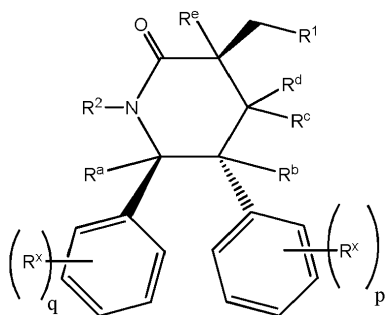


PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule IE:



IE

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što:

R^a je pri svakom pojavljivanju neovisno odabran između H, (C₁-C₃)alkila, (halo)(C₁-C₃)alkila, (hidroksi)(C₁-C₃)alkila, (alkoksi)(C₁-C₃)alkila, ili cijano;

R^b je H, halo, (C₁-C₃)alkil, (halo)(C₁-C₃)alkil, (hidroksi)(C₁-C₃)alkil, (alkoksi)(C₁-C₃)alkil, ili cijano;

R^c i R^d su neovisno odabrani između H, halo, (C₁-C₃)alkila, (C₁-C₃)alkoksi, (halo)(C₁-C₃)alkila, (halo)(C₁-C₃)alkoksi, (alkoksi)(C₁-C₃)alkila, ili (hidroksi)(C₁-C₃)alkila,

ili R^c i R^d se mogu izborno kombinirati da tvore spiro-cikloalkilni ili heterociklo prstenasti sustav;

R^e je

(a) H ili halo; ili

(b) (C₁-C₈)alkil, (C₃-C₈)cikloalkil, (C₃-C₈)heterociklo, cijano, halogen, hidroksil, -OR⁵, NR⁷R⁸, ili heterocikloalkil, od kojih bilo koji može biti izborno supstituiran s jednom ili više skupina R^x kako je dopušteno valencijom;

R¹ je

(a) -COOH, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHOH, -C(O)NH-NH₂, -C(O)NHS(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NHC(O)R¹⁰, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R¹⁰, -NR⁷C(O)OR⁵, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R¹⁰, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_vR¹⁰, hidroksilalkil, -ciklopropil-COOH, ili CN; ili

(b) heteroaril ili heterociklo, od kojih bilo koji može biti po izboru neovisno supstituiran s jednom ili više skupina R^x kako je dopušteno valencijom;

R² je

(a) -NR⁷R⁸, NR⁷C(O)OR¹⁰, NR⁷C(O)NR⁷R¹⁰, ili -C(R^a)R⁵R⁶; ili

(b) aril, heteroaril, cikloalkil, ili heterociklo, od kojih bilo koji može biti izborno neovisno supstituiran s jednom ili više skupina R^x kako je dopušteno valencijom;

R⁵ i R⁶ se pri svakom pojavljivanju neovisno biraju od

(a) H ili CN;

(b) -(alkilen)_t-OH, -(alkilen)_t-OR⁹, -(alkilen)_t-SR⁹, -(alkilen)_t-NR¹⁰R¹¹, -(alkilen)_t-C(O)R⁹, -(alkilen)_t-C(O)OR⁹, -(alkilen)_t-OC(O)R⁹, -(alkilen)_t-S(O)_vR⁹, -(alkilen)_t-NHS(O)₂R¹⁰, -(alkilen)_t-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, -(alkilen)_t-S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -(alkilen)_t-N(R¹¹)S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰S(O)₂R⁹, S(O)₂NR¹⁰, ili NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹; ili

(c) haloalkil, haloalkoksi, C₁₋₆-alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆-alkinil, C₃₋₈-cikloalkil, (C₃₋₈-cikloalkil)(C₁₋₃alkil), C₄₋₈-cikloalkenil, aril, aril(C₁₋₃-alkil), heteroaril, heteroaril(C₁₋₃-alkil), heterociklo ili heterociklo(C₁₋₃-alkil), od kojih bilo koji može biti izborno neovisno supstituiran s jednom ili više skupina R^x kako je dopušteno valencijom;

