



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2797921 B1

NORWAY

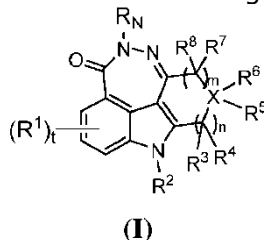
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.06
(86)	European Application Nr.	11878508.8
(86)	European Filing Date	2011.12.31
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.05
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	BeiGene, Ltd., Maurant Ozannes, Corporate Services (Cayman) Limited, Harbour Centre 42 North Church Street PO box 1348, Grand Cayman KY1-1108, KY-Cayman-øylene
(72)	Inventor	ZHOU, Changyou, 4 CasselberryWay, Princeton, NJ 08540, US-USA REN, Bo, No. 30 Science Park RoadZhong-Guan-Cun Life Science ParkChangping District, Beijing 102206, CN-Kina WANG, Hexiang, No. 30 Science Park RoadZhong-Guan-Cun Life Science ParkChangping District, Beijing 102206, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	FUSED TETRA OR PENTA-CYCLIC DIHYDRODIAZEPINOCARBAZOLONES AS PARP INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/063198, WO-A2-2010/017055, WO-A2-02/44183

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 valgt fra en forbindelse med formel (I):**

5 eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R_N er valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hver alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent **R¹²**;

X er valgt fra gruppen bestående av C, N, O, og S;

m og **n**, som kan være like eller forskjellige, hver er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

t er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

R¹ er ved hver forekomst uavhengig valgt fra halogen, CN, NO₂, OR⁹, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, COOR⁹, SO₂R⁹, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent **R¹²**;

R² er valgt fra hydrogen, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, CO₂R⁹, SO₂R⁹, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent **R¹²**;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸, som kan være like eller forskjellige, er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, okso, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -SO₂R⁹, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, alkynyl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, arylet, heterosyklylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent **R¹²**,

eller (**R³** og **R⁴**), og/eller (**R⁴** og **R⁵**), og/eller (**R⁵** og **R⁶**), og/eller (**R⁶** og **R⁷**), og/eller (**R⁷** og **R⁸**), sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- eller -SO₂-, og ringen er eventuelt substituert med minst én substituent **R¹²**,

forutsatt at

når **X** er O, er R^5 og R^6 fraværende,

når **X** er N, er R^6 fraværende,

når **X** er S, er R^5 og R^6 fraværende, eller minst én av R^5 og R^6 er okso,

5 når én av R^3 og R^4 er okso, er den andre fraværende,

når én av R^7 og R^8 er okso, er den andre fraværende, og

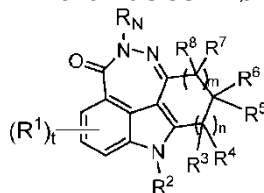
når **X** er C, og én av R^5 og R^6 er okso, er den andre fraværende;

R⁹, **R¹⁰** og **R¹¹**, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R¹² er valgt fra CN, halogen, haloalkyl, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, okso, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori R' , R'' og R''' er uavhengig valgt fra hydrogen, haloalkyl, alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller (R' og R'') og/eller (R'' og R''') sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra $-NR^{13}-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ og SO_2- .

R¹³ er valgt fra hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som er valgt fra en forbindelse med formel **(II)**:



(II)

eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvori:

R_N er valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

m og **n**, som kan være like eller forskjellige, hver er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

t er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

R¹ er ved hver forekomst uavhengig valgt fra halogen, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alkyl, alkenyl, alkynyl,

sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^2 er valgt fra hydrogen, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 , som kan være like eller forskjellige, er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, okso, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, alkynyl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, arylet, heterosyklylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} , eller (R^3 og R^4), og/eller (R^4 og R^5), og/eller (R^5 og R^6), og/eller (R^6 og R^7), og/eller (R^7 og R^8), sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - og $-SO_2$ -, og ringen er eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} , forutsatt at

når én av R^3 og R^4 er okso, er den andre fraværende,

når én av R^7 og R^8 er okso, er den andre fraværende, og

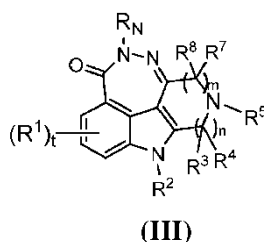
når én av R^5 og R^6 er okso, er den andre fraværende;

R^9 , R^{10} og R^{11} , som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^{12} er valgt fra CN, halogen, haloalkyl, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, okso, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori R' , R'' , og R''' er uavhengig valgt fra hydrogen, haloalkyl, alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - eller $-SO_2$ -.

