



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970332 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.28
(86)	European Application Nr.	14716910.6
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, EP, 13382089
(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	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, C/ Melchor Fernandez Almagro 3, 28029 Madrid, ES-Spania
(72)	Inventor	PASTOR FERNÁNDEZ, Joaquín, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania FERNÁNDEZ-CAPETILLO RUIZ, Oscar, Fermin Caballero 563D., Madrid E-28029, ES-Spania MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Sonia, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania BLANCO APARICIO, Carmen, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania RICO FERREIRA, María del Rosario, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania TOLEDO LÁZARO, Luis Ignacio, María Zambrano 410D, Zaragoza 50015, ES-Spania RODRÍGUEZ ARÍSTEGUÍ, Sonsoles, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania MURGA COSTA, Matilde, Fermin Caballero 563D., Madrid E-28029, ES-Spania VARELA BUSTO, Carmen, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania LOPEZ CONTRERAS, Andrés Joaquín, Martín Lutero King22, Molina de Segura (Murcia) 30500, ES-Spania RENNER, Oliver, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas(CNIO)Melchor Fernández Almagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania NIETO SOLER, María, Calle Josep Pla 37Bajo 2Mataró 08304, Barcelona, ES-Spania

CEBRIÁN MUÑOZ, David Alvaro, Centro Nacional de Investigaciones
Oncológicas(CNIO)Melchor FernándezAlmagro 3, Madrid E-28029, ES-Spania

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

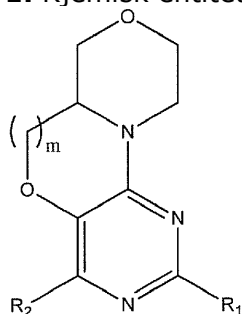
(54) Title **CHEMICAL ENTITIES**

(56) References

Cited:

WO-A1-2012/082997, I. M. WARD ET AL: "UV-induced Ataxia-telangiectasia-mutated and Rad3-related (ATR) Activation Requires Replication Stress", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 11, 12 March 2004 (2004-03-12), pages 9677-9680, XP055121721, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.C300554200, LUIS I TOLEDO ET AL: "A cell-based screen identifies ATR inhibitors with synthetic lethal properties for cancer-associated mutations", NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY, vol. 18, no. 6, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 721-727, XP055032427, ISSN: 1545-9993, DOI: 10.1038/nsmb.2076

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. Kjemisk entitet valgt fra forbindelser med formel (I)**

(I)

5 hvori

R_1 representerer et bisyklisk heteroaryl valgt fra gruppen bestående av indazoly, indoly, benzimidazoly og pyrrolopyridiny;

R_2 er valgt fra $NR_3SO_2R_3$, alkyl og sykloalkyl;

hvori R_3 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra H, alkyl eventuelt substituert

10 av 1, 2 eller 3 haloatomer, sykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3

haloatomer og heterosykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer;

og

m er 1 eller 2;

alkyl er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 10 karbonatomer (C_1 -

15 C_{10}) eller et forgrenet mettet hydrokarbon på mellom 3 og 10 karbonatomer (C_3 - C_{10});

sykloalkyl er et mono- eller bisyklisk mettet C_3 - C_{10} -hydrokarbon, som eventuelt kan fusjoneres med en arylgruppe; eller sykloalkyl er adamantyl;

heterosykloalkyl er en C-kjedet eller N-kjedet 3-10-leddet mettet mono- eller

20 bisyklisk ring, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 ringheteroatomer uavhengig valgt

fra N, S og O, hvori et N- eller S-atom i ringen kan substitueres med oksygen for å danne en N-oksid-, sulfoksid- eller sulfongruppe;

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl; og

heteroaryl er en 5-, 6-, 9- eller 10-, 12-, 13- eller 14-leddet mono-, bi- eller

25 trisyklisk aromatisk ring, som kan inneholde 1, 2, 3 eller 4 ringheteroatomer

uavhengig valgt fra N, S og O;

hvori når R_2 representerer alkyl eller sykloalkyl, substitueres alkyl eller sykloalkyl med minst én substituent valgt fra $(NR_4)_nSO_2R_4$, hvori n er 0 eller 1, OH og CN;

og alkylet eller sykloalkyl er ytterligere eventuelt substituert med 1 eller 2

30 substituenten uavhengig valgt fra halo, CN, $COOR_4$, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, sykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2

eller 3 haloatomer og $O(C_1-C_6)$ alkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, eller med 2 substituenten på et enkelt atom som er tatt sammen med atomet som de er bundet til for å danne en syklisk struktur valgt fra sykloalkyl og heterosykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 grupper valgt

