



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2563775 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 403/04 (2006.01) *C07D 405/14 (2006.01)*
A61K 31/498 (2006.01) *C07D 409/14 (2006.01)*
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 413/14 (2006.01)*
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 487/08 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

- (21) Translation Published 2017.05.15
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2017.01.04
- (86) European Application Nr. 11724710.6
- (86) European Filing Date 2011.04.28
- (87) The European Application's Publication Date 2013.03.06
- (30) Priority 2010.04.30, GB, 201007286
2010.04.30, US, 329884 P
- (84) Designated Contracting States: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
- (73) Proprietor Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
- (72) Inventor SAXTY, Gordon, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
MURRAY, Christopher William, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
BERDINI, Valerio, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
BESONG, Gilbert Ebai, Kaiserslauterer Str.32, 67098 Bad Duerkheim, DE-Tyskland
HAMLETT, Christopher Charles Frederick, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
JOHNSON, Christopher Norbert, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
WOODHEAD, Steven John, 10300 Campus Point Drive Suite 200, San Diego, California 92121, US-USA
READER, Michael, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
REES, David Charles, c/o Astex Therapeutics Limited436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB-Storbritannia
MEVELLEC, Laurence Anne, c/o: JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex, FR-Frankrike
Continues on page 2
- (74) Agent or Attorney Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title PYRAZOLYL QUINOXALINE KINASE INHIBITORS

(56) References
Cited: WO-A1-2005/061463
WO-A1-2008/078091
WO-A1-2008/141065

(72) Inventor

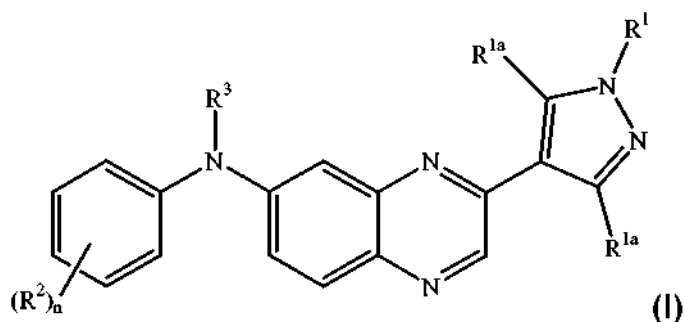
ANGIBAUD, Patrick René, c/o: JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615 Val de Reuil Cedex, F-27106 Cedex, FR-Frankrike
 FREYNE, Eddy Jean Edgard, Jan Van Eycklei 8, B-2840 Rumst, BE-Belgia
 GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 WEERTS, Johan Erwin Edmond, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 PERERA, Timothy Pietro Suren, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 WROBLOWSKI, Berthold, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 LACRAMPE, Jean Fernand Armand, 15 Chemin du Pont de l'Arche, F-76240 Le Mesnil-Esnard, FR-Frankrike
 PAPANIKOS, Alexandra, Belgiëlei 138bus 6, B-2018 Antwerpen, BE-Belgia
 QUEROLLE, Olivier Alexis Georges, c/o: JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, FR-Frankrike
 PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne, c/o: JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, FR-Frankrike
 PILATTE, Isabelle Noëlle Constance, c/o: JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex, FR-Frankrike
 BONNET, Pascal Ghislain André, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 EMBRECHTS, Werner Constant Johan, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia
 AKKARI, Rhalid, 4 rue du four, F-34270 Vacquières, FR-Frankrike
 MEERPOEL, Lieven, c/o: Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE-Belgia

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/>

PYRAZOLKINOKSALINKINASEHEMMERE

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel (I):



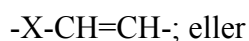
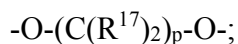
5 inkludert en hvilken som helst tautomer eller stereokjemisk isomer form derav, hvori n representerer et heltall lik 0, 1, 2, 3 eller 4;