R^{13} er valgt fra hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, som er valgt fra en forbindelse med formel **(III)**:



eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor:

R_N er valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

m og n , som kan være like eller forskjellige, hver er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

t er et heltall på 0, 1, 2 eller 3;

R^1 er ved hver forekomst uavhengig valgt fra halogen, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^2 er valgt fra hydrogen, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 og R^8 , som kan være like eller forskjellige, er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, okso, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, alkynyl og heteroaryl, hvori hvert av alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, arylet, heterosyklylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} , eller (R^3 og R^4), og/eller (R^4 og R^5), og/eller (R^5 og R^7), og/eller (R^7 og R^8), sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra $-NR^{13}-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, og $-SO_2-$, og ringen er eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ,

forutsatt at

når én av R^3 og R^4 er okso, er den andre fraværende, og

når én av R^7 og R^8 er okso, er den andre fraværende;

R^9 , R^{10} og R^{11} , som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori hvert av

alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heterosykylet, arylet og heteroarylet er uavhengig eventuelt substituert med minst én substituent R^{12} ;

R^{12} er valgt fra CN, halogen, haloalkyl, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, okso, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykyl, aryl og heteroaryl, hvori R' , R'' og R''' er uavhengig valgt fra hydrogen, haloalkyl, alkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykyl, aryl og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 3- til 8-leddet mettet, delvis eller helt umettet ring med 0, 1 eller 2 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra $-NR^{13}-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$; og

R^{13} er valgt fra hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosykyl.

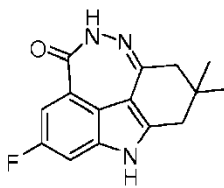
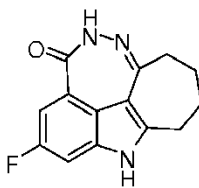
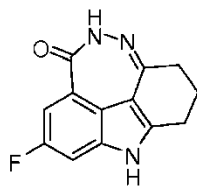
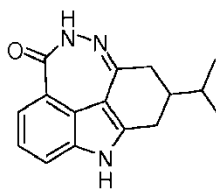
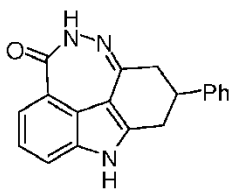
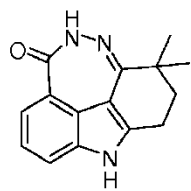
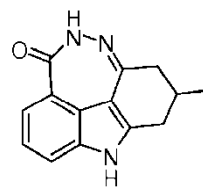
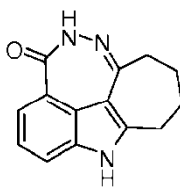
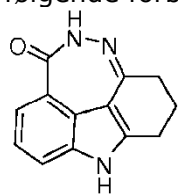
4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori m og n begge er et heltall på 1.

5. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori t er 1, og R^1 er halogen eller alkyl.

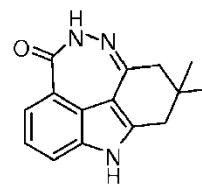
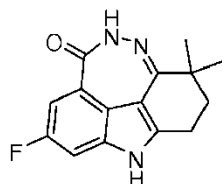
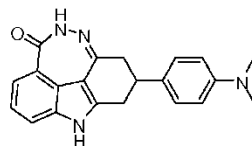
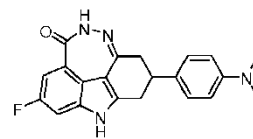
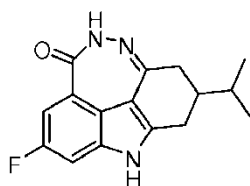
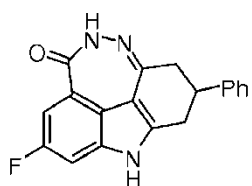
6. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R^2 er hydrogen.

7. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R^4 og R^5 , sammen med atomet/atomene til hvilke(t) de er festet, danner en 5-leddet mettet ring med ett nitrogenheteroatom.

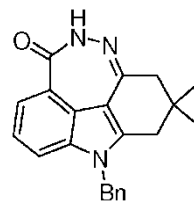
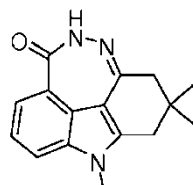
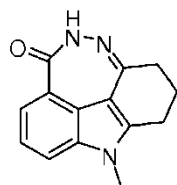
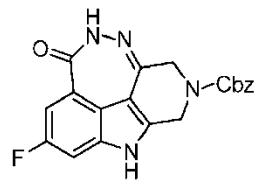
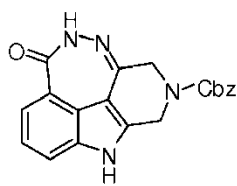
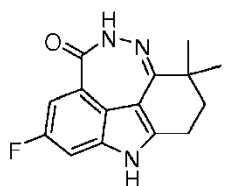
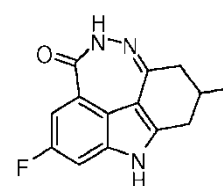
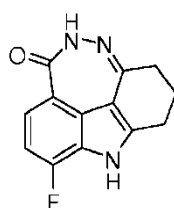
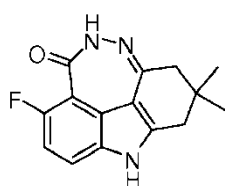
8. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, som er valgt fra følgende forbindelser:



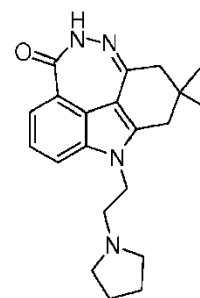
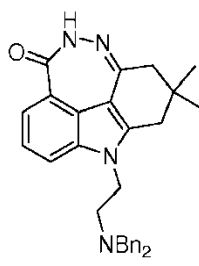
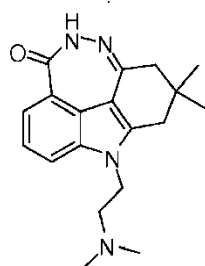
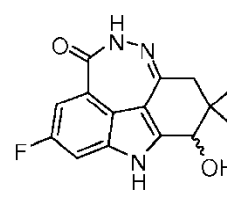
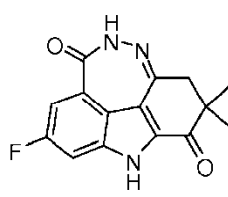
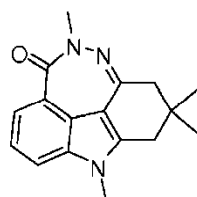
6



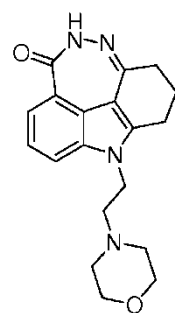
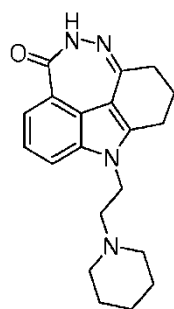
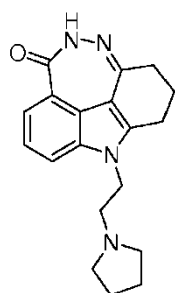
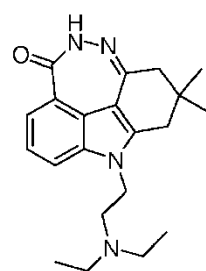
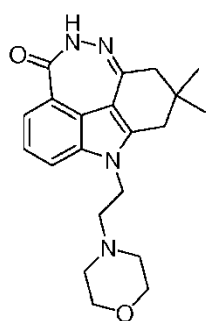
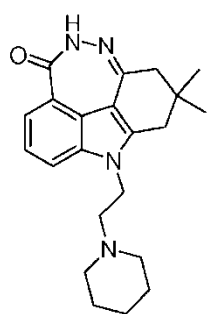
5



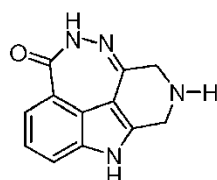
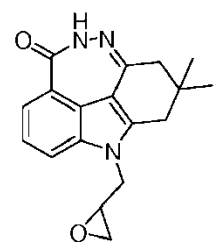
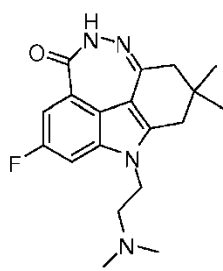
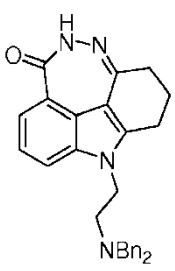
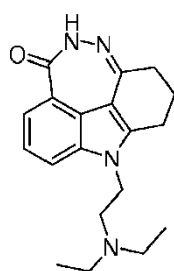
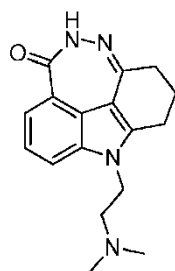
10



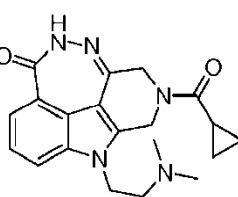
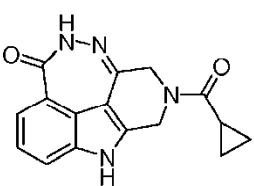
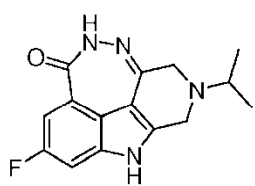
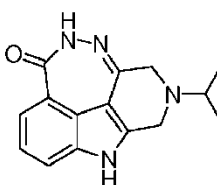
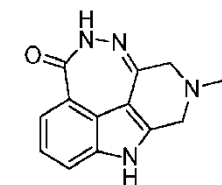
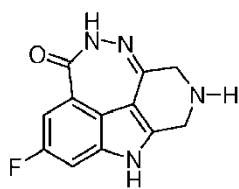
7