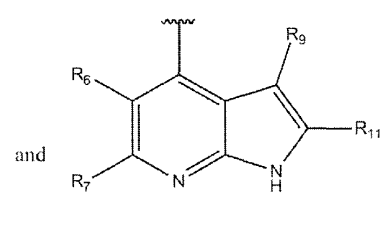
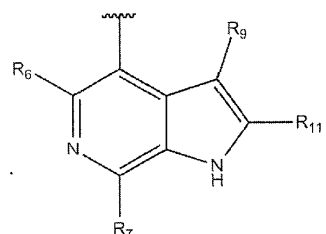
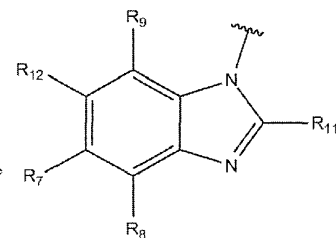
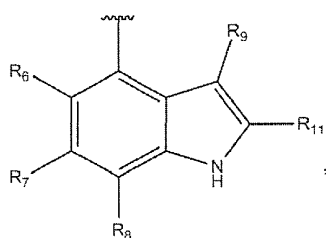
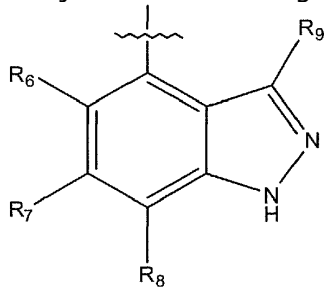
5 fra halo, C_1-C_4 -alkyl, $C(O)C_1-C_4$ -alkyl og $C(O)O-C_1-C_4$ -alkyl; når R_3 er valgt fra alkyl, sykloalkyl og heterosykloalkyl, da kan alkylet, heterosykloalkylet og sykloalkylet eventuelt substitueres ved hver forekomst med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, hvori substituentene er uavhengig valgt fra halo, OH, CN, $COOR_4$, CF_3 , NR_4R_4 , NR_4COR_4 , $(NR_4)_nSO_2R_4$, hvori n er 0 eller 1, 10 alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 haloatomer, sykloalkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 haloatomer, O-alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 haloatomer, og hvori to substituenten på et enkelt atom kan bli tatt sammen med atomet som de er bundet til for å danne en syklisk struktur valgt fra sykloalkyl og heterosykloalkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 grupper 15 valgt fra halo, $C(O)C_1-C_4$ -alkyl, $C(O)O-(C_1-C_4$ -alkyl) og C_1-C_4 -alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 haloatomer;

hver bisyklisk heteroarylgruppe representert av R_1 eventuelt kan substitueres ved hver forekomst med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halo, OH, CN, $COOR_4$, CF_3 , NR_4R_4 , NR_4COR_4 , $(NR_4)_nSO_2R_4$, hvori n er 0 eller 1, NHR_5 , 20 alkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, O-alkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, sykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer og heterosykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer;

R_4 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra H, alkyl, aryl, heteroaryl, sykloalkyl 25 og heterosykloalkyl, hvori alkyl, aryl, heteroaryl, sykloalkyl og heterosykloalkyl eventuelt substitueres av 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra halo, alkyl, O-alkyl, $N(C_1-C_4$ -alkyl) $_2$, $N(C_1-C_4$ alkyl) COC_1-C_4 -alkyl, eller R_4 -gruppene tas sammen med atomet/-ene om de(t) er bundet til for å danne et heterosykloalkyl, eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer eller, hvor det finnes en substituent 30 omfattende en R_4 -gruppe på et alkyl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl, R_4 -gruppen kan tas sammen med en substituent på dette alkylet, sykloalkylet eller heterosykloalkylet for å danne et heterosykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer; og

R_5 er uavhengig valgt fra COalkyl, COaryl eller COheteroaryl; 35 og farmasøytisk akseptable salter, solvater og stereoisomerer derav.