R^1 representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, C_{1-6} alkyl substituert med - NR^4R^5 , C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-NR^4R^5$, - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, - $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-R^6$, hydroksy C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med - $Si(CH_3)_3$, C_{1-6} alkyl substituert med - $P(=O)(OH)_2$ eller C_{1-6} alkyl substituert med - $P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

hver R^{1a} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroksy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl substituert med amino eller mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino eller - $NH(C_{3-8}$ sykloalkyl), cyano C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, og C_{1-4} alkyl substituert med ett eller flere fluoratomer;

hver R^2 er uavhengig valgt fra hydroksyl, halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoksy, hydroksy C_{1-4} alkyl, hydroksy C_{1-4} alkoksy, halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoksy, hydroksyhalo C_{1-4} alkyl, hydroksyhalo C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl hvori hvert C_{1-4} alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, hydroksyhalo C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, R^{13} , C_{1-4} alkyl substituert med R^{13} , C_{1-4} alkyl substituert med - $C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alkoksy substituert med R^{13} , C_{1-4} alkoksy substituert med - $C(=O)-R^{13}$, - $C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alkyl substituert med - NR^7R^8 , C_{1-4} alkyl substituert med - $C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4} alkoksy substituert med - NR^7R^8 , C_{1-4} alkoksy substituert med - $C(=O)-NR^7R^8$, - NR^7R^8 og - $C(=O)-NR^7R^8$; eller når to R^2 -grupper er

bundet til nabostilte karbonatomer kan de tas sammen for å danne et radikal med formel:



5 X representerer O eller S;

R^3 representerer hydroksyl, C_{1-6} alkoksy, hydroksy C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkoksy substituert med -
 $NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med -O-
 $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med -O- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl,
hydroksy C_{2-6} alkenyl, hydroksy C_{2-6} alkynyl, hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-}
10 6 alkyl substituert med karboksyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl
substituert med - $C(=O)-O-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl-O-
 $C(=O)-$, C_{1-6} alkyl substituert med C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-6} alkyl substituert med
-O- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres
med én eller to hydroksylgrupper eller med -O- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{2-6} alkenyl substituert
15 med C_{1-6} alkoksy, C_{2-6} alkynyl substituert med C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl substituert med R^9 og
eventuelt substituert med -O- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-R^9$, C_{1-}
 6 alkyl substituert med hydroksyl og R^9 , C_{2-6} alkenyl substituert med R^9 , C_{2-6} alkynyl
substituert med R^9 , C_{1-6} alkyl substituert med - $NR^{10}R^{11}$, C_{2-6} alkenyl substituert med -
 $NR^{10}R^{11}$, C_{2-6} alkynyl substituert med - $NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med hydroksyl og -
20 $NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med ett eller to halogener og - $NR^{10}R^{11}$, - C_{1-6} alkyl-
 $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med -O-
 $C(=O)-NR^{10}R^{11}$, - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, - $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl
substituert med - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-}
 6 alkyl substituert med - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl,
25 C_{1-6} alkyl substituert med - $NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $NR^{12}-$
 $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , C_{1-6} alkyl substituert med - $P(=O)(OH)_2$ eller C_{1-6} alkyl substituert
med - $P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

R^4 og R^5 hver uavhengig representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl,
hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan
30 substitueres med én eller to hydroksylgrupper, - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, - $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, -
 $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med -
 $S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert
med - $NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl
substituert med - $NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} eller C_{1-6} alkyl substituert med R^{13} ;

R⁶ representerer C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl, fenyl, 4-til 7-leddet monosyklisk heterosyklisk som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S; C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl, fenyl, 4- 7-leddet monosyklisk heterosyklisk eventuelt og hver er uavhengig substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, hver substituent er uavhengig valgt fra cyano, C₁₋₆alkyl, cyanoC₁₋₆alkyl, hydroksyl, karboksyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, halogen, haloC₁₋₆alkyl, hydroksyhaloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆alkoksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkyl, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituert med -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituert med -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ og R⁸ hver uavhengig representerer hydrogen, C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, hydroksyhaloC₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkoksyC₁₋₆alkyl;

