b-gruppe eller en heteroarylalkyl(C₁-C₆)gruppe,

♦ R_8 representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C_2 - C_6)alkenylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C_2 - C_6)alkynylgruppe, $-Cy_2$, et halogenatom eller $-C(O)-R_{11}$,

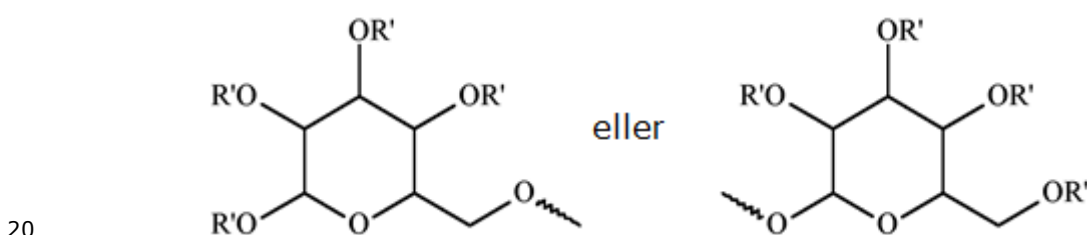
♦ R_9 og R_9' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en
5 rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

eller substituentene av parret (R_9 , R_9') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7 ringelementer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogen kan være substituert
10 med en gruppe som representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

♦ R_{10} representerer $-Cy_3$ eller $-Cy_3$ -alkyl(C_0 - C_6)- Cy_4 ,

♦ R_{11} representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

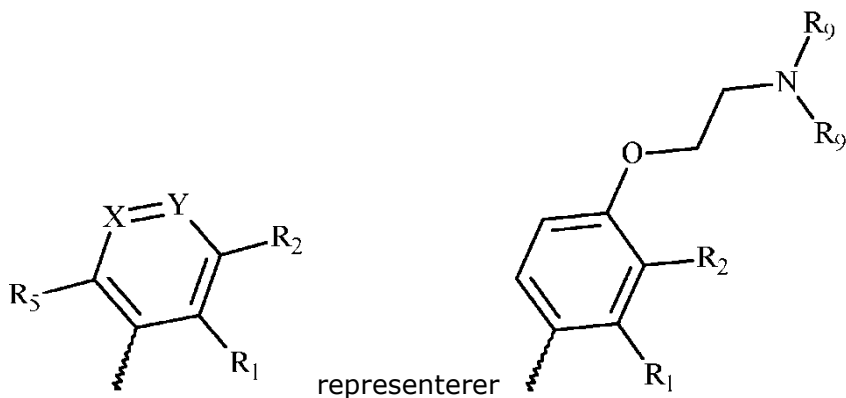
hvor de slik definerte aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- og heterocykloalkylgrupper og alkyl-, alkenyl-, alkynyl- og alkoksygrupper kan være substituert med fra 1 til 4
15 grupper valgt fra valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkyl, valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksy, hydroksy, okso (eller *N*-oksid hvor passende), $-C(O)-OR'$, $-C(O)-NR'R''$, $-O-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-O-P(O)(OR')_2$, $-O-P(O)(O^-M^+)_2$, rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)polyhalogenalkyl, halogen eller et aldoheksose med formel:



hvor i hver R' er uavhengig; hvor det er underforstått at R' og R'' representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe og M^+ representerer et farmasøytisk akseptabelt énverdig kation.