2. Kjemisk entitet ifølge krav 1, hvori R₁ er valgt fra



hvori

R₆ er valgt fra halo og H;

R₇, R₈ og R₉ hver uavhengig er valgt fra H; halo; CN; R₁₀; og OR₁₀; hvori R₁₀ er (C₁-C₆)alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 haloatomer;

R₁₁ er valgt fra H, R₁₀, NR₄R₄ og NR₄COR₄;

hvori R₄ uavhengig er valgt ved hver forekomst fra H eller alkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, eller R₄-gruppene er tatt sammen med atomet/-ene som de er bundet til for å danne heterosykloalkyl, eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer; og

R₁₂ er valgt fra H, halo, OR₁₀ eller R₁₀.

3. Kjemisk entitet ifølge krav 2, hvori:

(i) R₆ er valgt fra H og halo;

R₇, R₈ og R₉ er valgt fra H, halo, CN, O(C₁-C₆)alkyl og (C₁-C₆)alkyl eventuelt substituert av ett eller flere haloatomer;

R₁₁ er valgt fra H, (C₁-C₆)alkyl, NR₄R₄ og NR₄COR₄; og

R₁₂ er valgt fra H, halo, (C₁-C₆)alkyl og O(C₁-C₆)alkyl;

(ii) R₆, R₇, R₈, R₉ og R₁₂ er H; og R₁₁ er valgt fra (C₁-C₆)alkyl, NR₄R₄ og NR₄COR₄;

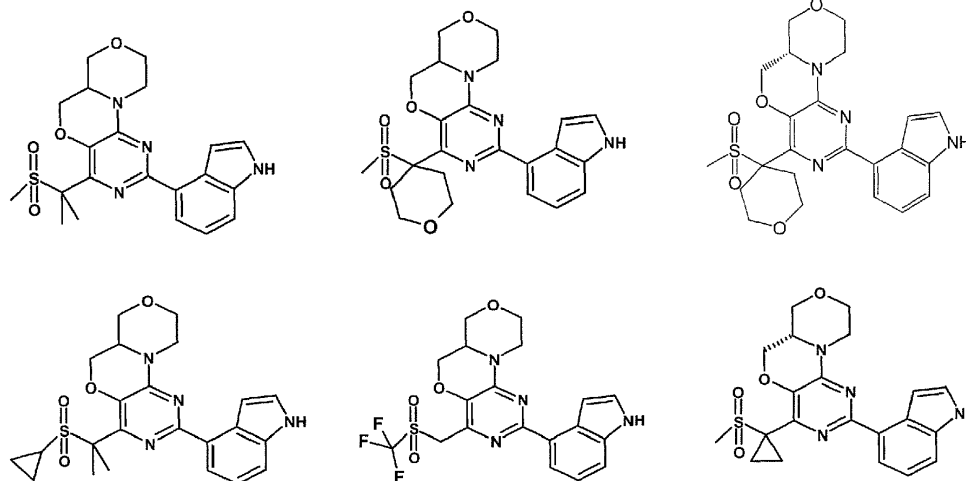
- (iii) R_6 , R_8 , R_9 , R_{11} og R_{12} er H; og R_7 er valgt fra halo, CN, $O(C_1-C_6)$ alkyl og (C_1-C_6) alkyl eventuelt er substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer; eller
- (iv) R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} og R_{12} er H.

4. Kjemisk entitet ifølge krav 1, hvori R_2 er $(CH_2)_pC(R_{13})_2(CH_2)_qQ$, hvori Q er $(NR_4)_nSO_2R_4$, OH eller CN, hvori p og q uavhengig er 0, 1 eller 2 og hvori (i) R_{13} er uavhengig valgt ved hver forekomst fra gruppen bestående av H og (C_1-C_4) alkyl, eller (ii) ett R_{13} er valgt fra gruppen bestående av H og (C_1-C_4) alkyl, eller det andre R_{13} er tatt sammen med R_4 , hvis det finnes, for å danne et 3–6-leddet heterosykloalkyl eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 haloatomer, eller (iii) R_{13} -gruppen er tatt sammen med karbonet som de er bundet til for å danne en syklisk struktur valgt fra (C_3-C_6) sykloalkyl og 3–6-leddet heterosykloalkyl, eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 grupper valgt fra halo, C_1-C_4 -alkyl, $C(O)C_1-C_4$ -alkyl og $C(O)O-C_1-C_4$ -alkyl.