R⁹ representerer C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl, fenyl, naftyl, eller 3- til 12-leddet monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S, idet C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl, fenyl, naftyl, eller 3- til 12-leddet monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk hver eventuelt og hver uavhengig substitueres med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, hver substituent velges uavhengig fra =O, C₁₋₄alkyl, hydroksyl, karboksyl, hydroksyC₁₋₄alkyl, cyano, cyanoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₄alkyl substituert med C₁₋₄alkyl-O-C(=O)-, C₁₋₄alkyl-C(=O)-, C₁₋₄alkoksyC₁₋₄alkyl hvori hvert C₁₋₄alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, halogen, haloC₁₋₄alkyl, hydroksyhaloC₁₋₄alkyl, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl substituert med -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl substituert med -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkoksy, -S(=O)₂-C₁₋₄alkyl, -S(=O)₂-haloC₁₋₄alkyl, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl substituert med -S(=O)₂- NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkyl substituert med R¹³, fenyl eventuelt substituert med R¹⁶, fenylC₁₋₆alkyl hvori fenylet eventuelt substitueres med R¹⁶, et 5- eller 6-leddet monosyklisk heterosyklisk som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S, hvori heterosyklisk eventuelt substitueres med R¹⁶;

eller når to av substituentene R⁹ festes til det samme atomet, kan de tas sammen for å danne et 4- til 7-leddet mettet monosyklisk heterosyklisk som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S;

R^{10} og R^{11} hver uavhengig representerer hydrogen, karboksyl, C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, halo C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(=O)-hydroksyC_{1-6}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-6}alkyl$, $-C(=O)-hydroksyhaloC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, $-S(=O)_2-haloC_{1-6}alkyl$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-S(=O)_2-haloC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-NH-S(=O)_2-haloC_{1-6}alkyl$ eller $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^{12} representerer hydrogen eller C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med C_{1-4} alkoksy;

R^{13} representerer C_{3-8} sykloalkyl eller et mettet 4-til 6-leddet monosyklisk heterosyklil som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S, hvori C_{3-8} sykloalkylet eller det monosykliske heterosyklylet eventuelt substitueres med 1, 2 eller 3 substituenten hver uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, C_{1-6} alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoksy$, eller $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} og R^{15} hver uavhengig representerer hydrogen, eller halo C_{1-4} alkyl, eller C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med en substituent valgt fra hydroksyl, C_{1-4} alkoksy, amino eller mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino;

R^{16} representerer hydroksyl, halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, $-NR^{14}R^{15}$ eller $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

et *N*-oksid derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^4R^5$, C_{1-6} alkyl substituert med $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}alkyl$, R^6 , $C_{1-6}alkyl$ substituert med R^6 , $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-C(=O)-R^6$, hydroksy $C_{1-6}alkyl$ substituert med R^6 , eller $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-Si(CH_3)_3$; hvori hver R^{1a} er hydrogen; hvori R^{10} og R^{11} hver uavhengig representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{14}R^{15}$, $C_{1-6}alkyl$ substituert med $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, halo $C_{1-6}alkyl$, hydroksy $C_{1-6}alkyl$, hydroksyhalo $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoksy$, $C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl$ hvori hvert $C_{1-6}alkyl$ eventuelt

kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , - $C(=O)-R^6$, - $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, - $C(=O)$ -hydroksy C_{1-6} alkyl, - $C(=O)$ -halo C_{1-6} alkyl, - $C(=O)$ -hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-NH-S(=O)_2$ -halo C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyl substituert med $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori hver R^{1a} er hydrogen.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvori R^1 representerer C_{1-6} alkyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvori R^1 representerer CH_3 - eller CD_3 -.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvori R^2 er uavhengig valgt fra halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoksy, hydroksy C_{1-4} alkyl, hydroksy C_{1-4} alkoksy, halo C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, R^{13} , C_{1-4} alkoksy substituert med R^{13} , - $C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alkyl substituert med NR^7R^8 , C_{1-4} alkoksy substituert med NR^7R^8 , - NR^7R^8 og - $C(=O)-NR^7R^8$.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori R^2 representerer C_{1-4} alkoksy.

8. Forbindelse ifølge krav 6 eller krav 7, hvori R^2 representerer CH_3O - eller CD_3O -.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R^3 representerer C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med én eller to hydroksylgrupper, C_{1-6} alkyl substituert med R^9 , C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med hydroksyl og $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med ett eller to halogener og $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med - $C(=O)-O-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med - $O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med karboksyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med hydroksyl og R^9 , -

C_{1-6} alkyl- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-C(=O)-R^9$, C_{2-6} alkynyl substituert med R^9 , hydroksy C_{1-6} alkoksy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl eller R^{13} .