R⁷ i R⁸ pri svakom pojavljivanju, redom, su neovisno odabrani između H, cijano, -O C₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkil, halo(C₁₋₆)-alkila, cikloalkila, C₂₋₆-alkenila, C₂₋₆-alkinial, arila, heteroarila, heterociklo, arilalkila, heteroarilalkila, heterociklo(C₁₋₁₀alkil), ili (C₃₋₈-cikloalkil)(C₁₋₃alkil), od kojih bilo koji može biti po izboru supstituiran u skladu s valencijom s jednom ili više skupina R^x, ili R⁷ i R⁸ se mogu kombinirati tako da tvore C₄-C₈-heterociklo prsten izborno supstituiran s jednom ili više skupina R^x;

R⁹ je haloalkil, haloalkoksi, C₁₋₆-alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆-alkinil, C₃₋₈-cikloalkil, (C₃₋₈-cikloalkil)(C₁₋₃alkil), C₄₋₈-cikloalkenil, aril, heteroaril, heterociklo, ili heterocikloalkil, od kojih bilo koji može biti izborno neovisno supstituiran s jednom ili više skupina R^x kako je dopušteno valencijom;

R¹⁰ i R¹¹ pri svakom pojavljivanju su neovisno odabrani između H, alkila, haloalkila, cikloalkila, alkenila, alkinila, arila, heteroarila, heterociklo, arilalkila, heteroarilalkila, heterocikloalkila ili cikloalkilalkila, od kojih bilo koji može biti po izboru supstituiran u skladu s valencijom s jednom ili više skupina R^x, ili R¹⁰ i R¹¹ se mogu kombinirati tako da tvore heterociklički prsten izborno supstituiran s jednom ili više skupina R^x;

R^x pri svakom pojavljivanju je neovisno, deuterij, halo, cijano, nitro, okso, alkil, haloalkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklo, aril, heteroaril, arilalkil, heteroarilalkil, cikloalkilalkil, heterocikloalkil, -

(alkilen)_i-OR*, -(alkilen)_i-S(O)_vR*, -(alkilen)_i-NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-C(=O)R*, -(alkilen)_i-C(=S)R*, -(alkilen)_i-C(=O)OR*, -(alkilen)_i-OC(=O)R*, -(alkilen)_i-C(=S)OR*, (alkilen)_i-C(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-C(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)R*, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)R*, -(alkilen)_i-OC(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-OC(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-SO₂NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂R*, -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂N R⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)OR*, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)OR*, ili -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂R*, pri čemu navedene skupine alkil, haloalkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, heterociklo, aril, heteroaril, arilalkil, heteroarilalkil, cikloalkilalkil, i heterocikloalkil mogu dalje biti neovisno supstituirane s jednim ili više halo, cijano, okso, -(alkilen)_i-OR*, -(alkilen)_i-S(O)_vR*, -(alkilen)_i-NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-C(=O)R*, -(alkilen)_i-C(=S)R*, -(alkilen)_i-C(=O)OR*, -(alkilen)_i-OC(=O)R*, -(alkilen)_i-C(=S)OR*, -(alkilen)_i-C(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-C(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)R*, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)R*, -(alkilen)_i-OC(=O)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-OC(=S)NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-SO₂NR⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂R*, -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂N R⁺R⁺⁺, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=O)OR*, -(alkilen)_i-N(R⁺)C(=S)OR*, ili -(alkilen)_i-N(R⁺)SO₂R*;

R* je H, haloalkil, haloalkoksi, C₁₋₆-alkil, C₂₋₆-alkenil, C₂₋₆-alkinil, C₃₋₈-cikloalkil, C₄₋₈-cikloalkenil, aril, heteroaril, ili heterociklo;

R⁺ i R⁺⁺ su neovisno H, alkil, haloalkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, aril, heteroaril, heterociklo, arilalkil, heteroarilalkil, heterocikloalkil, ili cikloalkilalkil, ili R⁺ i R⁺⁺ vezani na isti atom dušika se mogu po izboru kombinirati tako da tvore heterociklo prstenasti sustav;

p je 0, 1, 2 ili 3;