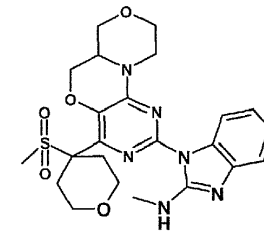
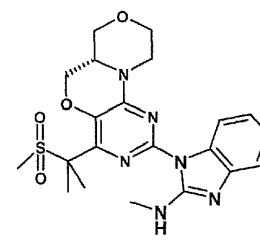
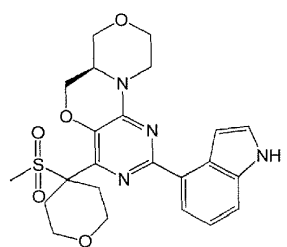
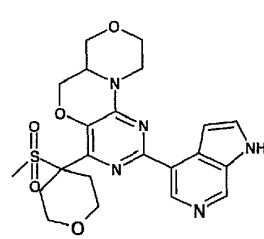
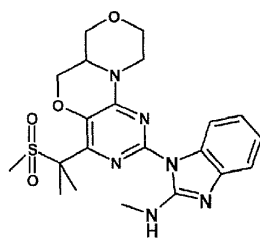
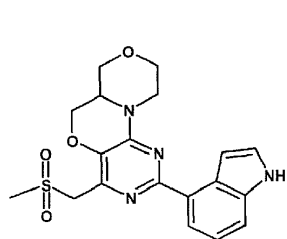
5. Kjemisk entitet ifølge krav 4, hvori begge R_{13} -grupper er H, hvori begge R_{13} -grupper er metyl, eller hvori R_{13} -gruppene er tatt sammen med karbonet som de er bundet til for å danne syklopropanyl, syklobutyl, tetrahydropyranyl, piperidinyll, N-etoksykarbonylpiperidinyll eller N-metylpiperidinyll; eventuelt hvori Q er SO_2R_4 .

6. Kjemisk entitet ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori når m er 1, er det obligatoriske kirale senteret i den kjemiske entiteten med formel (I) i konfigurasjonen (S), og hvori når m er 2, er det obligatoriske kirale senteret i den kjemiske entiteten med formel (I) i konfigurasjonen (R).

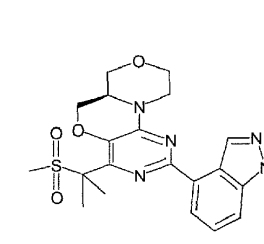
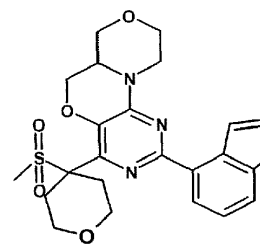
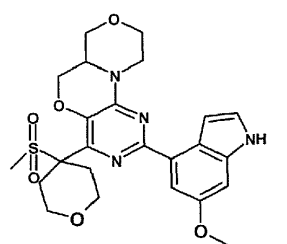
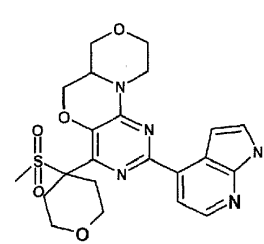
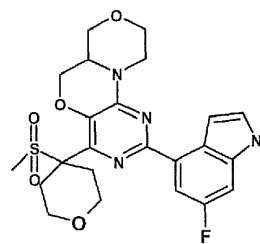
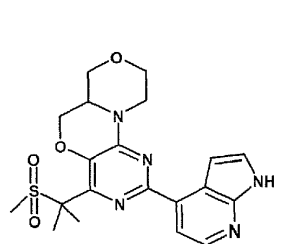
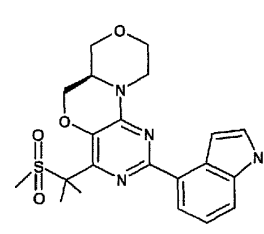
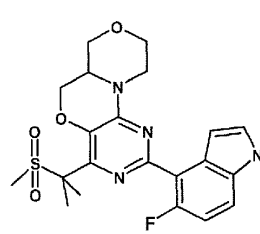
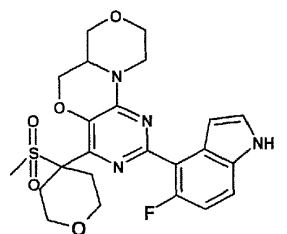
7. Kjemisk entitet ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:



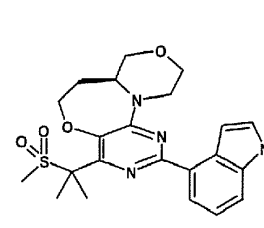
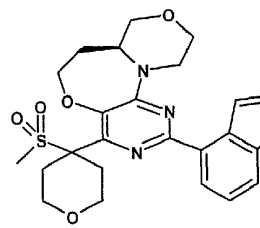
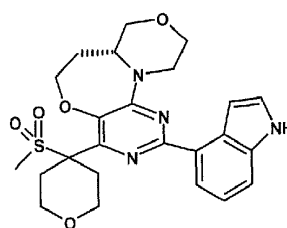
5