5 10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 representerer C_{1-6} alkyl, hvert R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R^2 representerer C_{1-4} alkoksy, og R^3 representerer C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^{10}R^{11}$.

10 11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^{10} representerer hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og R^{11} representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hydroksy C_{1-6} alkyl, $-C(=O)$ -hydroksyhalo C_{1-6} alkyl, $-C(=O)-R^6$, cyano C_{1-6} alkyl, R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , $-C(=O)$ -halo C_{1-6} alkyl, eller C_{1-6} alkyl substituert med $-Si(CH_3)_3$.

15 12. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^{10} representerer hydrogen, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ eller $-CH(CH_3)_2$ og R^{11} representerer hydrogen, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ eller $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ eller $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-C(=O)$ -syklopropyl, $-CH_2CH_2CN$, syklopropan, syklopentan, 2,2,6,6-tetrametyl-piperidin, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2$ -tetrahydrofuran, $-C(=O)-(1\text{-metyl-piperidin-3-yl})$, $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$, eller $-CH_2-C_6H_5$.

20 13. Forbindelse ifølge krav 10 hvori R^1 representerer $-CH_3$, hver R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R^2 representerer CH_3O- , og R^3 representerer $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

25 14. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^1 representerer $-CH_3$, hver R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R^2 representerer CH_3O- , R^3 representerer $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

30 15. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^1 representerer $-CH_3$, hver R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R^2 representerer CH_3O- , R^3 representerer $-CH_2CH_2NH_2$.

16. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]-N'-(2,2,2-trifluoretyl)propan-1,3-diamin.

17. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

18. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

20. Kombinasjon av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene med ett eller flere anti-kreftmidler.

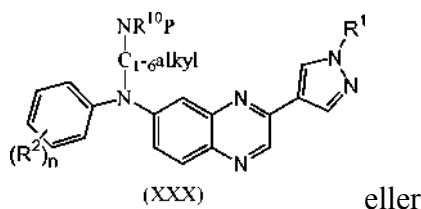
21. Kombinasjon ifølge krav 20, hvori det ene eller flere anti-kreftmidler omfatter en kinasehemmer.

22. Produkt som inneholder som første aktive bestanddel en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 og som ytterligere aktiv bestanddel ett eller flere anti-kreftmidler, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse ved behandling av pasienter som lider av kreft.

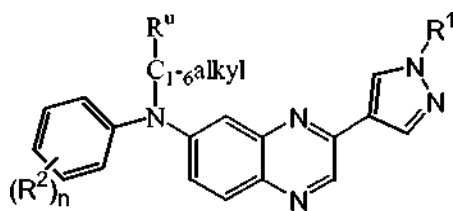
23. Produkt ifølge krav 22, hvori det ene eller flere anti-kreftmidler omfatter en kinasehemmer.

24. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, idet prosessen omfatter:

(i) å avbeskytte en forbindelse med formel (XXX) hvori P representerer en -C(=O)-O-C(CH₃)₃-beskyttende gruppe, i nærvær av en syre valgt fra HCl eller trifluoreddiksyre,



(ii) omsetningen av en forbindelse med formel (IX) eller (IX'):

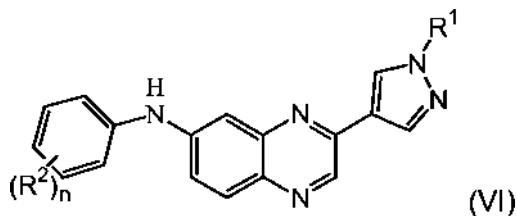


(IX) R^u er -O-S(=O)₂-CH₃

(IX') : R^u er Cl

- 5 eller en beskyttet form derav, med et egnet substituert amin eller et reaktivt derivat derav valgt fra NHR¹⁰R¹¹ (X), NHR¹⁰P (X-a) hvori P representerer en -C(=O)-O-C(CH₃)₃-beskyttende gruppe, eller en egnet nitrogenholdig ring innenfor definisjonen av R⁹: $\text{H}-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ (XXI), i nærvær av en base valgt fra trietylamin, K₂CO₃, Na₂CO₃ og natriumhydrid, og/eller i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel valgt fra acetonitril, tetrahydrofuran, dioksan, N,N-dimetylformamid, 1-metylpyrrolidinon, dimetylacetamid og en alkohol; eller
- 10