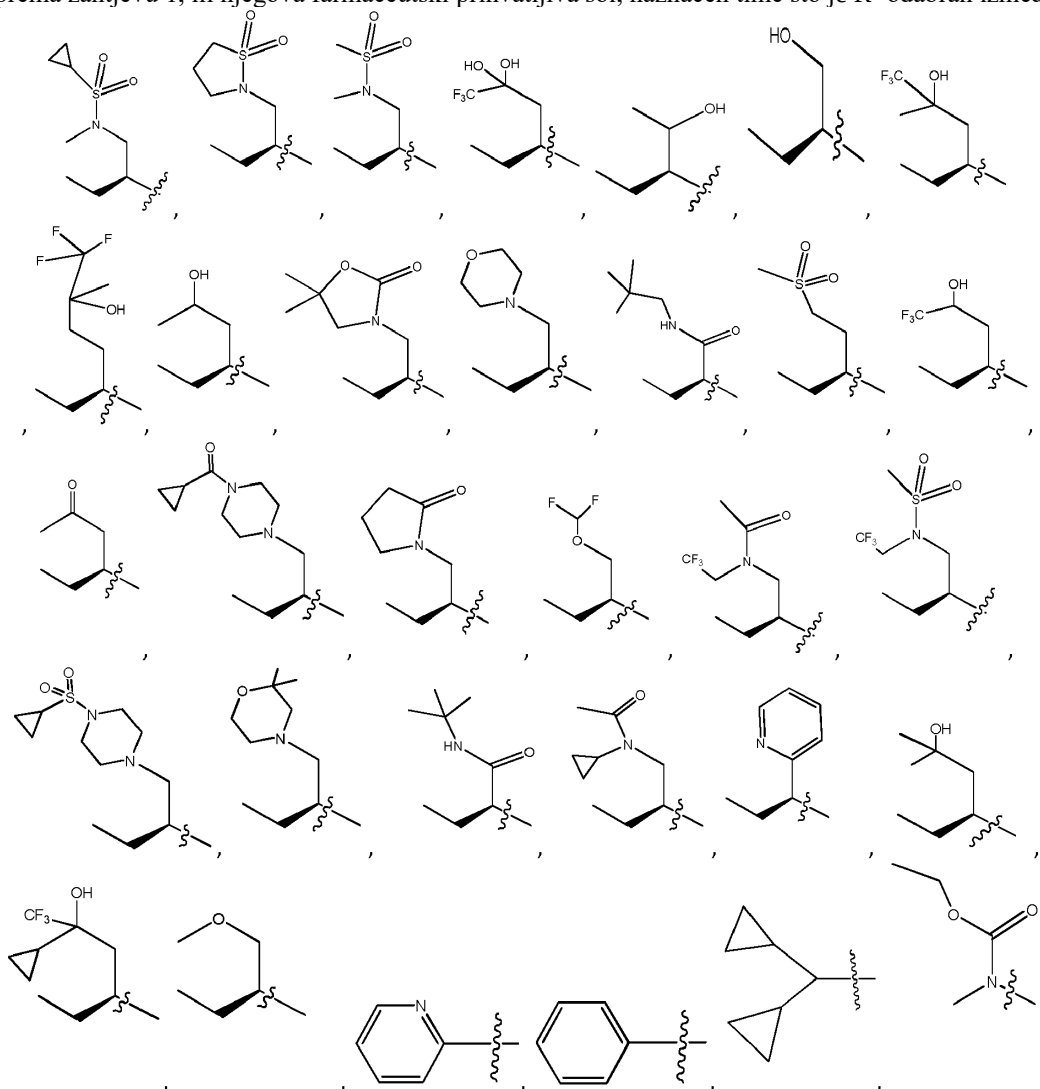
q je 0, 1, 2, ili 3;

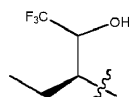
t pri svakom pojavljivanju je neovisno 0 ili cijeli broj od 1 do 6; i

v pri svakom pojavljivanju je neovisno 0, 1 ili 2;

pri čemu izborno R^c i R^d se kombiniraju tako da tvore spiro-cikloalkilni ili heterociklo prstenasti sustav.