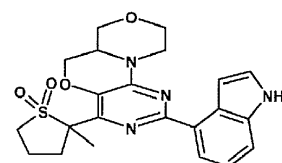
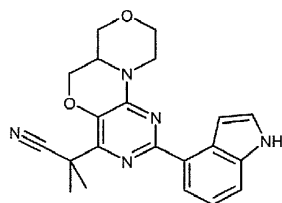
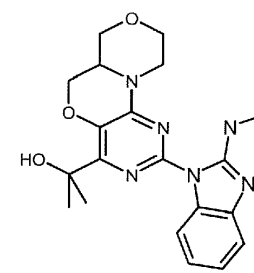
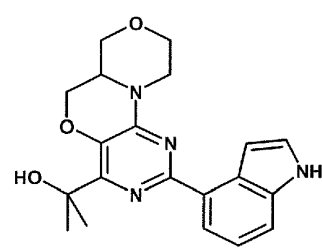
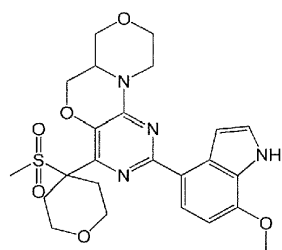
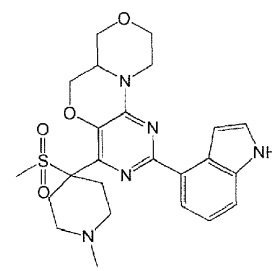
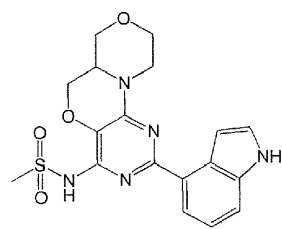
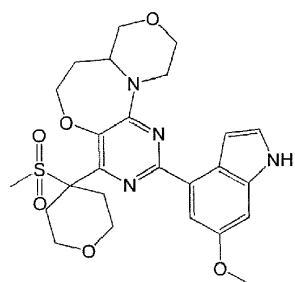
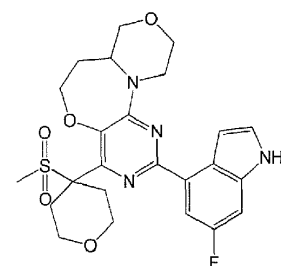
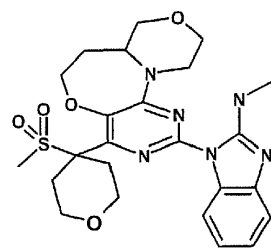
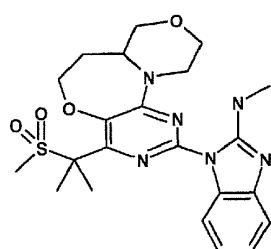
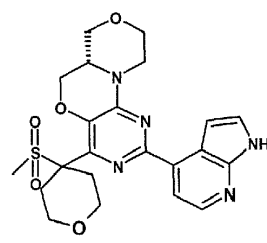
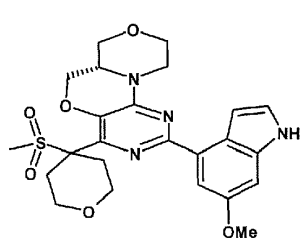
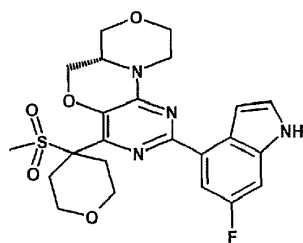
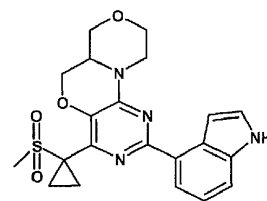
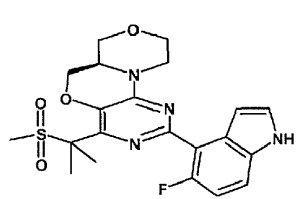
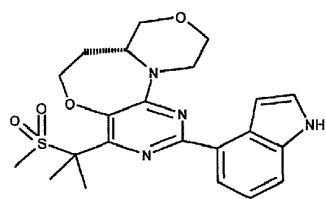
5