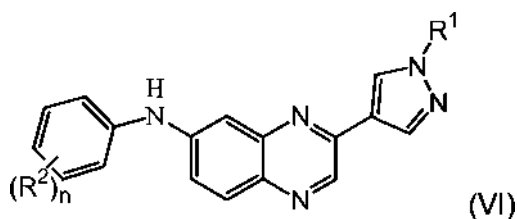
(iii) omsetningen av en forbindelse med formel (VI):



(VI)

- eller en beskyttet form derav, med en forbindelse med formel W₆-C₁₋₆alkyl-NR¹⁰P hvori P representerer en -C(=O)-O-C(CH₃)₃-beskyttende gruppe og W₆ representerer en utgående gruppe valgt fra halogen og -O-S(=O)₂-CH₃, i nærvær av natriumhydrid, og et løsningsmiddel valgt fra N,N-dimetylformamid og N,N-dimetylacetamid, etterfulgt av fjerning av P og eventuelt fjerning av enhver ytterligere beskyttelsesgruppe til stede; eller
- 15

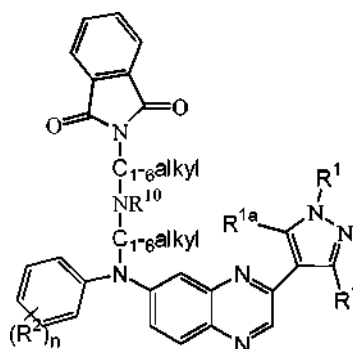
- 20 (iv) omsetningen av en forbindelse med formel (VI):



(VI)

eller en beskyttet form derav, med en forbindelse med formel W₆-C₁₋₆alkyl-NHR¹⁰ hvori W₆

5 (v) omsetningen av en forbindelse med formel (XXXVI)



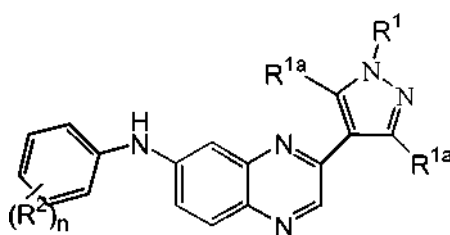
med hydrazin i nærvær av en alkohol; eller

$$\begin{array}{c} R^u \\ | \\ C_{1-6\text{alkyl}} \\ | \\ N - \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle_n - \langle \text{R} \rangle_m \end{array} + \begin{array}{c} R^u \\ | \\ N \\ / \quad \backslash \\ R^{1a} \quad R^{1a} \end{array} + \text{NHR}^{10}\text{R}^{11} \quad (\text{X})$$

(IX-1)

med et mellomprodukt med formel (X) i nærvær av acetonitril; eller

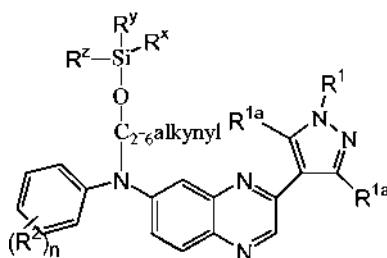
(vii) omsetningen av en forbindelse med formel (VI)



(VI)

med et mellomprodukt med formel $W_{11}-R^{3b}$ hvori R^{3b} representerer eventuelt substituert C-alkynyl og W_{11} representerer en utgående gruppe valgt fra halogen og $-O-S(=O)_2-CH_3$, i nærvær av natriumhydrid og N,N-dimetylformamid; eller

(viii) omsetningen av en forbindelse med formel (VIII') hvori R^x og R^y representerer C_{1-4} alkyl, og R^z representerer C_{1-4} alkyl eller fenyl,