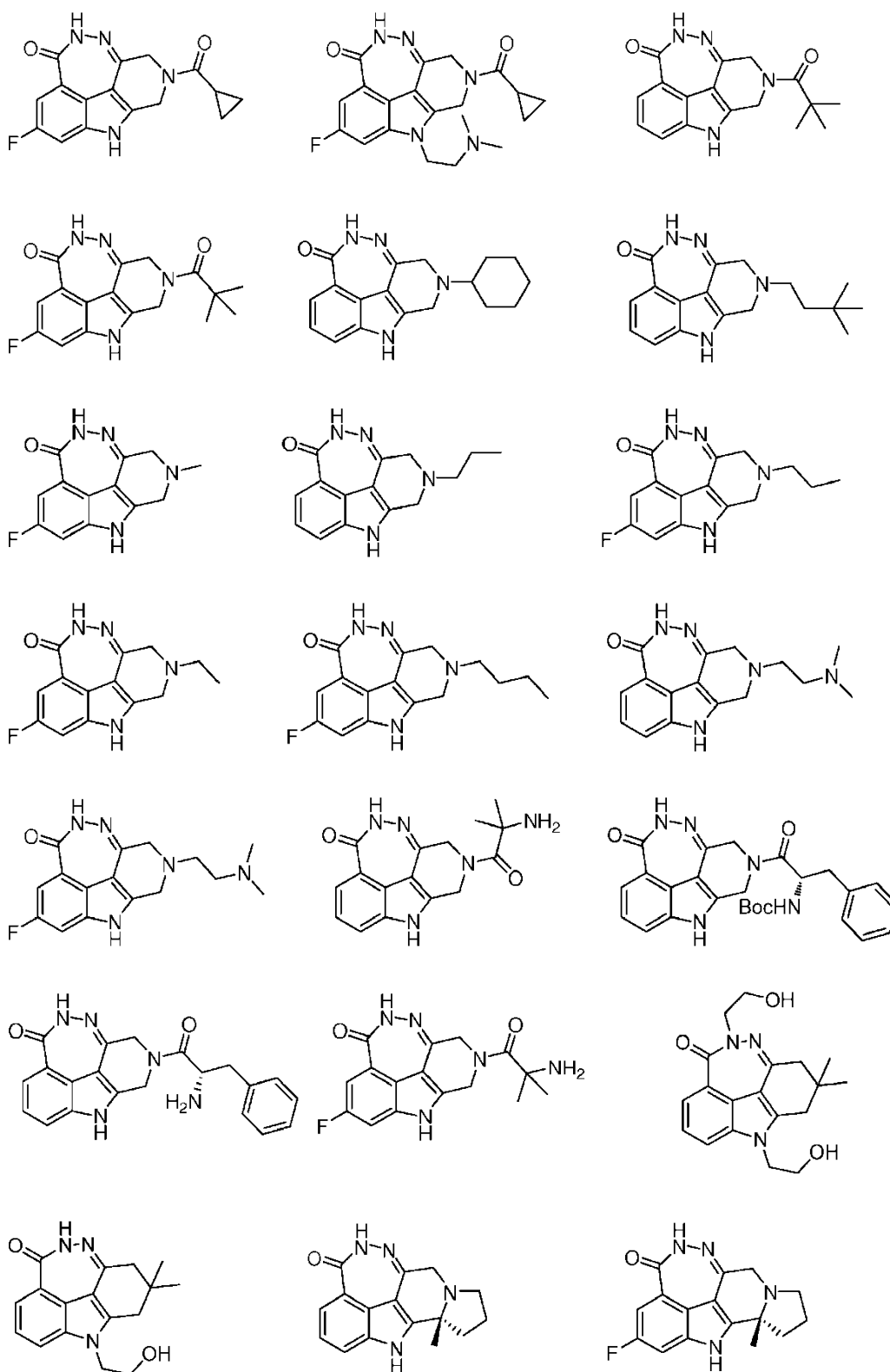
5



10

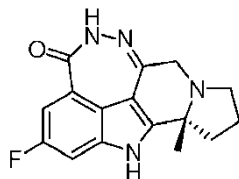


8



eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, som er



eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **10.** Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandling av kreft som responderer på inhibering av Poly(ADP-ribose)-polymerase.

15 **12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller en stereoisomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandling av minst én sykdom som responderer på inhibering av Poly(ADP-ribose)-polymerase.