10



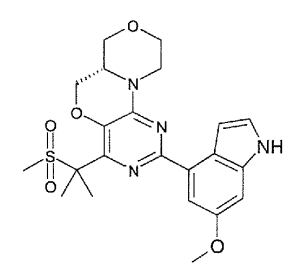
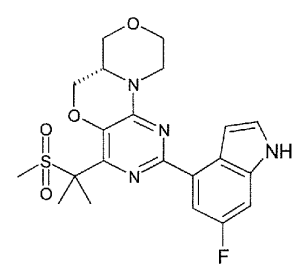
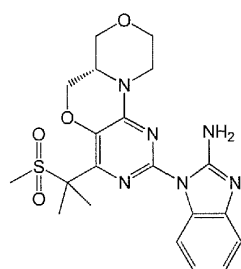
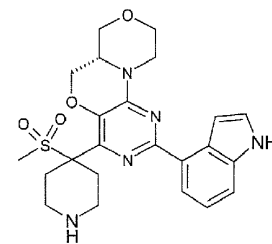
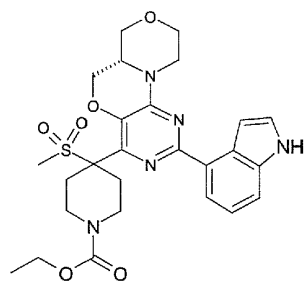
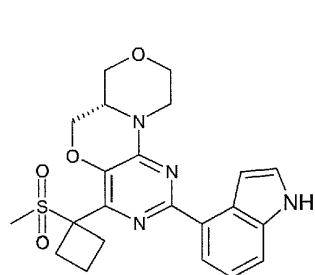
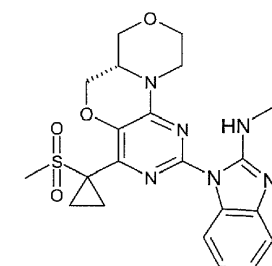
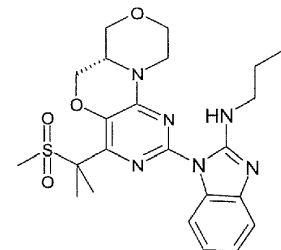
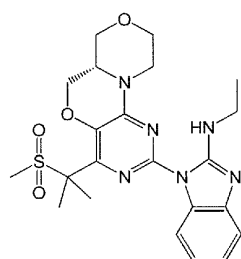
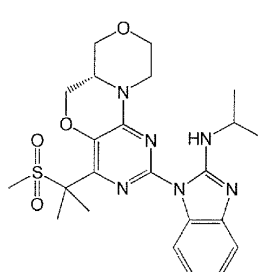
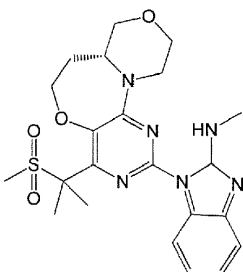
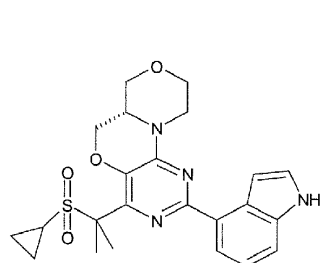
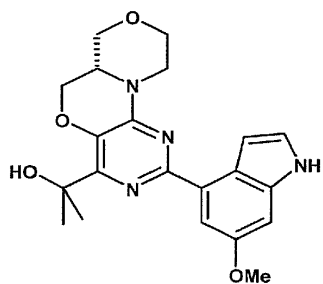
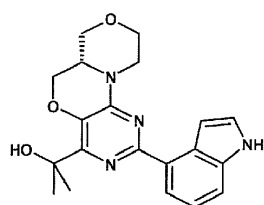
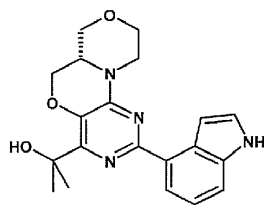
6