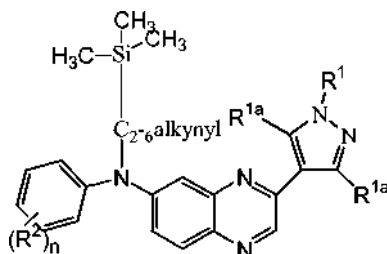


(VIII')

med trifluoreddiksyre, i nærvær av tetrahydrofuran; eller

5

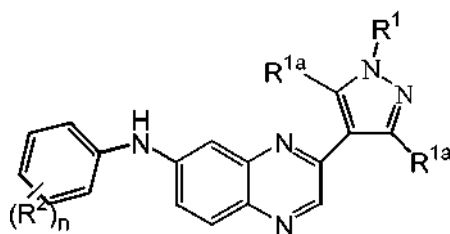
(ix) å avbeskytte en forbindelse med formel (XXXXII)



(XXXXII)

i nærvær av K_2CO_3 og en alkohol; eller

10 (x) omsetningen av en forbindelse med formel (VI)

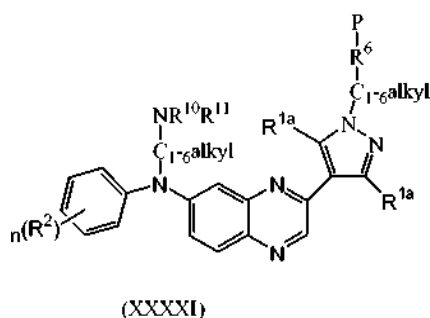


(VI)

med di(C_{1-6} alkyl)vinylfosfonat i nærvær av tri-N-butylfosfin og acetonitril; eller

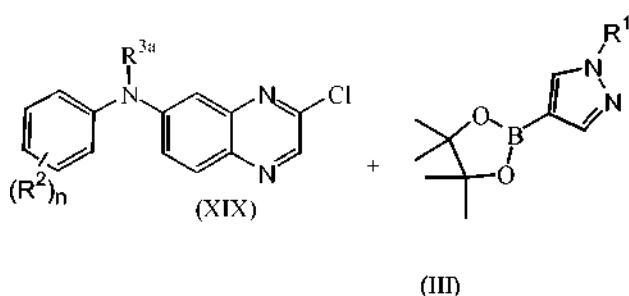
(xi) å avbeskytte en forbindelse med formel (XXXXI) hvori P representerer en $-O-C(=O)-C_{1-6}$ alkylbeskyttende gruppe

15



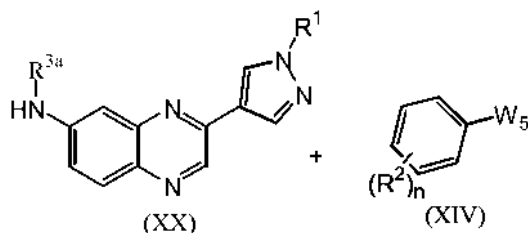
i nærvær av K_2CO_3 og en alkohol; eller

- (xii) omsetningen av en forbindelse med formel (XIX) hvori R^{3a} representerer eventuelt substituert C_{1-6} alkyl, med en forbindelse med formel (III)



- i nærvær av en katalysator valgt fra tetrakis(trifenyl)fosfinpalladium og $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0)); 2-disykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksybifenyl; en base valgt fra Na_2CO_3 og K_3PO_4 ; og et løsningsmiddel valgt fra etylenglykoldimetyleter, dioksan og vann; eller

- (xiii) omsetningen av en forbindelse med formel (XX) hvori R^{3a} representerer eventuelt substituert C_{1-6} alkyl, med en forbindelse med formel (XIV) hvori W_5 representerer halogen



- i nærvær av en katalysator valgt fra palladium (II) acetat og $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0)); en ligand valgt fra 2-disykloheksylfosfino-tris-isopropyl-bifenyl og 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diylbis[1,1-difenylfosfin]; natrium-tert-butoksid; og etylenglykoldimetyleter; eller