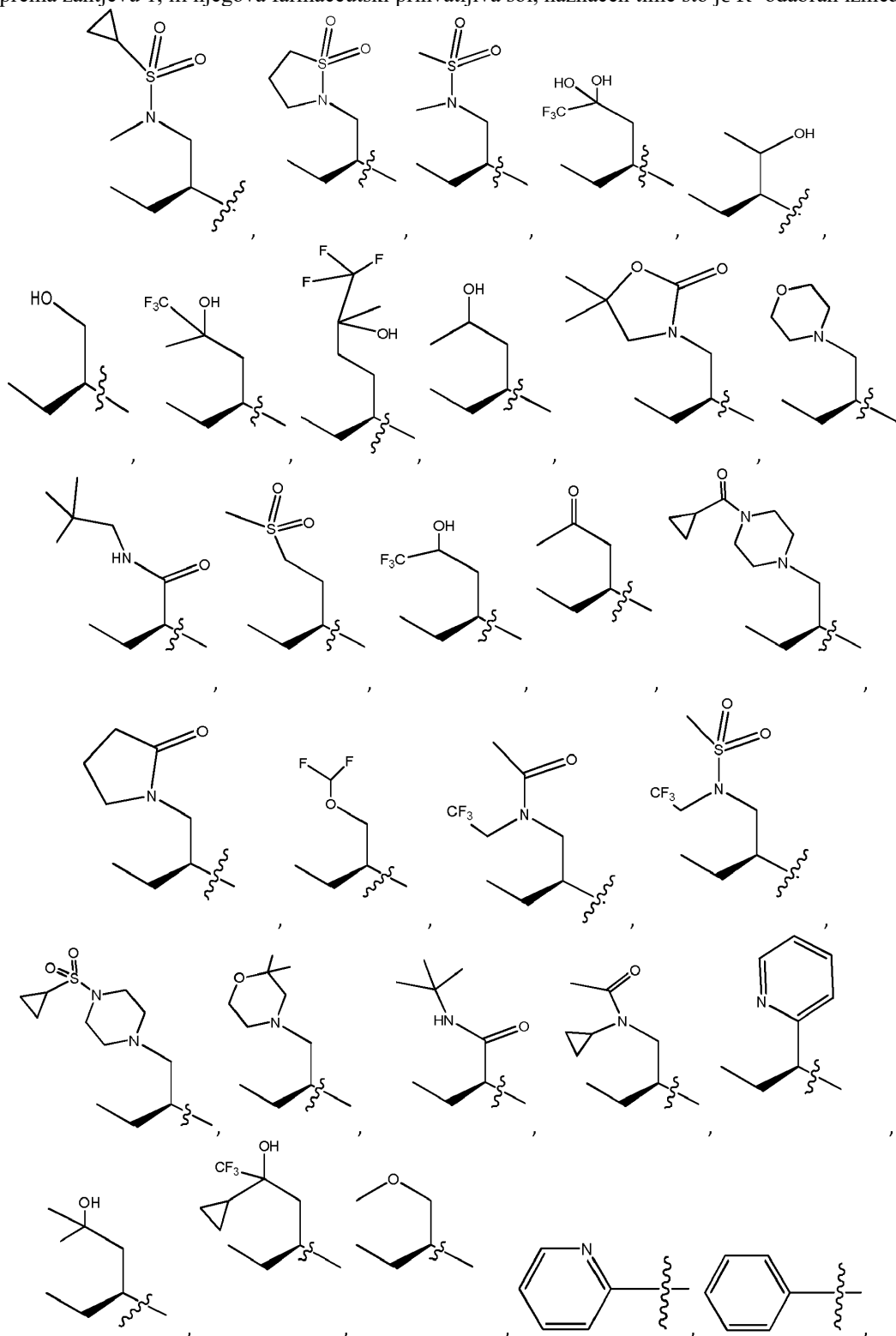
2. Spoj prema zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što je R² odabran između

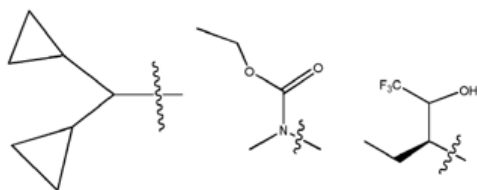




ili, od kojih bilo koja može biti izorno supstituirana s jednom ili više skupina R^x kako dopušta valencija.