5

10

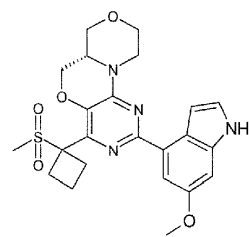
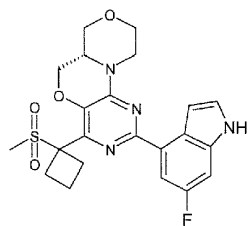
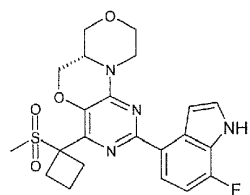
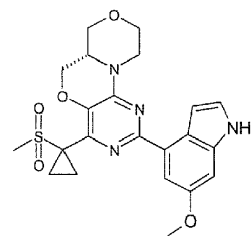
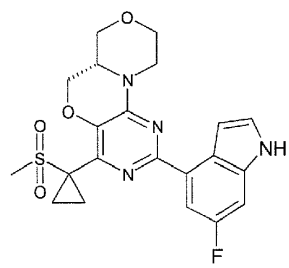
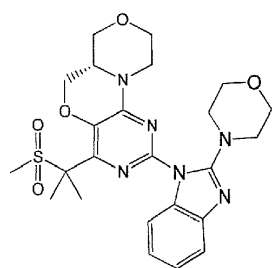
7



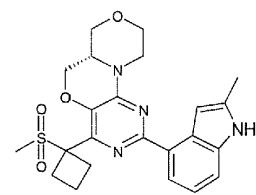
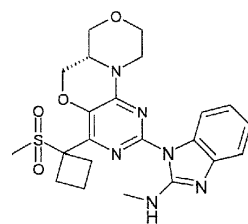
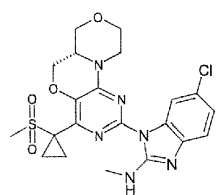
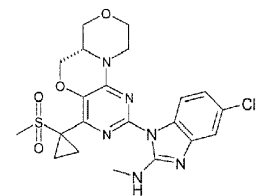
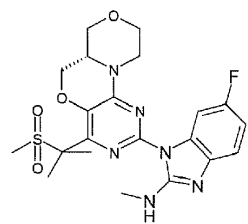
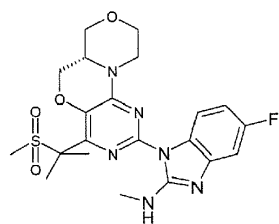
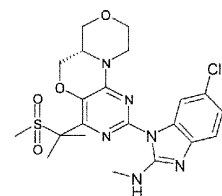
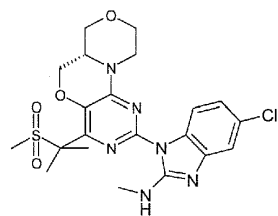
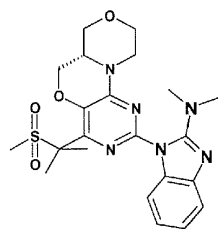
5

10

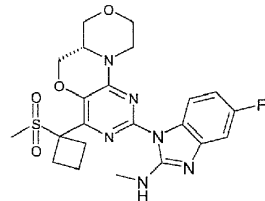
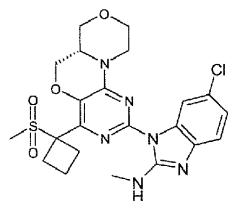
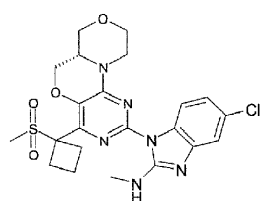
8