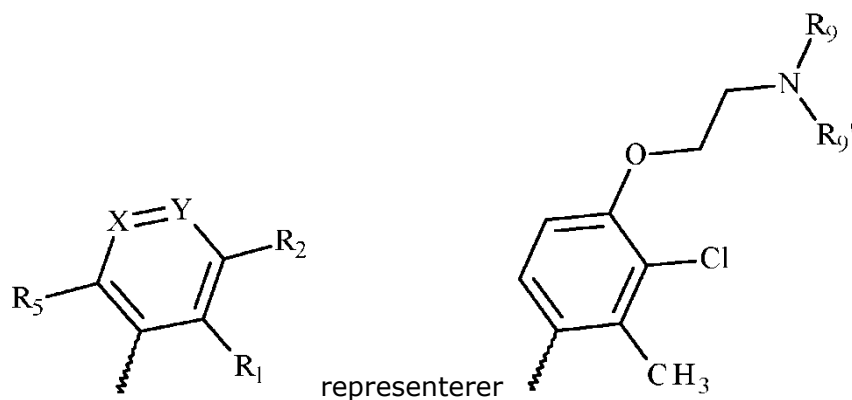
25 3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor n er et heltall som er lik 1.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor minst én gruppe valgt fra R_2 , R_3 , R_4 og R_5 ikke representerer et hydrogenatom.
5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{12} representerer et hydrogenatom.
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_1 representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe eller et halogenatom.
7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_2 representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe, en hydroksygruppe eller et halogenatom.
8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X representerer en C- R_4 -gruppe.
9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Y representerer en C- R_3 -gruppe.
10. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 og R_5 representerer et hydrogenatom.
11. Forbindelse ifølge krav 1, hvor substituentene av parret (R_1 , R_5) er identiske og substituentene av parret (R_2 , R_4) er identiske.
12. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:



15. hvor R_1 , R_2 , R_9 og R_9' har betydningene angitt i krav 1.

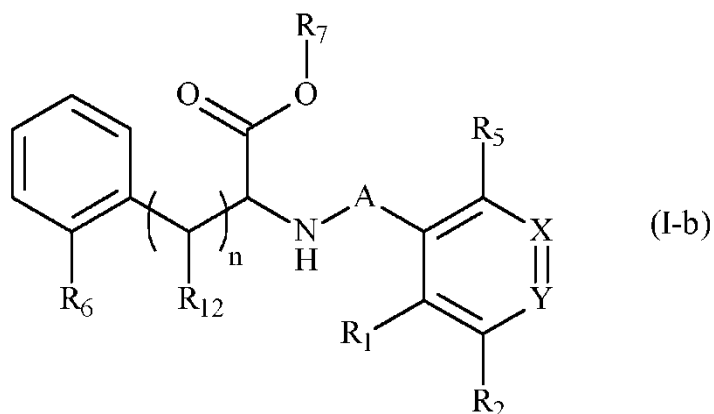
13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:



hvor R_9 og $R_{9'}$ har betydningene angitt i krav 1.

14. Forbindelse ifølge krav 1, hvor E representerer en fenygruppe, et pyridin-2-yl, en cykloheksylgruppe, en pyrazol-1-ylgruppe, en cyklopentylgruppe, en indol-4-ylgruppe, en cyklopropylgruppe, en pyridin-3-ylgruppe, en indol-3-ylgruppe, en naft-1-ylgruppe, en imidazol-4-ylgruppe eller en pyridin-4-ylgruppe.

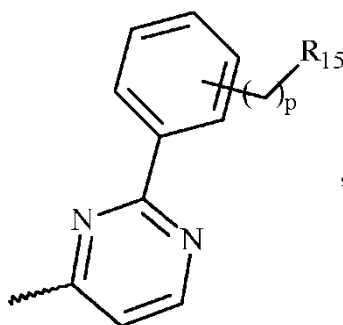
15. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse med formel (I-b):



hvor R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , X, Y, A og n har betydningene angitt for formel (I).

16. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_6 representerer et hydrogenatom; et fluoratom; et kloratom; et bromatom; en metylgruppe; en trifluormetylgruppe; en hydroksygruppe; en metoksygruppe; en rettkjedet (C_1 - C_6)alkoksygruppe substituert med halogenatomer, en $-C(O)-NR'R''$ -gruppe eller en $-NR'R''$ -gruppe; et cyano; en nitrogruppe; en aminometylgruppe; en benzylgruppe; $-O$ -alkyl(C_1 - C_6)- R_{10} ; $-C(O)-NR_9R_{9'}$.