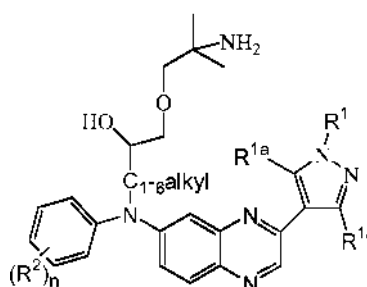
- (xiv) omsetningen av en forbindelse med formel (XXXI)



(XXXI)

med W₈-CN, hvori W₈ representerer halogen, i nærvær av NaHCO₃ og et løsningsmiddel valgt fra vann og dioksan; eller

- 5 (xv) omsetningen av en forbindelse med formel (XXXV)

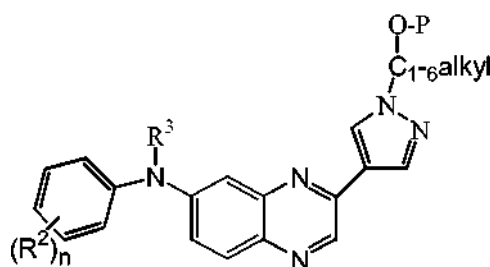
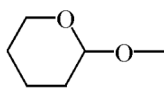


(XXXV)

med en base valgt fra *N,N*-diisopropyletylamin og trietylamin i nærvær av en alkohol; eller

- (xvi) å avbeskytte en forbindelse med formel (XXVI) hvori P representerer en beskyttende

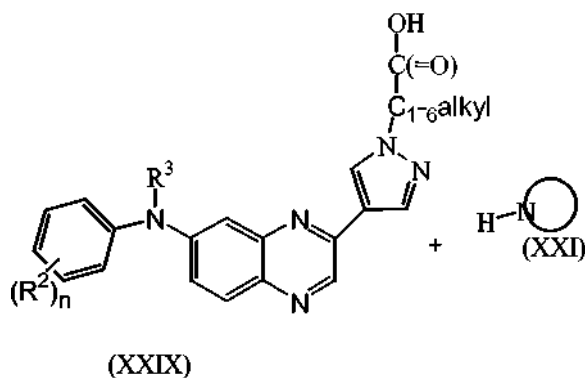
- 10 gruppe valgt fra -O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) og



(XXVI)

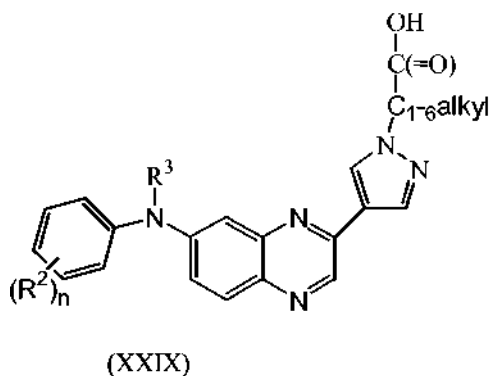
i nærvær av en syre valgt fra HCl og trifluorediksyre, eller tetrabutylammoniumfluorid, og et løsningsmiddel valgt fra en alkohol og tetrahydrofuran; eller

- 15 (xvii) omsetningen av en forbindelse med formel (XXIX) med en forbindelse med formel (XXI)



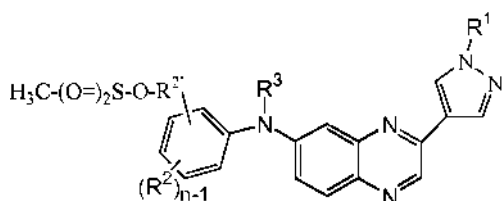
i nærvær av peptidkoblingsreagenser er valgt fra 1-hydroksy-benzotriazol og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid HCl; eller

- 5 (xviii) omsetningen av en forbindelse med formel (XXIX)



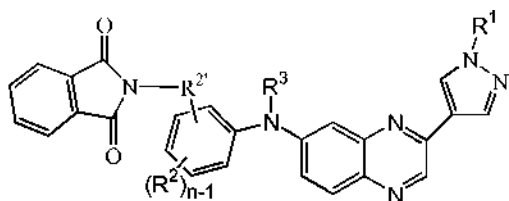
med NHR^4R^5 i nærvær av peptidkoblingsreagenser valgt fra 1-hydroksybenzotriazol og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid HCl; og trietylamin, og diklormetan; eller

- 10 (xix) å omsette forbindelsen nedenfor



med NHR^7R^8 i nærvær av K_2CO_3 og tetrahydrofuran; eller

- (xx) å avbeskytte forbindelsen nedenfor



i nærvær av hydrazinmonohydrat og en alkohol;

hvor R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} og n er som definert i krav 1; og eventuelt deretter å omdanne en forbindelse med formel (I) til en annen forbindelse med formel (I).