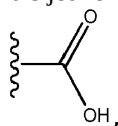
3. Spoj prema zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što je R^2 odabran između



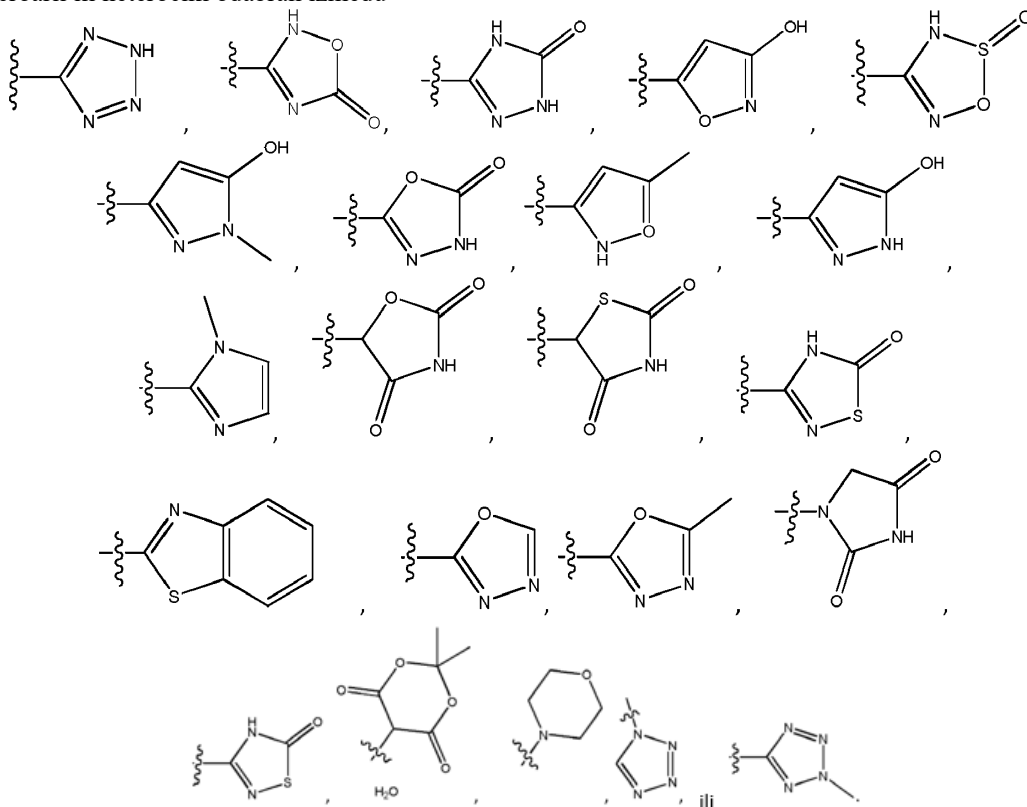


, ili

od kojih bilo koja može biti po izboru supstituirana s jednom ili više skupina R^x kako dopušta valencija; i R^1 je