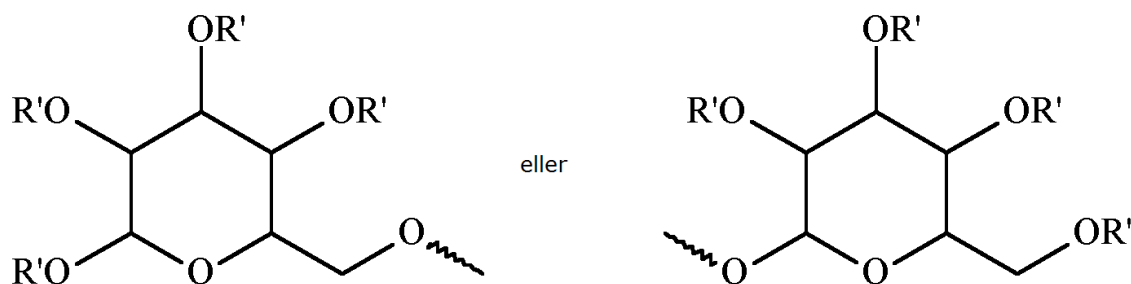
17. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_7 representerer et hydrogenatom, en valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en $-CHR_aR_b$ -gruppe eller en heteroarylalkyl(C_1 - C_6)gruppe.
18. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_8 representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_2 - C_6)alkynylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe.
19. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_9 og R_9' uavhengig av hverandre representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, eller substituentene av parret (R_9 , R_9') danner sammen med nitrogenatomet som bærer dem, en ikke-aromatisk ring satt sammen av fra 5 til 7 ringelementer, som i tillegg til nitrogenatomet kan inneholde fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, hvor det er underforstått at det aktuelle nitrogen kan være substituert med en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe.
20. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_{10} representerer $-Cy_3$ eller $-Cy_3$ -alkyl(C_0 - C_6)- Cy_4 .
21. Forbindelse ifølge krav 20, hvor Cy_3 representerer en cykloalkylgruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe.
22. Forbindelse ifølge krav 20, hvor Cy_4 representerer fenylgruppe eller en morfolinylgruppe.
23. Forbindelse ifølge krav 20, hvor R_{10} representerer



20

hvor p er et heltall som er lik 0 eller 1, og R_{15} representerer et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en valgfritt substituert rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkoksygruppe, en $-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$ -gruppe, en $-O-P(O)(OR')_2$ -gruppe, en $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ -gruppe, en $-O-C(O)-$

NR₁₈R₁₉-gruppe, en di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkoksygruppe, et halogenatom eller et aldoheksose med formel:



hvor i hver R' er uavhengig;

5 hvor det er underforstått at:

- ♦ R' representerer et hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)-alkylgruppe,
- ♦ R₁₆ representerer et hydrogenatom eller en (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe,
- 10 ♦ R₁₇ representerer et hydrogenatom eller en hydroksy(C₁-C₆)alkylgruppe,
- ♦ R₁₈ representerer et hydrogenatom eller en (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe,
- ♦ R₁₉ representerer en (C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)alkylgruppe, en -(CH₂)_r-NR₉R₉'-gruppe eller en -(CH₂)_r-O-(CHR₁₆-CHR₁₇-O)_q-R'-gruppe,
- 15 ♦ q er et heltall som er lik 1, 2 eller 3 og r er et heltall som er lik 0 eller 1,
- ♦ M⁺ representerer et farmasøytisk akseptabelt énverdig kation.

24. Forbindelse ifølge krav 23, hvor aldeksoset er D-mannose.

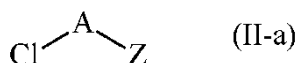
25. Forbindelse ifølge krav 1, som er:

- N-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoksy]-*D*-fenylalanin,
- 20

- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoksypyrimidin-4-yl)metoksy]-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(furan-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoksy-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoksy-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(2,2,2-trifluoretoksy)-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(pyridin-2-ylmetoksy)-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoksy]-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoksy]-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[(2-etoksypyrimidin-4-yl)metoksy]-*D*-fenylalanin,
- 2-[(1-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoksy]-*N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-fenylalanin,