5 25. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19.

26. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse i behandling.

10 27. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse ved profylakse eller behandling av kreft mediert av en FGFR-kinase.

28. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse ved profylakse eller behandling av kreft.

15

29. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling av kreft mediert av en FGFR-kinase.

20 30. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling av kreft.

31. Anvendelse ifølge krav 30 for fremstilling av et medikament for behandling av kreft, hvori kreften er valgt fra multippel myelom, myeloproliferative forstyrrelser, livmorkreft, prostatakreft, blærekreft, lungekreft, eggstokk-kreft, brystkreft, magekreft, tykktarmskreft, og
25 oralt skvamøst cellekarsinom.

32. Anvendelse ifølge krav 30 for fremstilling av et medikament for behandling av kreft, hvori kreften er valgt fra lungekreft, skvamøst cellekarsinom, leverkreft, nyrekreft, brystkreft, tykktarmskreft, kolorektalkreft, prostatakreft.

30

33. Anvendelse ifølge krav 32, hvori lungekreften er NSCLC.

34. Anvendelse ifølge krav 31, hvori kreften er multippelt myelom.

35. Anvendelse ifølge krav 34, hvori kreften er t (4;14) translokasjonspositiv multippelt myelom.

36. Anvendelse ifølge krav 31, hvori kreften er blærekreft.

5

37. Anvendelse ifølge krav 36, hvori kreften er blærekreft med en FGFR3-kromosomal translokasjon.

38. Anvendelse ifølge krav 36, hvori kreften er blærekreft med en FGFR3-punktmutasjon.

10

39. Anvendelse ifølge krav 30, hvori kreften er en tumor med en mutant av FGFR1, FGFR2, FGFR3 eller FGFR4.

40. Anvendelse ifølge krav 30, hvori kreften er en tumor med en forsterkning-av-funksjon mutant av FGFR2 eller FGFR3.

15

41. Anvendelse ifølge krav 30, hvori kreften er en tumor med overekspresjon av FGFR1.

42. Anvendelse ifølge krav 30, hvori kreften er urotelialt karsinom.

20

43. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling av et karsinom, hvori karsinomet er et karsinom i blære, bryst, tykktarm, nyre, epidermis, lever, lunge, spiserør, hode og nakke, galleblære, eggstokk, bukspyttkjertel, mage, gastrointestinal (også kjent som mage) kreft, livmorhals, endometrium, skjoldbruskkjertel, prostata, eller hud, en blodkrefttumor av lymfoid avstamning; en blodkrefttumor av myelogen avstamning; multippelt myelom; follikulær skjoldbruskkjertelkreft; en tumor av mesenkymal opprinnelse; en tumor i det sentrale eller perifere nervesystemet; melanom; seminom; teratokarsinom; osteosarkom; xeroderma pigmentosum; keratoktantom; eller Kaposi sarkom.

25

30

44. Anvendelse ifølge krav 43 for fremstilling av et medikament for behandling av glioblastoma multiforme.

45. Anvendelse ifølge krav 43 for fremstilling av et medikament for behandling av

adenokarsinom av lungen, småcellet lungekreft eller ikke-småcellet lungekarsinom.

46. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse ved behandling av kreft, hvori forbindelsen anvendes i kombinasjon med ett eller flere anti-kreftmidler.

5

47. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse ved behandling av kreft, hvori forbindelsen anvendes i kombinasjon med ett eller flere anti-kreftmidler, og hvori det ene eller flere anti-kreftmidler omfatter en kinasehemmer.

10 48. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 27 eller 28, hvori forbindelsen er N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin.

15 49. Anvendelse ifølge krav 42, hvori forbindelsen er N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin.