



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.*C07D 491/08 (2006.01)**A61K 31/4353 (2006.01)**A61P 35/00 (2006.01)**C07D 491/18 (2006.01)**C07D 498/08 (2006.01)**C07D 498/18 (2006.01)**C07D 498/22 (2006.01)**C07D 513/18 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

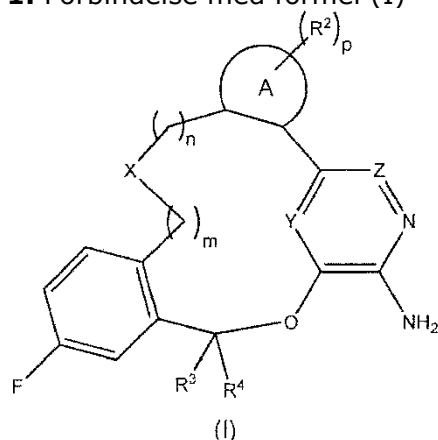
(21)	Translation Published	2017.05.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.01
(86)	European Application Nr.	13717555.0
(86)	European Filing Date	2013.02.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.14
(30)	Priority	2012.03.06, US, 201261607485 P 2013.01.31, US, 201361759307 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US-USA
(72)	Inventor	BAILEY, Simon, 12144 Wooded Vista Lane, San Diego, California 92128, US-USA BURKE, Benjamin, Joseph, 5761 Campanile Way, San Diego, California 92115, US-USA COLLINS, Michael, Raymond, 17330 Campillo Drive, San Diego, California 92128-2150, US-USA CUI, Jingrong, Jean, 13718 Treviso Court, San Diego, California 92130, US-USA DEAL, Judith, Gail, 24136 Safiro Court, Wildomar, California 92595, US-USA HOFFMAN, Robert, Louis, 728 Foxhall Court, San Marcos, California 92078, US-USA HUANG, Qinhua, 4219 Calle Mar De Ballenas, San Diego, California 92130, US-USA JOHNSON, Ted, William, 1740 Sorrel Court, Carlsbad, California 92011, US-USA KANIA, Robert, Steven, 10670 Haven Brook Place, San Diego, California 92130, US-USA KATH, John, Charles, 4168 Eastridge, La Mesa, California 91941, US-USA LE, Phuong, Thi, Quy, 2657 Prato Lane, San Diego, California 92108, US-USA MCTIGUE, Michele, Ann, 515 Hermes Avenue, Encinitas, California 92024, US-USA PALMER, Cynthia, Louise, 9847 Ogram Drive, La Mesa, California 91941, US-USA RICHARDSON, Paul, Francis, 5365 Renaissance Avenue, San Diego, California 92122, US-USA SACH, Neal, William, 4291 Corte Favor, San Diego, California 92130, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	MACROCYCLIC DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2011/138751 K.I. Milkiewicz ET AL: "Inhibitors of anaplastic lymphoma kinase: a patent review", Expert
------	-------------------	---

Opinion in Therapeutic Patents, vol. 20 1 January 2010 (2010-01-01), pages 1653-1681, XP055064115, DOI: 10.1517/13543776.2010.527332 Retrieved from the Internet: URL:<http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/13543776.2010.527332> [retrieved on 2013-05-27]

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)**

5 hvori:

X er valgt fra gruppen bestående av $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ og $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$;

10 Y og Z er hver uavhengig N eller CH, under forutsetning av at når Y er N, er Z CH, og når Z er N, er Y CH;

A er en ring valgt fra C_6 - C_{12} -aryl og 5-6-leddet heteroaryl;

15 R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ eller $-C(O)NR^9R^{10}$;

20 hver R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ og $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -

25

OR^9 , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_3 - C_6 -sykloalkyl, hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkyl og C_3 - C_6 -sykloalkyl uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ og $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

hver R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

hver R^9 og R^{10} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl;

m er 0, 1, 2 eller 3;

n er 0, 1, 2 eller 3;

p er 0, 1, 2, 3 eller 4;

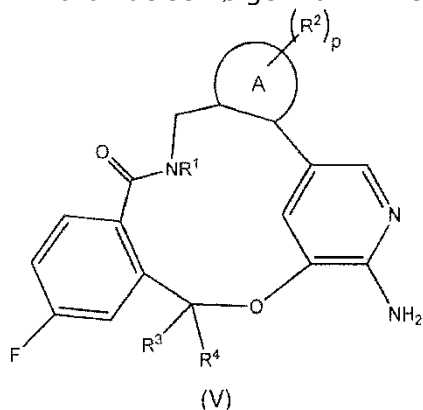
hver q er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;

hver r er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og

hver t er uavhengig 0, 1 eller 2;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formel (V)



hvor:

5 A er en ring valgt fra C₆-C₁₂-aryl og 5-6-leddet heteroaryl;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₂-aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkylet, C₂-C₆-alkenylet, C₂-C₆-alkynylet, C₃-C₆-sykloalkylet, C₆-C₁₂-arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

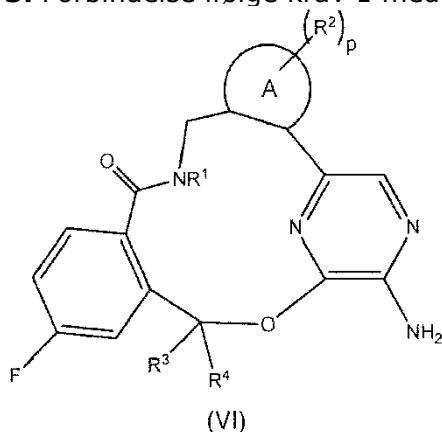
15 hver R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₂-aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ og -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkylet, C₂-C₆-alkenylet, C₂-C₆-alkynylet, C₃-C₆-sykloalkylet, C₆-C₁₂-arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 R³ og R⁴ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl og C₃-C₆-sykloalkyl, hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkyl og C₃-C₆-sykloalkyl uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

30

- hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ og -C(O)NR⁹R¹⁰; hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;
- hver R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;
- hver R^9 og R^{10} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl;
- p er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- hver q er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og
- hver t er uavhengig 0, 1 eller 2;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 med formel (VI)



hvor:

A er en ring valgt fra C₆-C₁₂-aryl og 5-6-leddet heteroaryl;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₂-aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkylet, C₂-C₆-alkenylet, C₂-C₆-alkynylet, C₃-C₆-sykloalkylet, C₆-C₁₂-arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

hver R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₂-aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ og -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkylet, C₂-C₆-alkenylet, C₂-C₆-alkynylet, C₃-C₆-sykloalkylet, C₆-C₁₂-arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ og R⁴ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl og C₃-C₆-sykloalkyl, hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkyl og C₃-C₆-sykloalkyl uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ eller -C(O)NR⁹R¹⁰;

hver R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₆-C₁₂-aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus, 5-6-leddet heteroaryl, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ og -C(O)NR⁹R¹⁰; hvori hvert hydrogen på C₁-C₆-alkylet, C₂-C₆-alkenylet, C₂-C₆-alkynylet, C₃-C₆-sykloalkylet, C₆-C₁₂-arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -

$\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

5 hver R^7 and R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl, hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet, C_2 - C_6 -alkenylet, C_2 - C_6 -alkynylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, C_6 - C_{12} -arylet, den 3-12-leddede heteroalisyklusen og det 5-6-leddede heteroarylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

10 hver R^9 og R^{10} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 - C_{12} -aryl, 3-12-leddet heteroalisyklus og 5-6-leddet heteroaryl;

p er 0, 1, 2, 3 eller 4;

15 hver q er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og

hver t er uavhengig 0, 1 eller 2;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **4.** Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_3 - C_6 -sykloalkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori hvert R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ og $-\text{CN}$; hvori hvert hydrogen på C_1 - C_6 -alkylet og C_3 - C_6 -sykloalkylet uavhengig kan være valgfritt substituert med halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori A er en ring valgt fra gruppen bestående av fenyl, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, triazin, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oksazol og isoksazol, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **8.** Forbindelse ifølge krav 1 som er (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetyl-15-okso-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoksadiazasyklotetradecin-3-karbonitril, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **9.** Forbindelse ifølge krav 1 som er (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetyl-15-okso-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(meteno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoksadiazasyklotetradecin-3-karbonitril.

15 **10.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

20 **11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som medikament, fortrinnsvis i behandlingen av kreft hos et pattedyr.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori kreften medieres av anaplastisk lymfomkinase (ALK).

25 **13.** Forbindelsen ifølge krav 11, hvori kreften medieres av EML4-ALK-fusjonsprotein.

14. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori kreften medieres av et EML4-ALK-fusjonsprotein med minst én mutasjon.

30 **15.** Forbindelsen ifølge krav 14, hvori mutasjonen er L1196M eller C1156Y.

35 **16.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 15, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), plateepitelkarsinom, hormonrefraktær prostatakreft, papillær nyrecellekarsinom, kolorektal adenokarsinom, nevroblastomer, anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) og gastrisk kreft.

17. Kombinasjon av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et ytterligere antikreftmiddel.