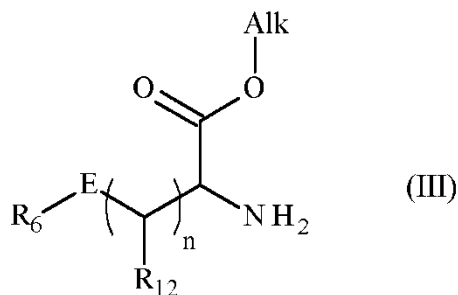
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifluoretoksy)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(5-fluorfuran-2-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-metoksy-*D*-fenylalanin,
- 2-[(1-tert-butyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoksy]-*N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyetyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifluoretyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morfolin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifluoretoksy)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin,
- *N*-[5-{3-klor-4-[2-(dimetyl amino)etoksy]-2-metyl fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[1-(2,2,2-trifluoretyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,

- *N*-[5-{3-klor-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-2-metylfenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)-tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(morfolin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,
 - *N*-[5-{3-klor-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-2-metylfenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)-tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2,2,2-trifluoretoksy)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,
 - *N*-[5-{3-klor-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-2-metylfenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)-tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalanin,
 - *N*-[5-{3-klor-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-2-metylfenyl}-6-(4-fluorfenyl)-tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyetoksy)fenyl]pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin;
 - etyl-*N*-[(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]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalaninat;
 - etyl-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-klor-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]metoksy}-*D*-fenylalaninat;
 - etyl-*N*-[(5*S_a*)-5-{3-klor-4-[2-(dimetylamino)etoksy]-2-metylfenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalaninat;
 - *N*-[5-{3,5-diklor-2,6-dimetyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoksy]fenyl}-6-(4-fluorfenyl)tieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl]-metoksy}-*D*-fenylalanin.
26. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som utgangsstoff brukes en forbindelse med formel (II-a):



hvor Z representerer brom eller jod og A har betydningen angitt for formel (I) hvori **1** er bundet til kloratomet og **2** er bundet til Z-gruppen,

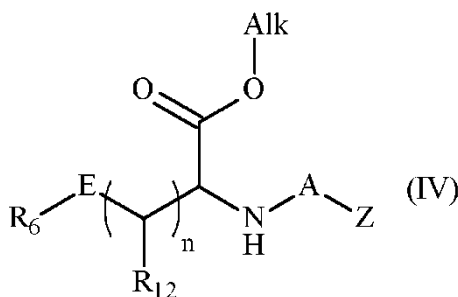
hvilken forbindelse med formel (II-a) underkastes kobling med en forbindelse med formel (III):



5

hvor R_6 , R_{12} , E og n har betydningene angitt for formel (I), og Alk representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

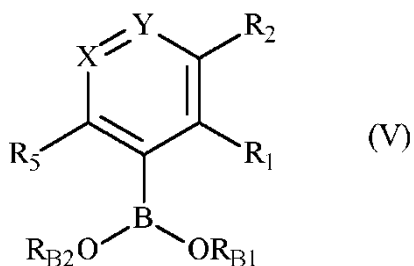
for å gi en forbindelse med formel (IV):



10

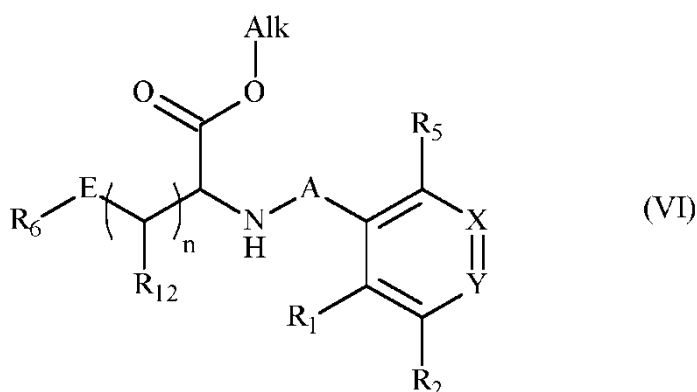
hvor R_6 , R_{12} , A, E og n har betydningene angitt for formel (I), og Z og Alk har betydningene angitt ovenfor,

hvilken forbindelse med formel (IV) ytterligere underkastes kobling med en forbindelse med formel (V):



hvor R_1 , R_2 , R_5 , X og Y har betydningene angitt for formel (I), og R_{B1} og R_{B2} representerer et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, eller R_{B1} og R_{B2} danner sammen med oksygenet som bærer dem, en valgfritt metylert ring,