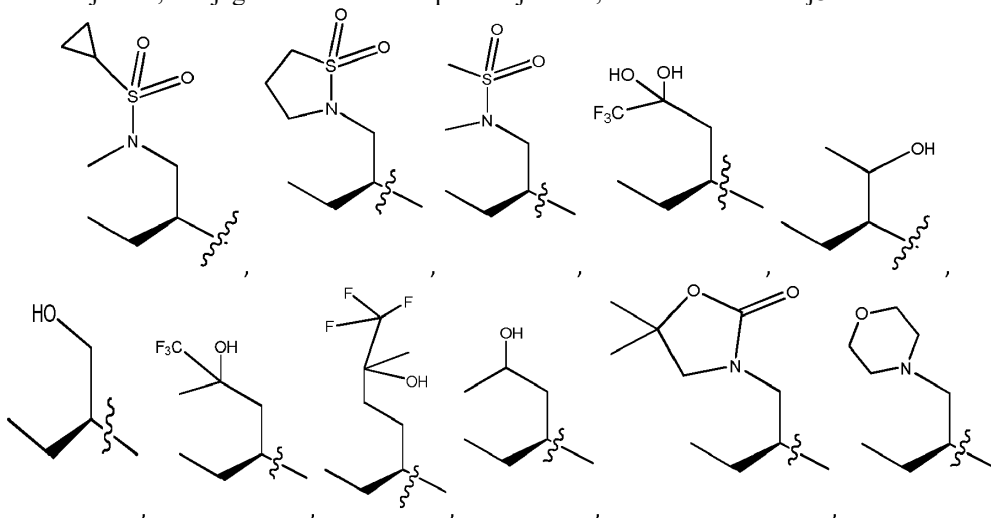


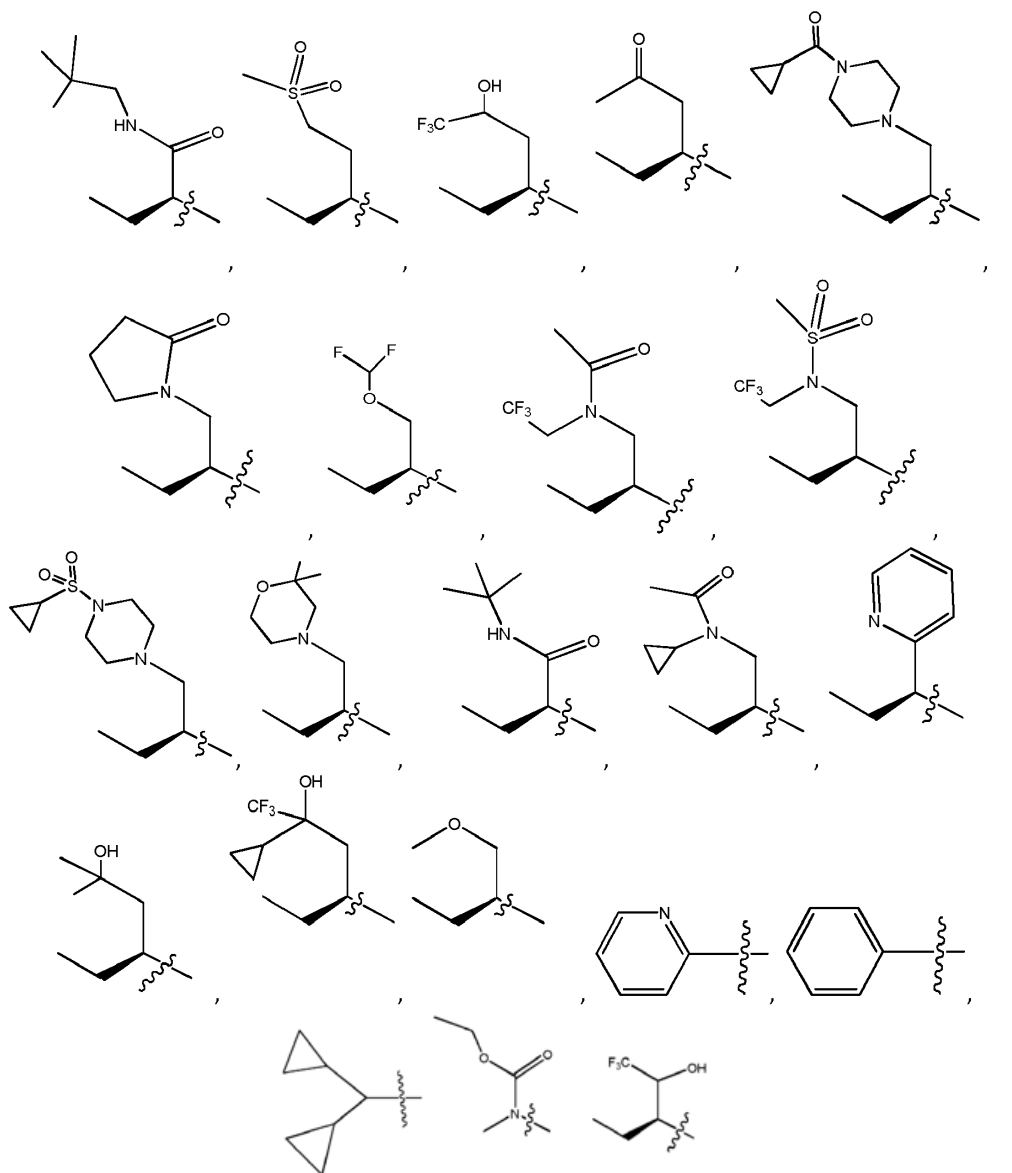
ili heteroaril ili heterocikl odabran između



5

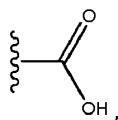
10 4. Spoj prema zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što je R^2 odabran između



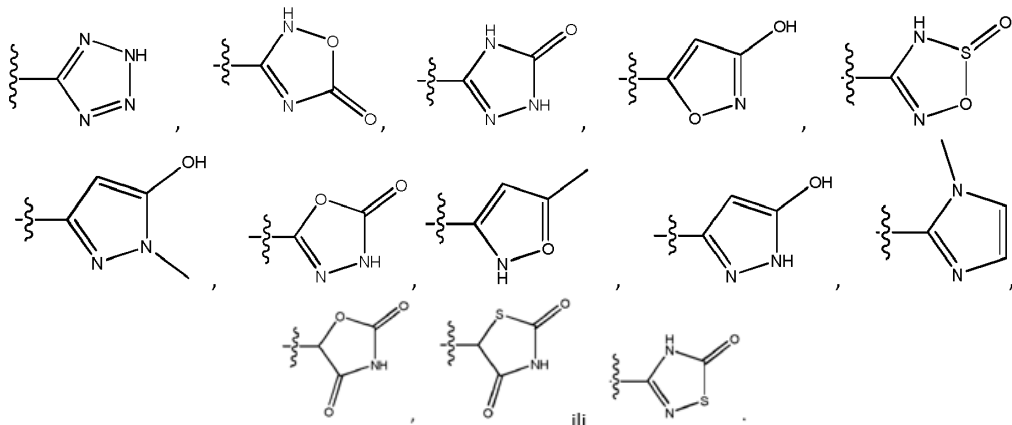


5

od kojih bilo koja može biti po izboru supstituirana s jednom ili više skupina R^x kako dopušta valencija; i R^1 je

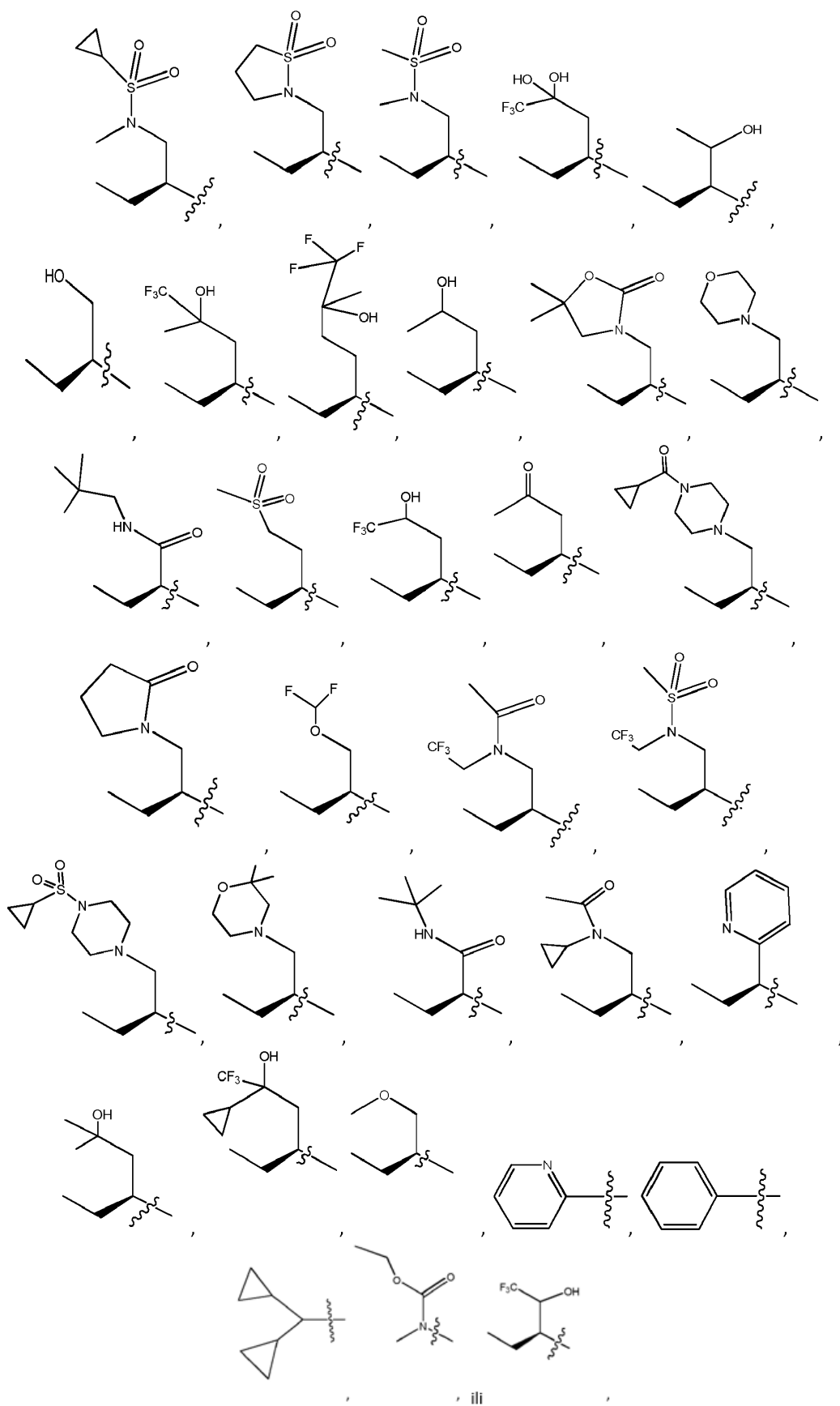


ili heteroaril ili heterocikl odabran između

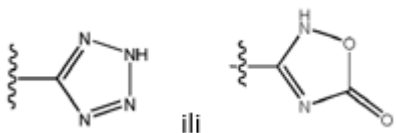


10

5. Spoj prema zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što je R^2 odabran između



ili heteroaril ili heterocikl odabran između



6. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, zajedno s farmaceutski prihvatljivom pomoćnom tvari, razrjeđivačem ili nosačem.
- 5 7. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6 za upotrebu u liječenju raka, pri čemu je rak odabran između
 - (a) karcinoma, koji uključuju rak mokraćnog mjehura, dojke, debelog crijeva, rektuma, bubrega, jetre, pluća, jednjaka, žučnog mjehura, jajnika, gušterače, želuca, grlića maternice, štitnjače, prostate i kože;
 - (b) hematopoetskih tumora limfoidne loze, koji obuhvaćaju leukemiju, akutnu limfocitnu leukemiju, kroničnu mijelogenu leukemiju, akutnu limfoblastičnu leukemiju, B-stanični limfom, T-stanični limfom, Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, limfom vlasastih stanica i Burkettov limfom;
 - 10 (c) hematopoetskih tumora mijeloidne loze, koji obuhvaćaju akutne i kronične mijelogene leukemije, mijelodisplastični sindrom i promijelocitnu leukemiju;
 - (d) tumore mezenhimalnog podrijetla, koji obuhvaćaju fibrosarkom i rabdomiosarkom, i druge sarkome, koji obuhvaćaju sarkome mekih tkiva i sarkome kostiju;
 - 15 (e) tumore središnjeg i perifernog živčanog sustava, koji uključuju astrocitome, neuroblastome, gliome i švanome;
 - (f) melanoma, seminoma, teratokarcinoma, osteosarkoma, *xenoderoma pigmentosum*, keratoktantoma, folikularnog karcinoma štitnjače, Kaposijevog sarkoma, raka endometrija, raka glave i vrata, glioblastoma, maligni ascites ili hematopoetskih karcinoma.
- 20 8. Farmaceutski pripravak za upotrebu u liječenju raka prema zahtjevu 7, naznačen time što je rak identificiran kao p53 divlji tip (p53^{WT}).
9. Spoj 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorofenil)-6-(4-klorofenil)-1-((S)-1-(izopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oksopiperidin-3-il) octena kiselina, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol za upotrebu u liječenju raka, pri čemu je rak identificiran kao p53 divlji tip (p53^{WT}) i mutacija CDKN2A.