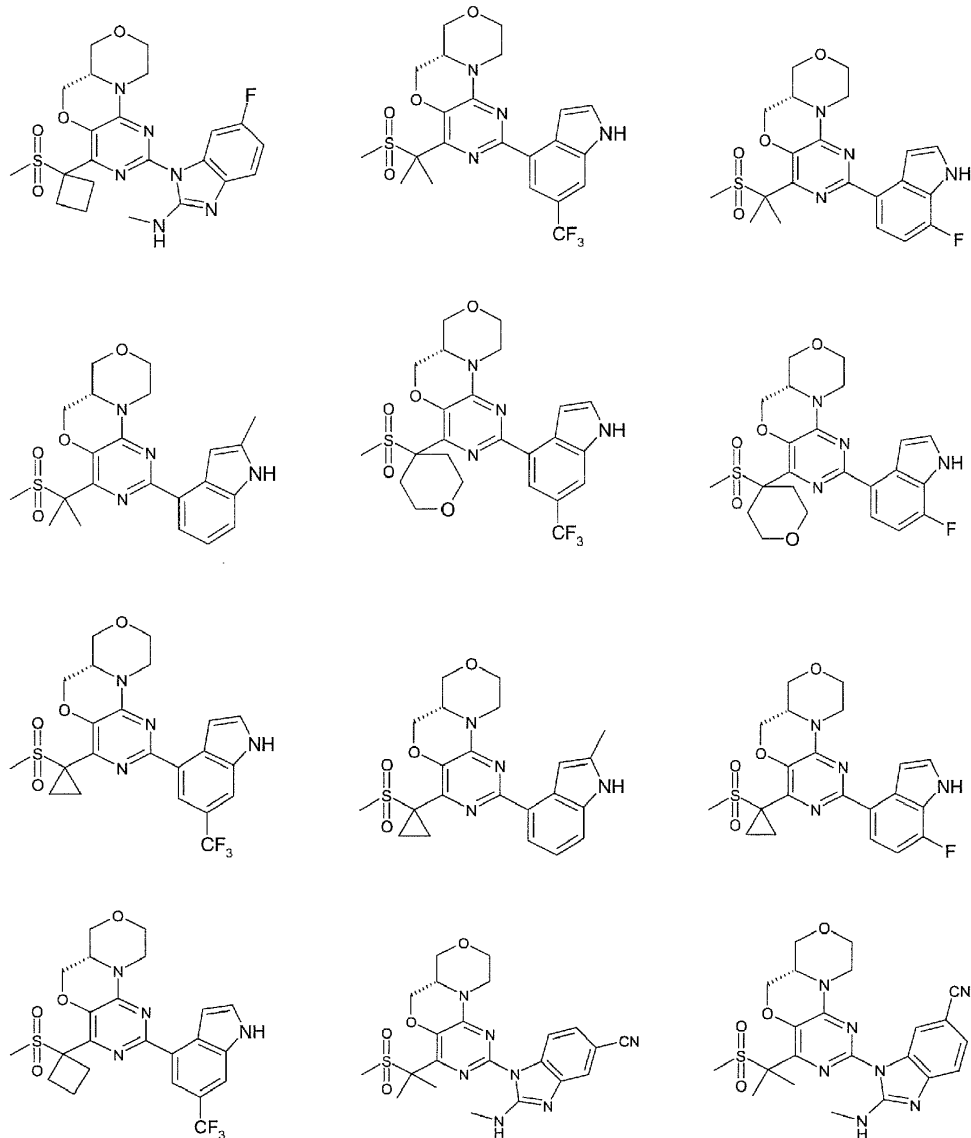
5



10



9

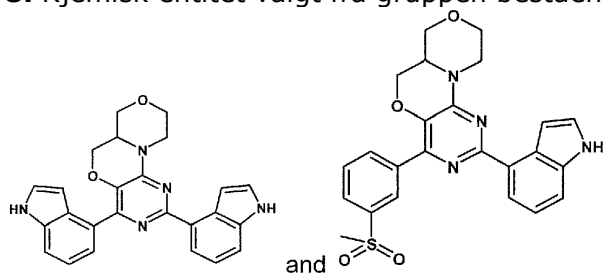


5

og farmasøytisk akseptable salter, solvater og stereoisomerer derav.

10

8. Kjemisk entitet valgt fra gruppen bestående av:



og farmasøytisk akseptable salter, solvater og stereoisomerer derav.

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en kjemisk entitet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner eller

15

hjelpestoff.

10. Kjemisk entitet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i medisin.

5

11. Kjemisk entitet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand er ATR-aktivitet er implisert.

10

12. Anvendelse av en kjemisk entitet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 i fremstillingen av et medikament for behandling av en sykdom eller tilstand er ATR-aktivitet er implisert.

15

13. Den kjemiske entiteten for anvendelse ifølge krav 11 eller for anvendelse ifølge krav 12, hvori sykdommen eller tilstanden der ATR-aktivitet er implisert er en sykdom eller tilstand forbundet med økt proliferasjon, slik som kreft.

20

14. Den kjemiske entiteten for anvendelse eller anvendelse ifølge krav 13, hvori sykdommen eller lidelsen der ATR-aktivitet er implisert er endometriekreft, tykktarmskreft eller magekreft.

25

15. Kombinasjonsprodukt omfattende:

(A) en kjemisk entitet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8; og

(B) et annet terapeutisk middel som er nyttig ved behandling av kreft og/eller en proliferativ sykdom,

hvori hver av bestanddelene (A) og (B) er formulert i sammenblanding med en farmasøytisk akseptable adjuvant, tynner eller bærer.

30