- 5 for å gi en forbindelse med formel (VI):



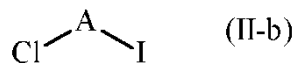
hvor R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X , Y , A , E og n har betydningene angitt for formel (I) og Alk har betydningene angitt ovenfor,

- 10 hvor $Alk-O-C(O)$ -ester-funksjonen av forbindelsen med formel (VI) hydrolyseres for å gi karboksylsyren, som valgfritt kan omsettes med en alkohol med formel $R_7'-OH$ eller en klorert forbindelse med formel $R_7'-Cl$ hvor R_7' representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_8)alkylgruppe, en $-CHRaRb$ -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 har betydningene angitt for formel (I),

- 15 for å gi en forbindelse med formel (I), som kan renses i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk, som om ønsket omvandles til sine addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base og som valgfritt adskilles til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,

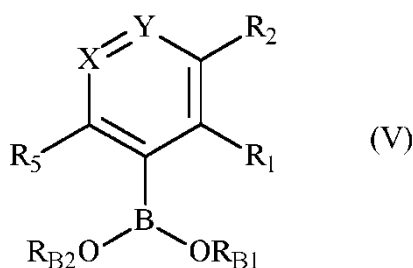
- 20 hvor det er underforstått at enkelte grupper (hydroksy, amino ...) av utgangsstoffene eller av mellomproduktene i syntesen, på et hvilket som helst tidspunkt som anses passende i løpet av ovenfor beskrevne prosess, kan beskyttes, deretter avbeskyttes og funksjonaliseres, alt ettersom hva som er påkrevet i syntesen.

27. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det som utgangsstoff brukes en forbindelse med formel (II-b):



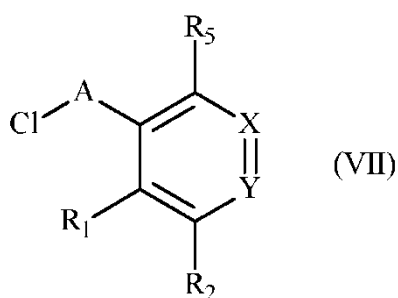
- 5 hvor A har betydningen angitt for formel (I) hvori **1** er bundet til kloratomet og **2** er bundet til jodatomet,

hvilken forbindelse med formel (II-b) underkastes kobling med en forbindelse med formel (V):



- 10 hvor R_1 , R_2 , R_5 , X og Y har betydningene angitt for formel (I), og R_{B1} og R_{B2} representerer et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe, eller R_{B1} og R_{B2} danner sammen med oksygenet som bærer dem, en valgfritt metylert ring,

for å gi en forbindelse med formel (VII):

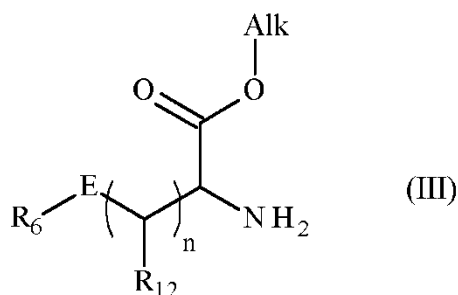


15

hvor R_1 , R_2 , R_5 , A, X og Y har betydningene angitt for formel (I),

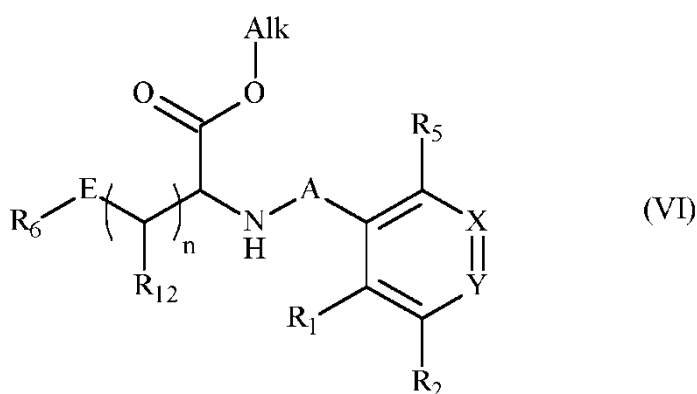
hvilken forbindelse med formel (VII) videre underkastes kobling med en forbindelse med formel (III):

17



hvor R_6 , R_{12} , E og n har betydningene angitt for formel (I), og Alk representerer en rettkjedet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkylgruppe,

for å gi en forbindelse med formel (VI):



5

hvor R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , X, Y, A, E og n har betydningene angitt for formel (I) og Alk har betydningene angitt ovenfor,

hvor Alk-O-C(O)-esterfunksjonen av forbindelsen med formel (VI) hydrolyseres for å gi karboksylsyren, som valgfritt kan omsettes med en alkohol med formel R_7' -OH eller en klorert forbindelse med formel R_7' -Cl hvor R_7' representerer en rettkjedet 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 har betydningene angitt for formel (I),

for å gi en forbindelse med formel (I), som kan renses i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk, som om ønsket omvandles til sine addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base og som valgfritt atskilles til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,

hvor det er underforstått at enkelte grupper (hydroksy, amino ...) av utgangsstoffene eller av mellomproduktene i syntesen, på et hvilket som helst

tidspunkt som anses passende i løpet av ovenfor beskrevne prosess, kan beskyttes, deretter avbeskyttes og funksjonaliseres, alt ettersom hva som er påkrevet i syntesen.

28. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I)
5 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

29. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 28 for anvendelse som pro-apoptotisk middel.

10 30. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 28 for anvendelse ved behandling av kreft og av auto-immune og immunsystemsykdommer.

31. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 30 for behandling av kreft i blæren, hjernen, bryst og livmor, kronisk lymfoid leukemi, kreft i colon, spiserør og lever, lymfoblastisk leukemi, akutt myeloid leukemi, lymfom, melanom,
15 ondartede hemopatier, myelom, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertelen og småcellet lungekreft.

32. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 28 ved fremstilling av legemidler for anvendelse som pro-apoptotiske midler.

33. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 28 ved
20 fremstilling av legemidler for anvendelse ved behandling av kreft og av auto-immune og immunsystemsykdommer.

34. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 28 ved fremstilling av legemidler for anvendelse ved behandling av kreft i blæren, hjernen, bryst og livmor, kronisk lymfoid leukemi, kreft i colon, spiserør og lever,
25 lymfoblastisk leukemi, akutt myeloid leukemi, lymfom, melanom, ondartede hemopatier, myelom, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertelen og småcellet lungekreft.

35. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25, eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, for
30 anvendelse ved behandling av kreft i blæren, hjernen, bryst og livmor, kronisk

lymfoid leukemi, kreft i colon, spiserør og lever, lymfoblastisk leukemi, akutt myeloid leukemi, lymfom, melanom, ondartede hemopatier, myelom, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertelen og småcellet lungekreft.

- 5 36. Anvendelse av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25, eller et addisjonssalt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, ved fremstilling av legemidler for anvendelse ved behandling av kreft i blæren, hjernen, bryst og livmor, kronisk lymfoid leukemi, kreft i colon, spiserør og lever, lymfoblastisk leukemi, akutt myeloid leukemi, lymfom, melanom, ondartede
10 hemopatier, myelom, eggstokkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, kreft i bukspyttkjertelen og småcellet lungekreft.

37. Kombinasjon av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 med et anti-kreft-middel valgt fra genotoksiske midler, mitotiske gifter, anti-metabolitter, proteasomhemmere, kinasehemmere og antistoffer.

- 15 38. Farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon ifølge krav 37 i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

39. Kombinasjon ifølge krav 37 for anvendelse ved behandling av kreft.

40. Anvendelse av en kombinasjon ifølge krav 37 ved fremstilling av legemidler for anvendelse ved behandling av kreft.

- 20 41. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 for anvendelse ved behandling av kreft som krever stråleterapi.